(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 529 361**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2009** **E 09762894 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014** **EP 2300475**

(54) Título: **Dicarbazoles y métodos de uso**

(30) Prioridad:

11.06.2008 US 60746 P
28.01.2009 US 148001 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2015

(73) Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

DYKE, HAZEL, JOAN;
ELLWOOD, CHARLES;
GANCIA, EMANUELA;
GAZZARD, LEWIS, J.;
GOODACRE, SIMON, CHARLES;
KINTZ, SAMUEL, S.;
LYSSIKATOS, JOSEPH, P.;
MACLEOD, CALUM;
WILLIAMS, KAREN y
CHEN, HUIFEN

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 529 361 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

Dicarbazoles y métodos de uso

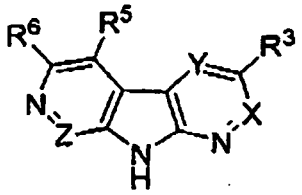
La invención se refiere a compuestos de 1,7-dicarbazol que son útiles como inhibidores de cinasas, más específicamente útiles como inhibidores de cinasa de control 1 (chk1), por lo tanto útiles como agentes terapéuticos contra el cáncer. La invención también se refiere a composiciones, más específicamente, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y sus usos médicos para tratar varias formas de cáncer y trastornos hiperproliferativos.

Las células individuales se replican haciendo una copia exacta de sus cromosomas, y después segregándolos en células separadas. Este ciclo de replicación de ADN, separación de cromosomas y división se regula por mecanismos dentro de la célula que mantienen el orden de las etapas y aseguran que cada etapa se lleve a cabo de forma precisa. Los puntos de control del ciclo celular están involucrados en esos procesos (Hartwell et al., Science, 3 de noviembre de 1989, 246(4930):629-34) en donde las células pueden detenerse para asegurar que los mecanismos de reparación de ADN tienen tiempo para actuar antes de continuar a lo largo del ciclo celular hasta la mitosis. Hay dos de estos puntos de control en el ciclo celular, el punto de control G1/S que está regulado por p53 y el punto de control G2/M que está controlado por la serina/treonina cinasa, cinasa de control 1 (chk1).

Chk1 y Chk2 no están relacionadas estructuralmente aunque las serina/treonina cinasas funcionalmente solapantes se activan en respuesta a estímulos genotóxicos (revisado en Bartek et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001, vol. 2, págs. 877-886). Chk1 y Chk2 retransmiten las señales de punto de control de la ATM y ATR, que las fosforila y activa. Chk2 es una proteína estable expresada a lo largo del ciclo celular, activada principalmente por ATM en respuesta a rupturas de ADN bicatenario (DSB). Por el contrario, la expresión de la proteína Chk1 está principalmente restringida a las fases S y G2. En respuesta a daño en el ADN, Chk1 se fosforila y activa por ATM/ATR, lo que da como resultado la detención del ciclo celular en las fases S y G2/M para permitir la reparación del daño en el ADN (revisado en Cancer Cell, Bartek y Lukas, Volumen 3, 5ª edición, mayo de 2003, páginas 421-429. Se ha demostrado que la inhibición de Chk1 anula la detención del ciclo celular, lo que conduce a una muerte potenciada de células tumorales después del daño en el ADN por varios agentes quimioterapéuticos. Las células que carecen de puntos de control de G1 son particularmente dependientes de los puntos de control de S y G2/M y se espera por lo tanto que sean más sensibles a tratamiento quimioterapéutico en presencia de un inhibidor de chk1, mientras que se puede predecir que las células normales con puntos de control de G1 funcionales sufran menor muerte celular.

El documento WO 2009/151598 describe compuestos que tienen actividad como inhibidores de AIK e inhibidores de c-KIT. Bhatti et al., (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,1997,3581) describen reacciones que incluyen la pirólisis de pirazoles 1-sustituidos. Bahekar et al (Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 5950-5964) divulgan la síntesis de derivados del ácido 1,7,9-triaza-fluoreno-6-carboxílico 3,8,9-trisustituidos y sus propiedades como secretagogos de insulina. El documento WO 01/68648 describe beta-carbolinas sustituidas como inhibidores de IKB-cinasa. Hayakawa et al., (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17 (2007) 2438-2442) divulgan la síntesis y evaluación biológica de derivados de pirido[3,2':4,5]furo[3,2-dipirimidina como nuevos inhibidores de PI3 cinasa p110α. El documento US 2006/0264493 divulga derivados tetracíclicos de pirazol. El documento WO 2009/004329 se refiere a 9H-pirimido[4,5-b]indoles, compuestos de 9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d)piridina.

La invención se refiere a 1,7-dicarbazoles de Fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) con actividad inhibidora de cinasas, más específicamente con actividad inhibidora de chk1. Los compuestos de la presente invención son también útiles como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3), cinasa KDR, y tirosina quinasa similar a FMS (FLT3). Por consiguiente, los compuestos de la invención y composiciones de las mismas son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tal como el cáncer.



(I)

X es CR^2;
Y es CR^4;
Z es CR^8;
R^2 es H, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, OH, $-NO_1$, alquilo C_1-C_5, -O(alquilo C_1-C_5), -S(alquilo C_1-C_5) o $N(R^{22})_2$;
R^3 es H, halo, CN, $-O-R^9$, $-N(R^{22})-R^9$, $-S(O)_p-R^9$ o R^9;
p es 0, 1 o 2;

R^4 es H, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, OH, NO_2, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-CR^{14}R^{15})_nS(O)_pR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11},R^{12}$, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13};

cada n es independientemente 0-5;

R^5 es H, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, OH, $-NO_2$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_pR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')OR^{11}$ $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{15}R^{15})_nOC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13};

R^6 es CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, halo, $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-OC(=Y')R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13};

R^8 es H, halo, CN, NO_2, $N(R^{22})_2$, OH, O(alquilo C_1-C_3) o alquilo C_1-C_3, en el que cada uno de dichos alquilos está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos flúor;

cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a tres grupos R^{10};

cada R^{10} es independientemente H, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, halo, R^{11}, $-OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-NR^{12}C(=NR^{12})R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, oxo, $-C(=Y')OR^{11}$, $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_qR^{11}$ $-NR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-OC(=Y')R^{11}$, $-OC(=Y')NR^{11}R^{12}$, o $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$;

cada q es independientemente 1 o 2;

R^{11} y R^{12} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}, en el que dos grupos geminales R^{13} se toman opcionalmente junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{18};

R^{11} y R^{12} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{13};

cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-CR^{14}R^{15})_nSR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{17}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16};

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{18};

R^{16} y R^{17} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{18};

R^{16} y R^{17} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{18};

cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{23}R^{24}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{23}R^{24}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{23}, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{24}C(=Y')R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{24}C(=Y')OR^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{22}C(=Y')NR^{23}R^{24}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{24}SO_2R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{23}R^{24}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{23}$ o $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{23}R^{24}$, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{21};

R^{19} y R^{20} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6

a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{25};
R^{23} y R^{24} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{21};
R^{23} y R^{24} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{21};
cada R^{21} es independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y')R^{25}$, $-C(=Y')OR^{25}$, $-C(=Y')NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NR^{26}C(=Y')R^{25}$, $-NR^{26}C(=Y')OR^{25}$, $-NR^{22}C(=Y')NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-OC(=Y')R^{25}$, $-OC(=Y')NR^{25}R^{26}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, o $-S(O)_2NR^{25}R^{26}$, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y 5 o 6 miembros heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{25};
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclil arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, -alquilo C_1-C_6, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)(alquilo C_1-C_6), $NHSO_2$(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)$_2$, -OC(O)NH_2, -OC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -OC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C_1-C_6) y -N(alquil C_1-C_6)C(O)O(alquilo C_1-C_6);
R^{25} y R^{26} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, $-OCF_3$, CF_3, $-NO_2$, -alquilo C_1-C_6, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)(alquilo C_1-C_6), $-NHSO_2$(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)$_2$, -OC(O)NH_2, -OC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -OC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, NHC(O)O(alquilo C_1-C_6) y -N(alquil C_1-C_6)C(O)O(alquilo C_1-C_6);
Y' es independientemente O, NR^{22} o S; y
cada R^{22} es independientemente H o alquilo C_1-C_5.

La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (I), (I-a), y/o (I-b) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (I), (I-a), y/o (I-b) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que comprende adicionalmente un segundo agente quimioterapéutico. Por lo tanto, las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un humano), tal como cáncer.

La presente invención incluye un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o junto con un segundo agente quimioterapéutico, para su uso en un método de inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano), tal como cáncer.

La presente invención incluye el uso de un compuesto Fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o junto con un segundo agente quimioterapéutico, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a las realizaciones. Por el contrario, la invención pretende incluir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que puede usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita de ningún modo a los métodos y materiales descritos. En caso de que uno o más de la bibliografía, patentes y materiales similares incorporados difiera de o contradiga esta solicitud, incluyendo, pero sin limitación, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, dominará esta solicitud.

El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un radical hidrocarburo saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2\ CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp^2, en el que el radical alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo ($-CH{=}CH_2$), alilo ($-CH_2CH{=}CH_2$), y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-C{\equiv}CH$), propinilo (propargilo, $-CH_2C{\equiv}CH$), y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un anillo monocíclico de 6 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Pueden disponerse carbociclos bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y pueden disponerse carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

"Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente aromático de 6-14 átomos de carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático de partida. Se representan algunos grupos arilo en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares.

Las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles enlaces en el anillo) de 3 a 14 átomos en el anillo en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos restantes en el anillo C, donde uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S) o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o un sistema puenteado [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2] o [3.2.2]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterociclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 al presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales heterociclo se condensan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo y azabiciclo[2.2.2]hexanilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico en los que los átomos en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5 o 6 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-16 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por

ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden ser carbono (unido a carbono) o nitrógeno (unido a nitrógeno) unidos donde sea posible. A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrol o pirrolidina, posición 2,4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, 2-oxo-1,2-dihidropiridina o 4-oxo-1,4-dihidropiridina; la posición 2 de un isoindol o isoindolina; la posición 4 de una morfolina; y la posición 9 de un carbazol o β-carbolina.

El término "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en heteroarilo o heterociclilo incluyen las formas oxidadas, tales como $N^+ \rightarrow O^-$, S(O) y $S(O)_2$.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento como a medidas profilácticas o preventivas, cuyo objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, como el desarrollo o proliferación del cáncer. Para los fines de la presente invención, los beneficios o resultados clínicos deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de síntomas, disminución del alcance de la enfermedad, patología estabilizada (es decir, sin empeoramiento), retraso o ralentización en la evolución de la enfermedad, mejora o alivio de la patología, y remisión (tanto total o parcial), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también significa prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o trastorno así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se quiera prevenir la afección o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que, (i) trata o previene la enfermedad, afección, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasar el inicio de uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, afección, o trastorno descrito en el presente documento. 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, retrasar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, por evaluación del tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o mediante la determinación de la tasa de respuesta (RR).

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de forma intercambiable en esta solicitud. "Crecimiento celular anormal", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, se refiere a crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales. Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina cinasa mutada o mediante la sobreexpresión de tirosina cinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que sucede una activación aberrante de otra tirosina cinasa; (3) cualquier tumor que prolifera por tirosina cinasas receptoras; (4) cualquier tumor que prolifera por activación aberrante de serina/treonina cinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que sucede una activación aberrante de otra serina/treonina cinasa.

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren o describen la dolencia fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los tumores incluyen tumores sólidos y líquidos. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, mieloma, y neoplasias leucémicas o linfoides. Ejemplos más particulares de este tipo de cánceres incluyen cáncer espinocelular (por ejemplo, cáncer espinocelular epitelial), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y cáncer espinocelular del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, tumores cerebrales malignos, melanoma, carcinoma de endometrio o de útero, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene,

cáncer de cabeza y cuello, así como leucemia mielógena aguda (AML).

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), Leucovorina, Rapamycin (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), sulfonatos de alquilo y busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilaminas incluyendo altretamina, trietilenamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomeamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; asarcodictiina; espongistatina, análogos de 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, epitiostanol, mepitiostano, testolactona, antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenador de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona, elfornitina; acetato de eliptinio, una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio, lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol; nitraerina; pentostatina, fenamet; pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbazina, complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina, sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazonico; triazicuona; 2,2',2"-tricloroetilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol, pipobroman, gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); clorambucil; 6-tioguanina; mercaptopurina; ifosfamida; mitoxantrona, novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina, capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; difluorometilornitina (DMFO); y las sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tal como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como asflutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de citosina en el nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteina cinasa; (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi)oligonucleótidos antisentido, en particular aquellos que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tal como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos de "agentes quimioterapéuticos" que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen inhibidores de MEK (MAP cinasa cinasa), como XL518 (Exelixis, Inc.) y AZD6244 (Astrazeneca); inhibidores de Raf, como XL281 (Exelixis, Inc.), PLX4O32 (Plexxikon), e ISIS5132 (Isis Pharmaceuticals); inhibidores de mTor (diana de mamífero de rapamicina), como rapamicina, AP23573 (Ariad Pharmaceuticals), temsirolimus (Wyeth Pharmaceuticals) y RAD001 (Novartis); inhibidores de PI3K (fosfoinositida-3 cinasa), como SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.), y GDC-0941 (Genentech); inhibidores de cMet, como PHA665752 (Pfizer), XL-880 (Exelixis, Inc.), ARQ-197 (ArQule), y CE-355621; y las sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos de un "agente quimioterapéutico" también incluyen un agente que dañe el ADN, tal como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino; carboplatino; ciclofosfamida, mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalano, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; busulfán; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; y temozolomida); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como fluoropirimidinas similares a 5-fluorouracilo (5-FU) y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea y GEMZAR® (gemcitabina); antibióticos antitumorales, tales como los antibióticos de enediína (por ejemplo, caliceamicina, especialmente, caliceamicina gamma II y caliceamicina omega II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); antraciclinas como adriamicina, dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de

neocarcinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína de enediína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorrubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina, epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, y zorrubicina; agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y NAVELBINE® (vinorelbina) y taxoides como taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (libre de Cremophor), formulaciones en nanopartículas diseñadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois), y TAXOTERE® (docetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, RFS 2000, epipodopfilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, y camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán), e irinotecán y SN-38) y agentes citodiferenciadores (por ejemplo, retinoides, tales como ácido retinoico todo trans, ácido 13-cis retinoico y fenretinida); y las sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Un "agente quimioterapéutico" también incluye un agente que modula la respuesta apoptótica incluyendo inhibidores de IAP (inhibidores de proteínas de apoptosis), tal como AEG40826 (Aegera Therapeutic); e inhibidores de bcl-2, tal como GX15-070 (Gemin X Biotechnologies), CNDO103 (Apogosipol; Coronado Biosciences), HA14-1 (2-amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato de etilo), AT101 (Ascenta Therapeutics), ABT-737 y ABT-263 (Abbott); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

El término "profármaco" como se usa en esta solicitud se refiere a un precursor o forma derivada de un compuesto de la invención que es capaz de ser activado enzimática o hidrolíticamente o convertido en la forma parental más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, págs. 375-382. 615tº Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), págs. 247-267. Humana Press (1985). Los profármacos de esta invención incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen ésteres, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β-lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contiene fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivatizarse en forma de profármaco para su uso en esta invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos como los descritos anteriormente.

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando ensayos, tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, hidroxilación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de los mismos.

Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo que es útil para suministrar un fármaco (como inhibidores de chk divulgados en el presente documento y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma están dispuestos comúnmente en formación de bicapa, similar a la disposición de lípidos de las membranas biológicas.

El término “prospecto” se utiliza para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder superponerse con su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse con su imagen especular.

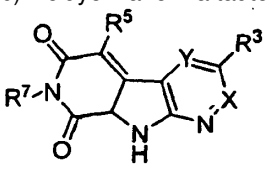
El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen una constitución química y conectividad idénticas, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no pueden interconvertirse por rotación sobre enlaces sencillos.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución tal como cristalización, electroforesis y cromatografía.

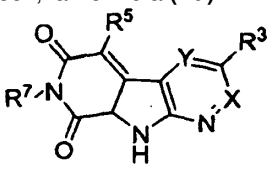
"Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento se dan generalmente en S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada paralela. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y *S*, para representar la configuración absoluta de la molécula sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada paralela por el compuesto, donde (-) o l significan que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina con frecuencia una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina como una mezcla racémica o un racemato, que puede producirse cuando no hay estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que pueden interconvertirse a través de una barra de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por la reorganización de algunos de los electrones de unión. Por ejemplo, cualquier referencia a una estructura de 2-hidroxipiridina incluye su tautómero 2-oxo-1,2-dihidropiridina, también conocido como 2-piridona y vice versa. De forma análoga, los compuestos de Fórmula **(I-a)** incluyen la forma tautomérica, es decir, la Fórmula (I-c), y los compuestos de Fórmula (I-b) incluyen la forma tautomérica, es decir, la Fórmula **(I-d).**



(I-c)



(I-d)

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metileno-*bis*-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el compuesto de partida. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de

aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible, comprendiendo los demás ingredientes una formulación, y/o tratándose el mamífero con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular haciendo reaccionar al mismo tiempo otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector hidroxi" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad hidroxi. Los grupos protectoras adecuados incluyen acetilo y *t*-butildimetilsililo. Un "grupo protector carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores carboxi comunes incluyen fenilsulfoniletilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Las expresiones "compuesto de esta invención", y "compuestos de la presente invención", "compuestos de Fórmula **(I), (I-a) o (I-b)**" y "compuestos de Fórmula **(I)**, **(I-a)** y/o **(I-b)"**, a menos que se indique otra cosa, incluyen compuestos de Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b)** y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** en las que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se reemplazan por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención.

La presente invención proporciona 1,7-diazacarbazoles de Fórmula **(I)**, **(I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) como se ha descrito anteriormente con actividad inhibidora de la cinasa, tales como actividades inhibidoras de chk1, GSK-3, KDR y/o FLT3. Los presentes compuestos son particularmente útiles como inhibidores de la cinasa chk1.

En ciertas realizaciones de la presente invención, X es $\mathbf{CR^2}$**,** y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b).** En ciertas realizaciones de la presente invención, $\mathbf{R^2}$ es H, CF_3, alquilo C_1-C_5 o O(alquilo C_1-C_5), y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b).** En ciertas realizaciones de la presente invención, R^2 es H, CF_3, alquilo C_1-C_3, o O(alquilo C_1-C_3), y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b).** En ciertas realizaciones de la presente invención, R^2 es H, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b).**

En ciertas realizaciones de la presente invención, X es N, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b).**

En ciertas realizaciones de la presente invención, Y es CR^4, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento. En ciertas realizaciones de la presente invención, R^4 es H, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, Y es N, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, Z es CR^8, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento. En ciertas realizaciones de la presente invención, R^8 es H, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, Z es N, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es H; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es halo, -O-R^9, -N(R^{22})-R^9,-S(O)$_p$-R^9 o R^9; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es halo, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento. En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es Br, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento. En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es F o Cl, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es CN, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^9 es alquilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo y donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a tres grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^9 es alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_3, cicloalquilo C_6, heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo, arilo C_6, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros, y donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^9 es alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_3, arilo C_6 o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; y donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^9 es isopropilo, propinilo, fenilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzotienilo, tiazolilo, tetrahidrotienopiridinilo, tetrahidrotiazolopiridinilo, isotiazolilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, triazolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidroindolilo u oxazolilo, donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^9 es ciclohexilo o piperidinilo, y donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9 y R^9 es como se define en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es OR^9, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es OR^9 y R^9 es como se define en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es OR^9 y R^9 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es OR^9, y R^9 es alquilo o heterociclilo, en donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es OR^9, y R^9 es alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno a

dos R^{10} grupos seleccionados entre $N(Me)_2$, NHEt, N-metilpiperidinilo y OCH_3; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se define en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es OR^9, y R^9 es piperidinilo o pirrolidinilo, en el que piperidinilo o pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es $-N(R^{22})-R^9$, y R^9 se define en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es $-N(R^{22})-R^9$, y R^9 es alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es $-N(R^{22})-R^9$, y R^9 es alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno a dos R^{10} grupos seleccionados entre oxo, $NR^{11}R^{12}$; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento. En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es NH-etilo o NHC(O)(N-pirrolidinilo); y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, metilo, (2-propilo), (2-hidroxi-2-propilo), (2-fluoro-2-propilo), ciclopropilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, (2-hidroxietil)oxi, (2,2,2-trifluoroetil)oxi, metilsulfonilo, o aminosulfonilo; todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9, donde R^9 es alquilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a tres grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9, donde R^9 es alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_3, cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_6, heterociclilo de 4-6 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; y donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9, donde R^9 es alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_3, arilo C_6, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; y donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9, donde R^9 es isopropilo, propinilo, fenilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzotienilo, tiazolilo, tetrahidrotienopiridinilo, tetrahidrotiazolopiridinilo, isotiazolilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, triazolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidroindolilo, oxazolilo o tetrahidrobenzotienilo, donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 es R^9, donde R^9 es ciclohexilo o piperidinilo, donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es H, halo, R^{11}, $-OR^1$, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{12}C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, oxo, $-S(O)_qR^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ o $-C(=O)OR^{11}$, en las que R^{11} y R^{12} se toman opcionalmente junto con átomo de N unido para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos más seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es halo, R^{11}, $-OR^{11}$, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{12}C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, oxo, $-S(O)_qR^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ o $-C(=O)OR^{11}$, en las que R^{11} y R^{12} se

toman opcionalmente junto con átomo de N unido para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos más seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es halo; CN; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-NR^{12}C(O)R^{11}$, en la que R^{12} es H y R^{11} es alquilo C_1-C_4; $-NR^{12}S(O)_2R^{11}$, en la que R^{12} es H y R^{11} es alquilo C_1-C_4; $-SR^{11}$, en la que R^{11} es H o alquilo C_1-C_4; $-NR^{11}R^{12}$, en la que R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_4 y R^{11} y R^{12} se toman opcionalmente junto con átomo de N unido para formar un anillo de 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos más seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con un grupo R^{22}; $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$, en la que R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_4; oxo; $-S(O)_2R^{11}$, en la que R^{11} es alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_5-C_6 o un heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; o $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, en la que R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_1-C_4; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a) o (I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es F, Cl, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, $-NHC(O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-SCH_3$, $-NH_2$, $-N(Et)_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(*p*-metoxibencilo), $-C(O)N(Et)_2$, oxo, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo o CO_2H, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11}, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11}, en el que R^{11} es alquilo o heterociclilo, en los que dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}, en los que dos grupos geminales R^{13} se toman opcionalmente junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos más seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{18}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11}, en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6, o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros (por ejemplo, 5-6 miembros) o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, donde dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}, donde dos grupos geminales R^{13} se toman opcionalmente junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de seis miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{18}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11}, en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6, o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros (por ejemplo, 5-6 miembros) o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, donde dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13} y donde cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11}, en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6, en el que alquilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{13} y donde cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11}, en el que R^{11} es metilo, etilo, *i*-butilo, *t*-butilo, CH_2R^{27}, en la que R^{27} es $N(metil)_2$, OH, OCH_3, CH_2OH, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolilo, azetidinilo, $C(CH_3)_2$-piperidinilo, en el que piperazinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos seleccionados entre metilo, etilo, hidroxi o $(CH_2)_2OH$; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

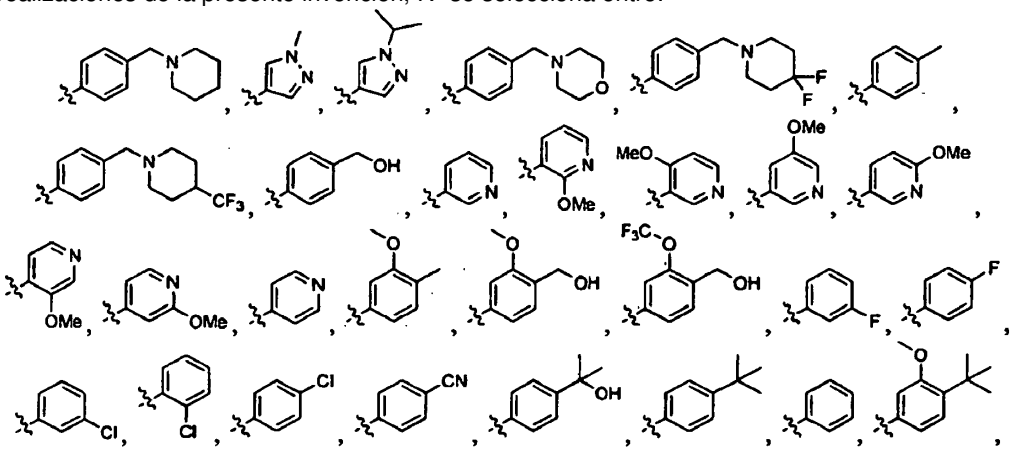
En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es R^{11}, en el que R^{11} es heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, donde dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13} y donde cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es $-OR^{11}$; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.
En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es $-OR^{11}$, en el que R^{11} es H, alquilo o heterociclilo, donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13} y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es $-OR^{11}$, en el que R^{11} es H, alquilo C_1-C_4 o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros (por ejemplo, 5-6 miembros) o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^{10} es $-OR^{11}$, en el que R^{11} es H, alquilo C_1-C_4 o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros (por ejemplo, 5-6 miembros) o bicíclico de 8 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}, donde cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento. En ciertas realizaciones, R^{10} es OH u OCH_3; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^3 se selecciona entre:



H, F, Cl, Br, iPr o CO_2CH_3; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^4 es H; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es H, halo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{11}$, alquilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde dichos alquilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es H, halo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{11}$, alquilo o heterociclilo, en donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-**a) o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es halo o alquenilo C_2-C_6; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es H; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es Cl, Br o F; y todas las demás variables son como se definen en

la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR_{14}R_{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{11}$, alquilo C_1-C_6 o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros (por ejemplo, 5-6 miembros) o bicíclico de 7-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}; donde R^{14} y R^{15} son H; n es 0-2; cada R^{11} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{11}$, alquilo C_1-C_6, o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros (por ejemplo, 5-6 miembros) o bicíclico de 7-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}; donde R^{14} y R^{15} son H; n es 0-2; cada R^{11} es independientemente H, alquilo C_1-C_4, o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}; R^{13} es OH, O(alquilo C_1-C_3), o alquilo C_1-C_3; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o halo; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es $-OR^{11}$; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es $-NR^{11}$; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

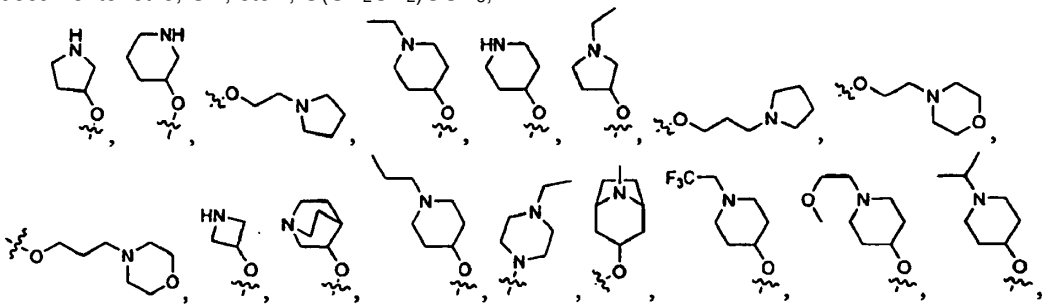
En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es alquilo C_1-C_6, o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros (por ejemplo, 5-6 miembros) o bicíclico de 7-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono en dicho heterociclilo, en donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

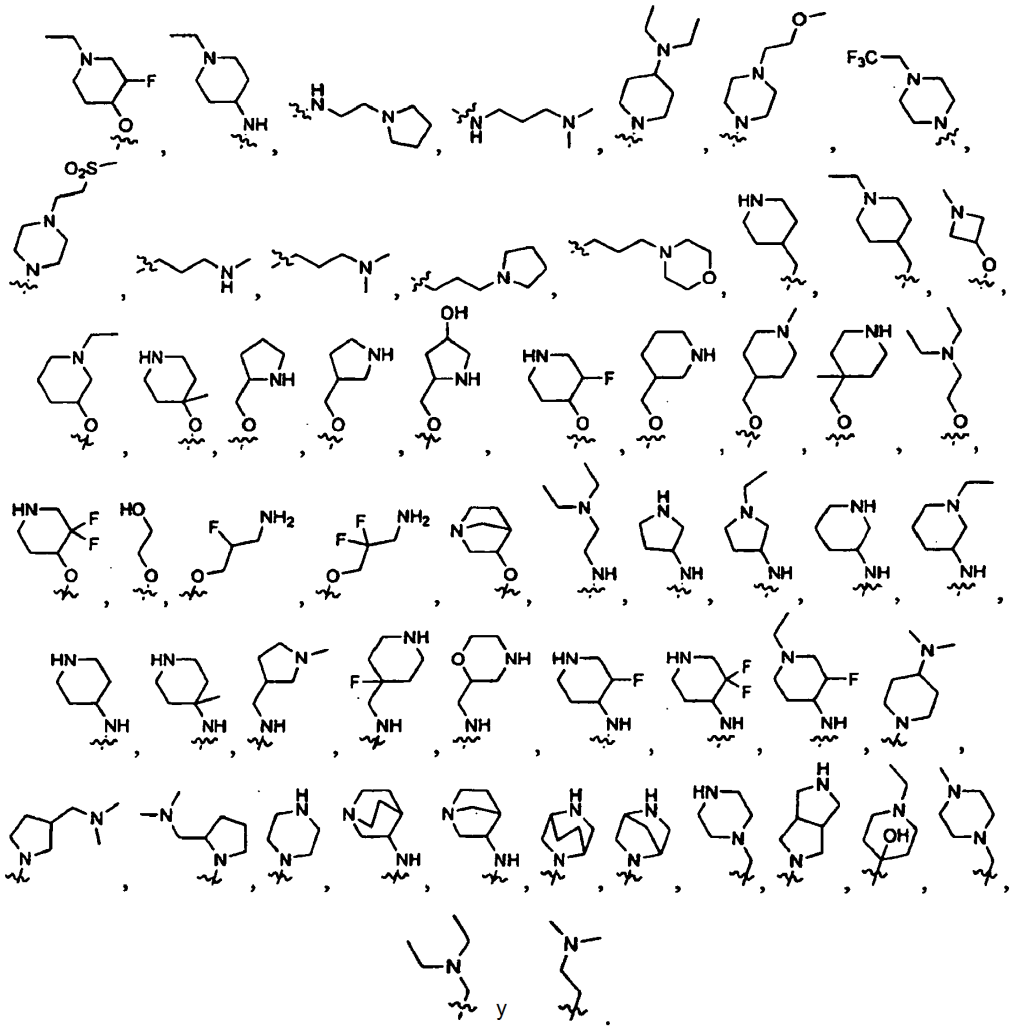
En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es heteroarilo de 5-6 miembros; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento. En ciertas realizaciones, R^5 es imidazolilo; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es F, etilo, OH, OEt, $O(CH_2)_2OH$, O(pirrolidinilo), Br, $-CH=CH_2$, o $O(CH_2)_2OCH_3$, y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es tropinilo, quinuclideinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o azetidina, en donde dichos tropinilo, quinuclideinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o azetidina están opcionalmente sustituidos con uno o más F; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 se selecciona entre los siguientes; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento: etilo, OH, etoxi, $O(CH_2CH_2)OCH_3$,





En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es H; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, halo, $-C(=Y')OR^{11}$, $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-OC(=Y')R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, CF_3, $-OCF_3$, halo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(=NR^{12})R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{11}$, $-SR^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo en donde dicho alquilo está sustituido con uno a cuatro grupos R^{13} excepto H, y dichos heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, halo, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo está sustituido con uno a dos grupos R^{13} excepto H, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, halo, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, alquilo C_1-C_3, C_1-C_6 cicloalquilo, heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, arilo C_6, o heteroariilo de 5-6 o 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos; en donde dicho alquilo está sustituido con uno a dos grupos R^{13} excepto H; y dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos

R^{13}; en el que los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S; en el que cada R^{12} es H o alquilo C_1-C_3 y cada R^{11} es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{13}; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, halo, -C(O)$NR^{11}R^{12}$, -OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -NR^{12}C(O)R^{11}, alquilo C_1-C_3, o heteroarilo de 5-6 o 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho alquilo está sustituido con uno a dos grupos R^{13} (en el que R^{13} es OR^{16}, donde R^{16} es H o alquilo), y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{13} (en el que R^{13} es OR^{16}, $NR^{16}R^{17}$, o alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con R^{18}, donde cada uno de R^{16} y R^{17} es independientemente H o alquilo); en el que cada R^{12} es H o alquilo C_1-C_3 y cada R^{11} es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{13} (en el que R^{13} es OR^{16}, donde R^{16} es H o alquilo); y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN, F, Cl, Br, -C(O)OH, -C(O)NH_2, -C(O)$NHCH_2CH_2OH$, -C(O)$N(CH_3)_2$, -OCH_3, -CH_2OH, -$C(CH_3)_2OH$, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, imidazopirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, -C(O)-N-pirrolidinilo, -C(O)NHEt o -C(O)$NH(CH_2)_2NH_2$, en donde dichos piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, imidazopirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos seleccionados entre metilo, metoxi, NH_2 y bencilo; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es CN; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

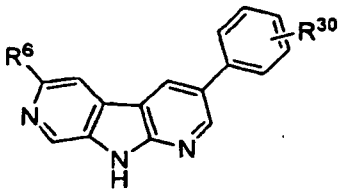
En ciertas realizaciones de la presente invención, R^6 es piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^7 es H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo u OH; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I), (I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^7 es H, metilo o etilo; y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula **(I)**, **(I-a)** o **(I-b),** o como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones en el presente documento.

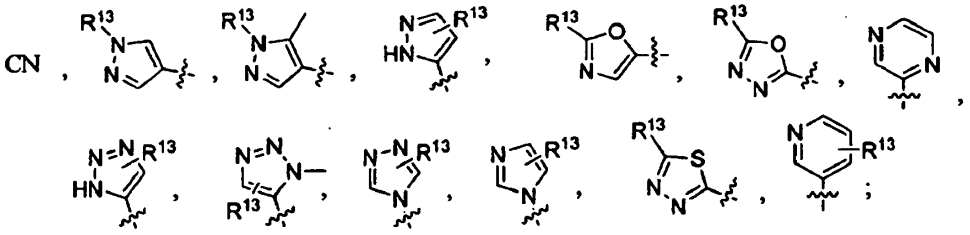
En ciertas realizaciones, R^{10} es metilo, etilo o R^{30} como se define en la Fórmula (II) que se indica a continuación.

En ciertas realizaciones, los compuestos son de Fórmula (II):

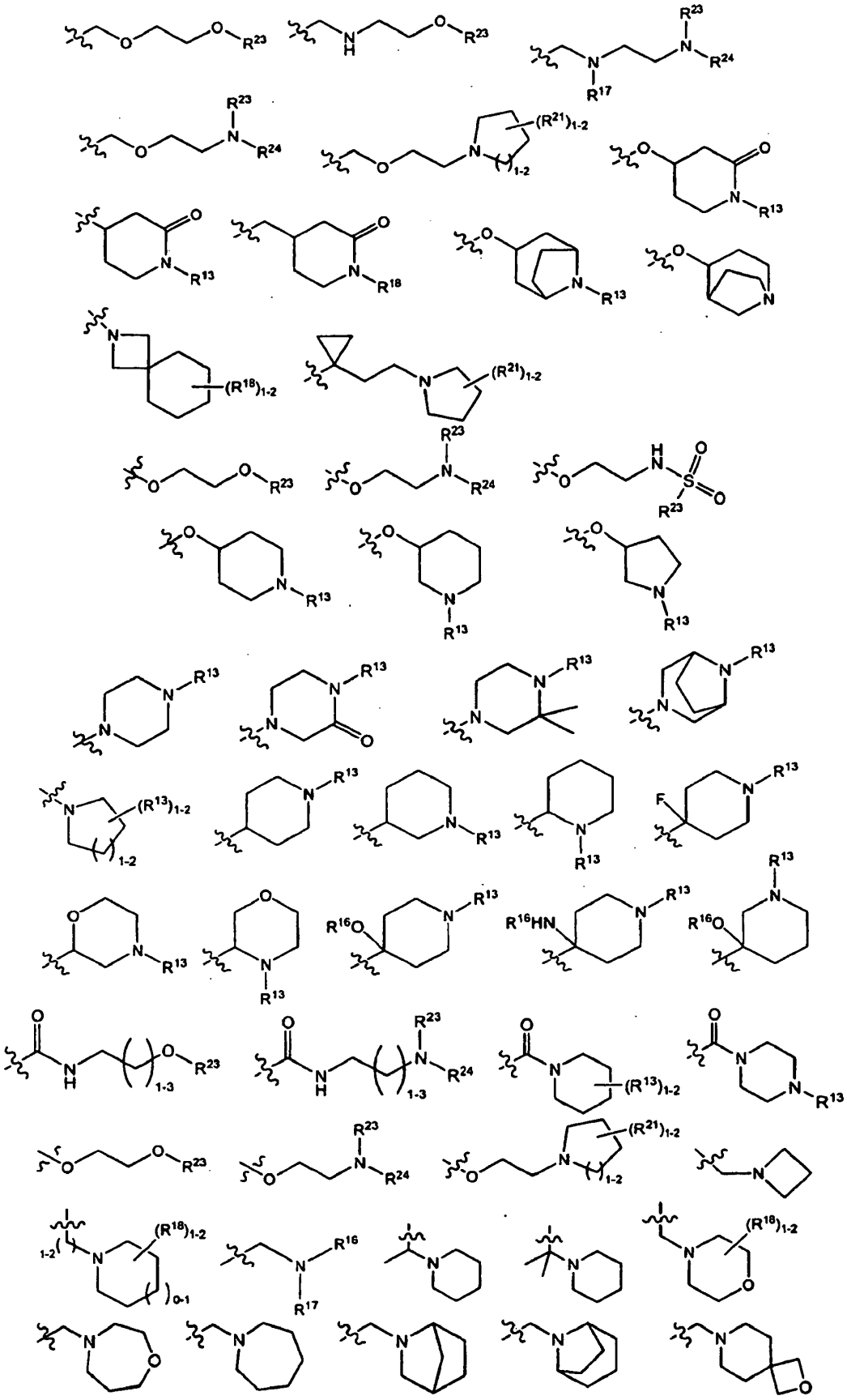


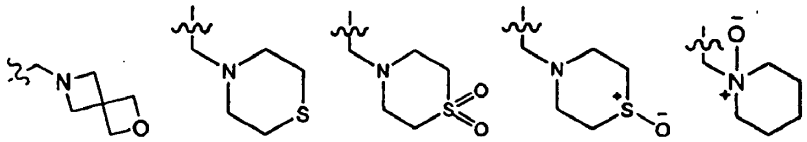
Fórmula **II**

en la que R^6 es

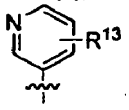


y R^{30} es



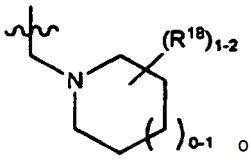
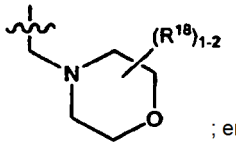
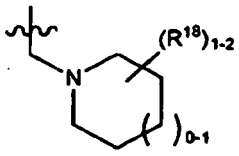


En ciertas realizaciones, los compuestos son de Fórmula **(II),** en la que R^6 es

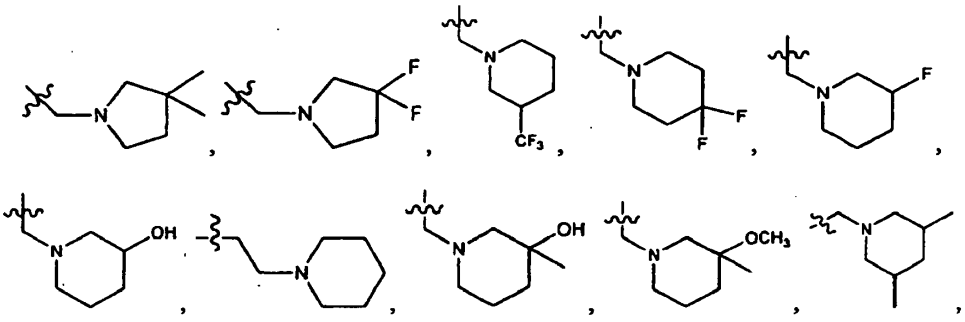


en la que R^{13} es OCH_3, O-piperidinilo, O-(1-etil)piperidinilo o $O(CH_2)_2N(CH3)_2$.

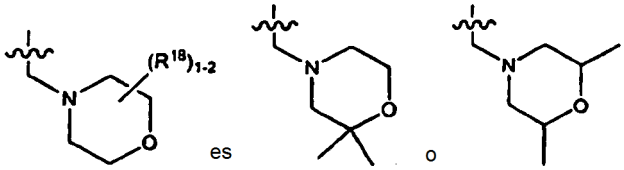
En ciertas realizaciones, los compuestos son de Fórmula **(II),** en la que R^{30} es


o

; en las que


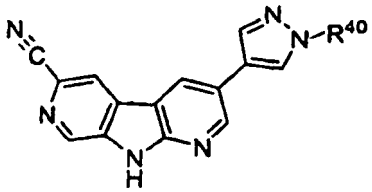
es



y

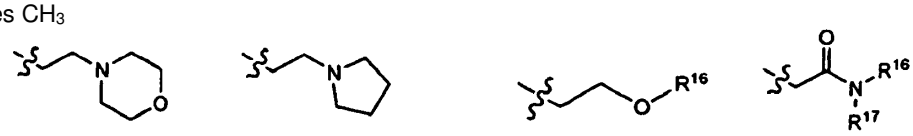

es
o
.

En ciertas realizaciones, los compuestos son de Fórmula **(III):**

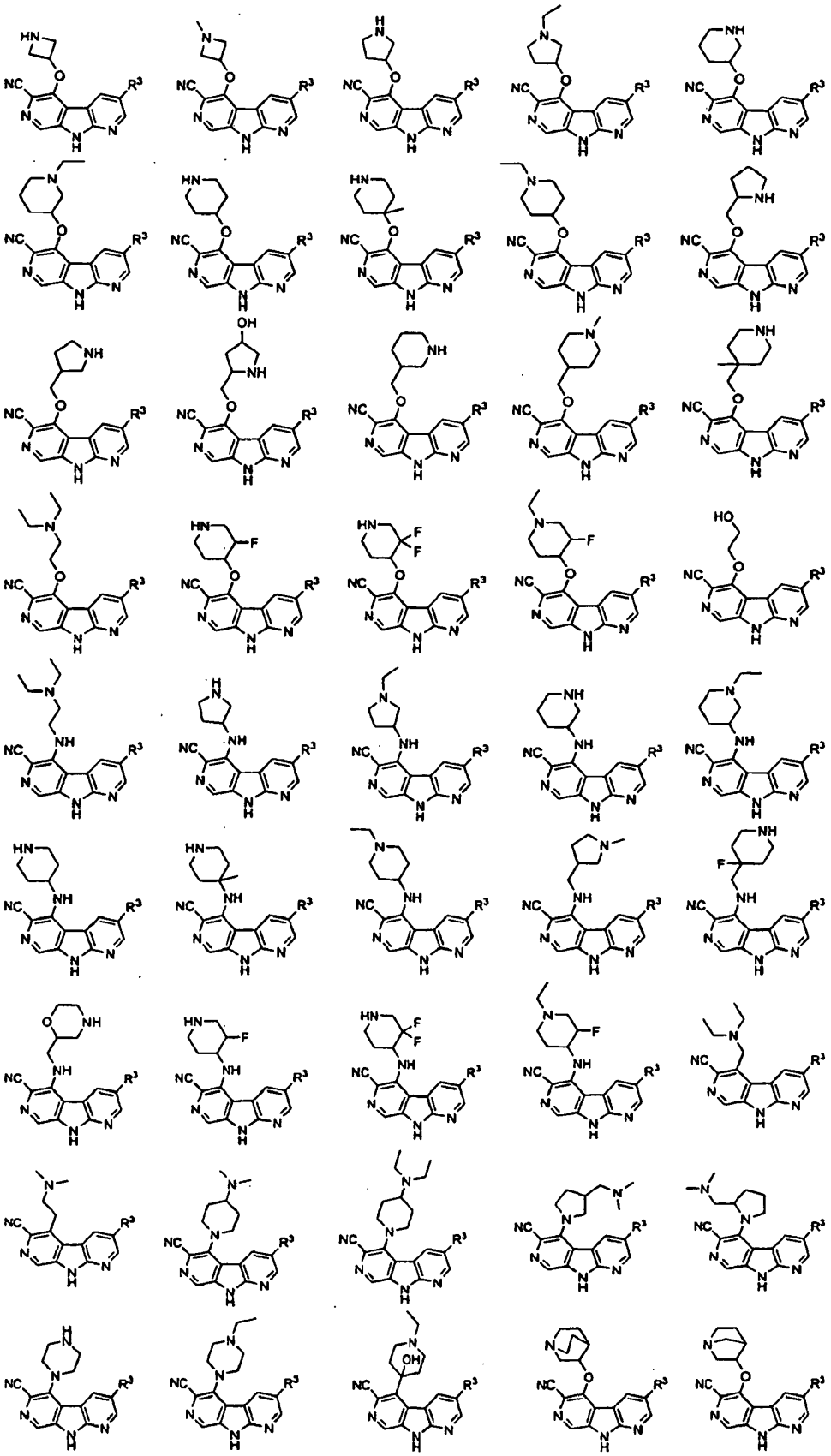


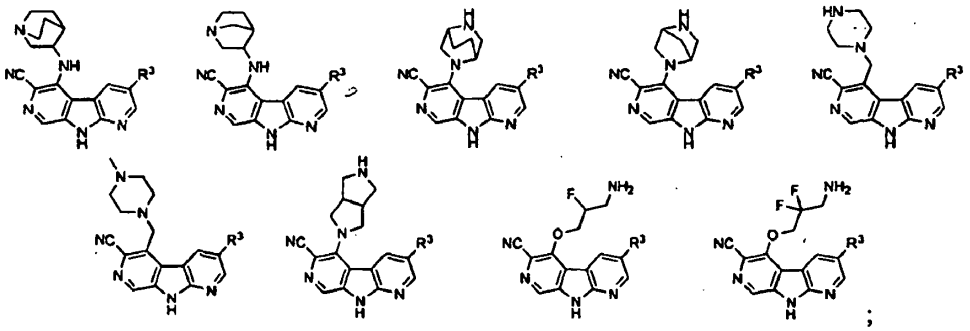
Fórmula **III**

en la que R^{40} es CH_3


.

Otra realización de la presente invención incluye compuestos del título descritos en el presente documento en los Ejemplos 1-403 y compuestos a continuación.



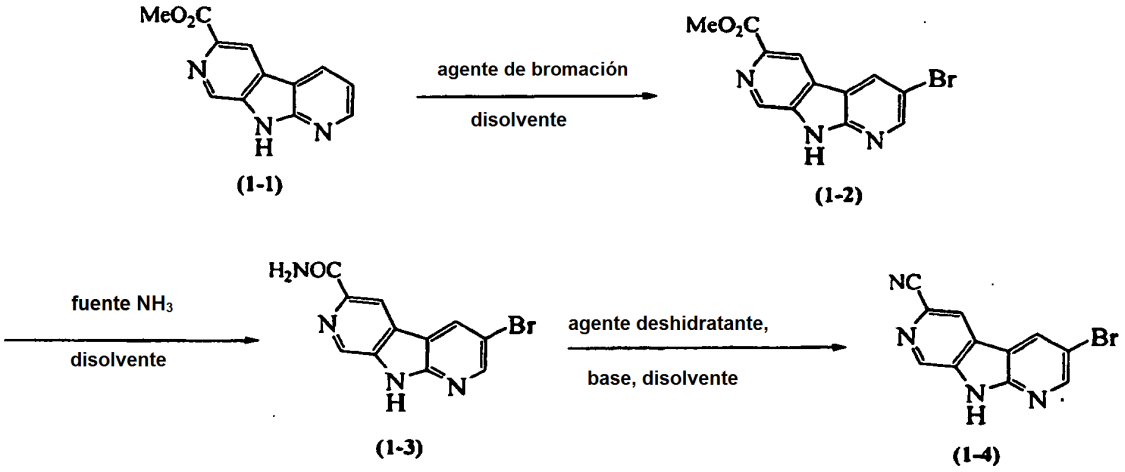


en los que cada R^3 es independientemente H, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, metilo, (2-propilo), (2-hidroxi-2-propilo), (2-fluoro-2-propilo), ciclopropilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, (2-hidroxietil)oxi, (2,2,2-trifluoroetil)oxi, metilsulfonilo o aminosulfonilo.

Los presentes compuestos se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación en los esquemas y los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica. Los materiales de partida y diversos intermedios pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, pueden prepararse a partir de compuestos disponibles en el mercado, o pueden prepararse usando métodos sintéticos ya conocidos. Por consiguiente, los métodos para fabricar los presentes compuestos de Fórmula (I), **(I-a)** o **(I-b)** de acuerdo con el Esquema 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11a, 11b, 11c, 11d, 11c, 11d, 11e, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y/o 27 (27-1, 27-2 y 27-3) están dentro del alcance de la presente invención.

Por ejemplo, los compuestos de 9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (también denominado como diazacarbazol en el presente documento) de fórmula (1-4) pueden prepararse usando la ruta sintética representada en el Esquema 1.

Esquema 1

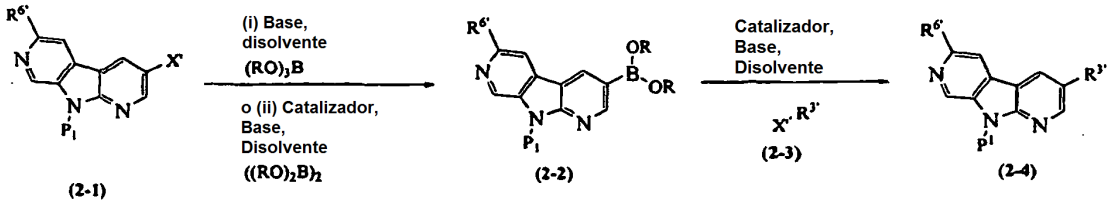


Los compuestos de fórmula (1-1) pueden prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía. Después, los intermedios de fórmula ***(1-1)*** pueden bromarse en presencia de un agente de bromación adecuado, tal como bromo, en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, a una temperatura entre 20 ºC y 120 ºC, para obtener los compuestos de fórmula ***(1-2).***

.Los compuestos de fórmula ***(1-3)*** pueden obtenerse por reacción del intermedio ***(1-2)*** con una fuente apropiada de amoniaco, tal como gas amoniaco, en un disolvente adecuado, tal como metanol, a una temperatura entre 20 ºC y 65 ºC.

Después, los intermedios de fórmula ***(1-3)*** pueden deshidratarse en presencia de un agente deshidratante adecuado, tal como anhídrido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura de 20 ºC al punto de ebullición del disolvente, para obtener los compuestos de fórmula ***(1-4).***

Esquema 2



en la que X' = Cl, Br, I u OTf

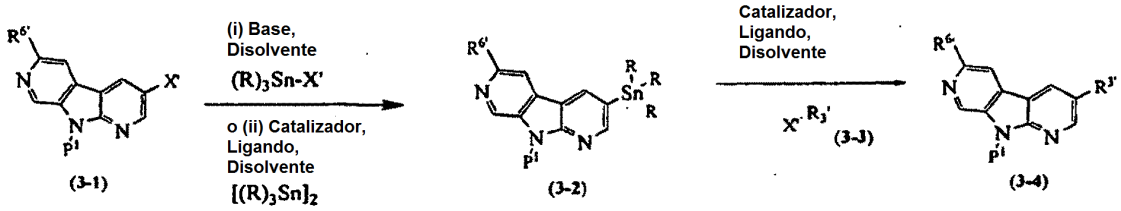
Los compuestos de fórmula ***(2-4)*** también pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 2 (en el que $R^{3'}$ es R^3 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^3, y $R^{6'}$ es R^6 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^6). El ácido borónico de fórmula ***(2-2, donde*** R = H) puede prepararse a partir de compuestos de fórmula ***(2-1)*** por tratamiento con una base, tal como butil litio, en presencia de un borato de alquilo, tal como borato de trimetilo en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre -78 ºC y la temperatura ambiente.

Como alternativa, el éster boronato de fórmula ***(2-2,*** donde R = alquilo) puede prepararse a partir de los compuestos de fórmula ***(2-1)*** con el alquilatodiboro apropiado en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), usando una base adecuada, tal como acetato potásico, en un disolvente, tal como dioxano, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula ***(2-4)*** pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 2 por la reacción de los compuestos de fórmula ***(2-2)*** con haluro apropiado de fórmula ***(2-3)*** (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{3'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), con una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un codisolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

El grupo protector (P_1) de los compuestos de fórmula ***(2-1), (2-2)*** y **(2-4)** puede manipularse en cualquier fase de la síntesis. Un grupo protector, tal como SEM (trimetilsilil etoximetilo), puede instalarse usando un agente de alquilación, tal como SEM-cloruro, en un disolvente, tal como DMF, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico. Los compuestos de fórmula general *(2-4)* en la que P_1 es un grupo protector, tal como SEM, pueden desprotegerse usando un reactivo, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura entre -20 ºC y 50 ºC para proporcionar compuestos en los que P_1 es H.

Esquema 3



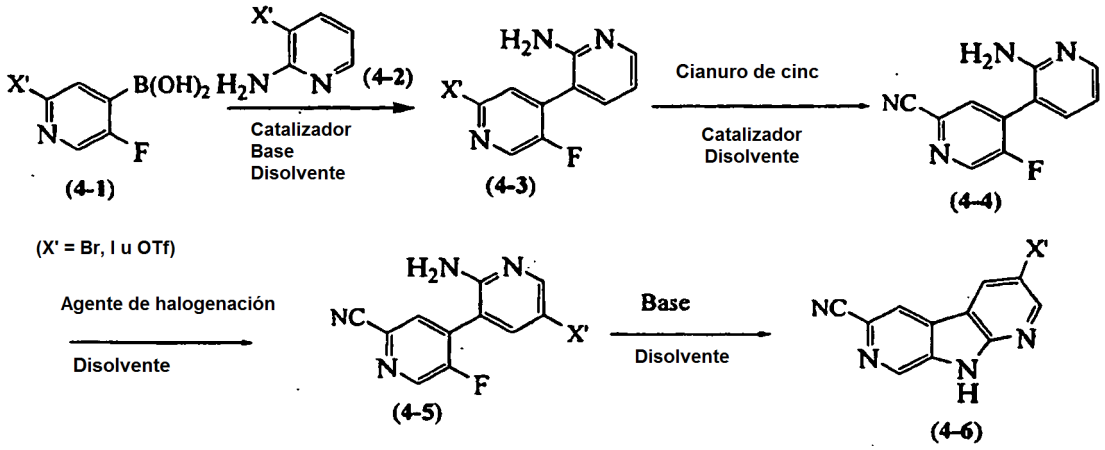
en la que X' = Cl, Br, I u OTf

Los compuestos de fórmula general **(3-4)** también pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 3 (en el que $R^{3'}$ es R^3 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^3, y $R^{6'}$ es R^6 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^6). Pueden prepararse estannanos de fórmula general *(3-2)* a partir de compuestos de fórmula *(3-1)* con una base y el haluro de estaño apropiado en un disolvente adecuado, tal como THF.

Como alternativa, los estannanos de fórmula general *(3-2)* pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula *(3-1)* con el alquildiestaño apropiado (conteniendo grupos R adecuados) en presencia de un catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula general **(3-4)** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general *(3-2)* con el haluro o triflato apropiado de fórmula *(3-3),* en presencia de un catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, tal como dioxano, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Esquema 4



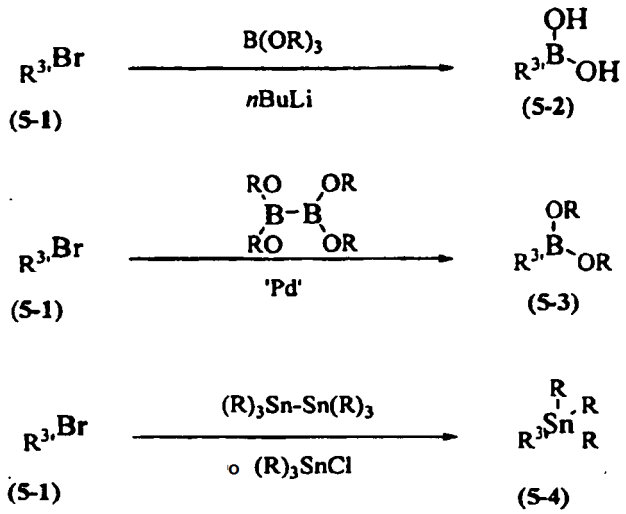
Los compuestos de fórmula general **(4-6)** pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula general **(4-6)** también pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 4.

Los compuestos de fórmula general **(4-3)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(4-1)** por reacción con una piridina halogenada o triflato de fórmula **(4-2)** en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Las 2-cianopiridinas de fórmula **(4-4)** pueden prepararse a partir de 2-halopiridinas de fórmula **(4-3)** por reacción con un cianuro inorgánico, tal como cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente, tal como DMF, a una temperatura de 50 ºC a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 200 ºC. Después, la aminopiridina **(4-4)** puede halogenarse con un agente de halogenación, tal como *N*-bromosuccinimida en un disolvente, tal como DMF a una temperatura entre la temperatura ambiente y 50 ºC para dar los intermedios de fórmula **(4-5)**.

La ciclación de compuestos con fórmula general **(4-5)** con una base adecuada, tal como hexametildisilazida sódica, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC puede dar los compuestos de fórmula general **(4-6).**

Esquema 5



Los compuestos de las fórmulas generales **(5-2), (5-3)** y **(5-4)** pueden prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de las fórmulas **(5-2), (5-3)** y **(5-4)** también pueden prepararse usando las

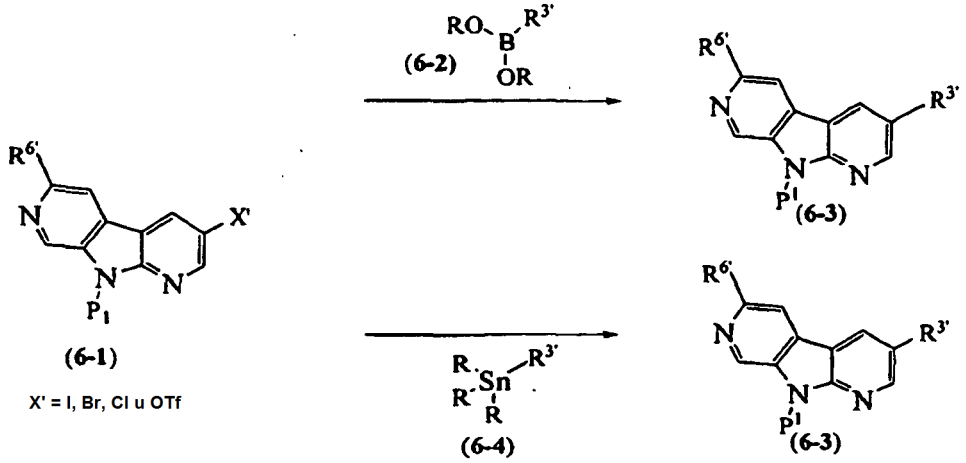
rutas sintéticas descritas en el Esquema 5 (en el que $R^{3'}$ es R^3 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^3).

Los compuestos de fórmula general **(5-2)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(5-1)** por reacción con un reactivo, tal como *n*-butil litio en un disolvente aprótico polar, tal como THF o éter dietílico a temperaturas entre -100 ºC y 0 ºC y inactivados con un éster borónico, tal como borato de trimetilo o borato de triisopropilo.

Los compuestos de fórmula general **(5-3)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(5-1)** por reacción con un reactivo, tal como *bis*(pinacolato)diborano en presencia de un catalizador, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (**II**), en presencia de una base, tal como acetato potásico, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura entre la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

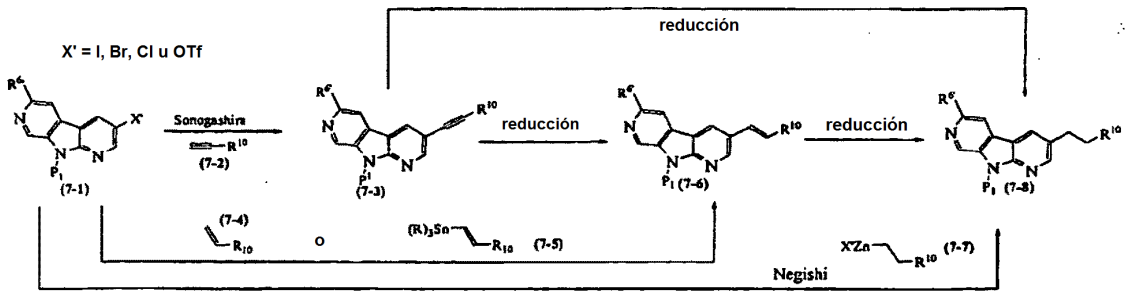
Los compuestos de fórmula general **(5-4)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(5-1)** por reacción con un reactivo, tal como hexametildiestaño o cloruro de trietilestaño en presencia de un catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio ***(0),*** en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como ***DMF,*** o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura entre la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC. Como alternativa, estos compuestos de fórmula general **(5-4)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(5-1)** por reacción con un reactivo, tal como *n*-butil litio en un disolvente aprótico adecuado, tal como THF, a temperaturas entre -100 ºC y 25 ºC y después por reacción con un reactivo, tal como hexametildiestaño o cloruro de trietilestaño, en un disolvente aprótico adecuado, tal como THF a temperaturas entre -100 ºC y 50 ºC.

Esquema 6



Los compuestos de fórmula general **(6-3)** pueden prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula **(6-3)** también pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 6 (en el que $R^{3'}$ es $R^{3'}$ o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^3, y $R^{6'}$ es R^6 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^6). Los compuestos de fórmula general **(6-3)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(6-1)** por reacción con un ácido borónico o éster boronato de fórmula **(6-2)** (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{3'}$), o por reacción con un compuesto arilo o alquilo estaño de fórmula **(6-4)** (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{3'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio **(II),** una base acuosa, tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o una combinación de disolventes, a una temperatura entre la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Esquema 7



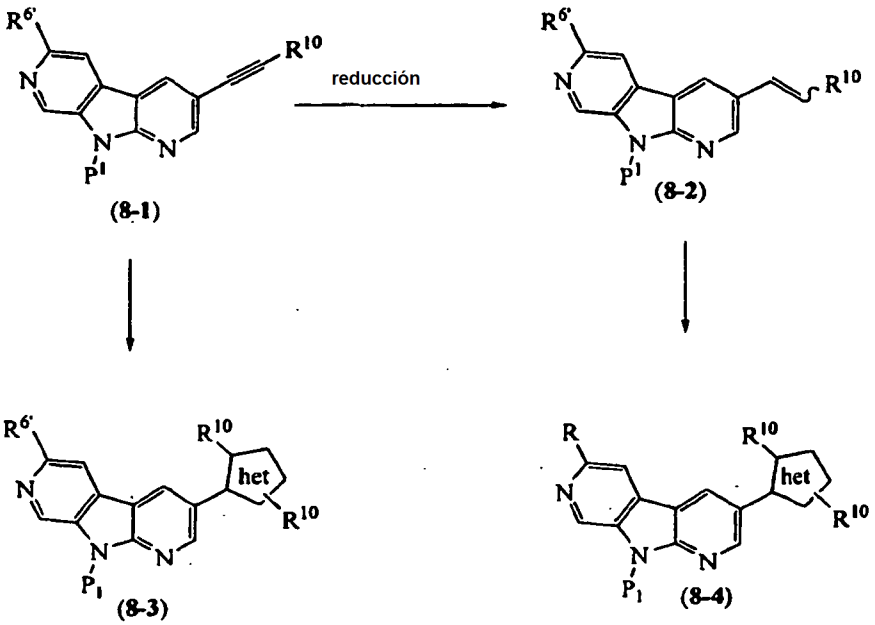
Los compuestos de fórmula general **(7-8)** pueden prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula **(7-8)** también pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 7 (en el que $R^{6'}$ es R^6 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^6). Los compuestos de fórmula general **(7-3)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general **(7-1)** y un alquino adecuado **(7-2)** (incorporando un grupo R^{10} que puede mantenerse sin modificación después del acoplamiento, o que puede modificarse más tarde para dar otros grupos R^{10}) por reacción en presencia de un sistema catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y yoduro de cobre (I) en presencia de una base, tal como trietilamina y un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Tal reacción de acoplamiento también puede realizarse en presencia de paladio sobre carbono, trifenilfosfina, yoduro de cobre (I) y trietilamina en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

Los compuestos de fórmula general **(7-6)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general **(7-3)** e hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como catalizador de Lindlar o paladio sobre sulfato de bario en presencia de quinolina y un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol. Los compuestos de fórmula general **(7-6)** también pueden obtenerse por la reacción de un compuesto de general formula **(7-1)** con un alqueno adecuado **(7-4)** (incorporando un grupo R^{10} que puede mantenerse sin modificación después del acoplamiento o que puede modificarse más tarde para dar otros grupos R^{10}) en presencia de una base, tal como trietilamina o carbonato potásico, una fosfina tal como trifenilo fosfina, una especie de metal, tal como acetato de paladio, y un disolvente, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de fórmula general **(7-6)** también pueden obtenerse por la reacción de un compuesto de general formula **(7-1)** por reacción con un vinil estannano **(7-5)** (incorporando un grupo R^{10} que puede mantenerse sin modificación después del acoplamiento o que puede modificarse más tarde para dar otros grupos R^{10}) en presencia de una especie de metal, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como tolueno.

Los compuestos de fórmula general **(7-8)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general **(7-3)** o **(7-6)** por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono u óxido de platino monohidrato en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol.

Los compuestos de fórmula general **(7-8)** también pueden obtenerse por la reacción de compuestos de fórmula general **(7-1)** por reacción con un reactivo de alquilo cinc adecuado **(7-7)** en presencia de un catalizador, tal como un dímero de cloruro de alil paladio **(II)** o *bis*(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) y un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

Esquema 8

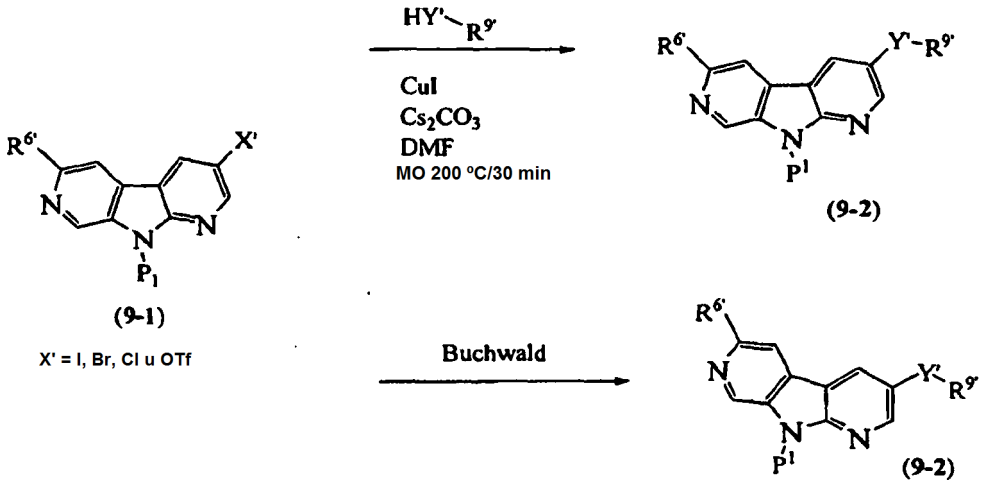


Los compuestos de fórmula general **(8-3)** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **(8-1)** por reacción con un 1,3-dipolo adecuado, tal como trimetilsililazida en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmula general **(8-2)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general **(8-1)** e hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como catalizador de Lindlar o paladio sobre sulfato de bario, en presencia de quinolina y un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol.

Los compuestos de fórmula general **(8-3)** pueden obtenerse por la reacción de compuestos de fórmula general **(8-2)** con un 1,3-dipolo adecuado (o sus precursores, que incorporan un grupo R^{10} que puede mantenerse sin modificación después del acoplamiento o que pueden modificarse más tarde para dar otros grupos R^{10}), tales como *N*-metoximetil-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina y fluoruro de litio en un disolvente, tal como acetonitrilo con tratamiento ultrasónico, o nitroetano e isocianato de fenilo en un disolvente adecuado, tal como tolueno en presencia de una base, tal como trietilamina, a una temperatura entre 0 ºC y el punto de ebullición del disolvente.

Esquema 9

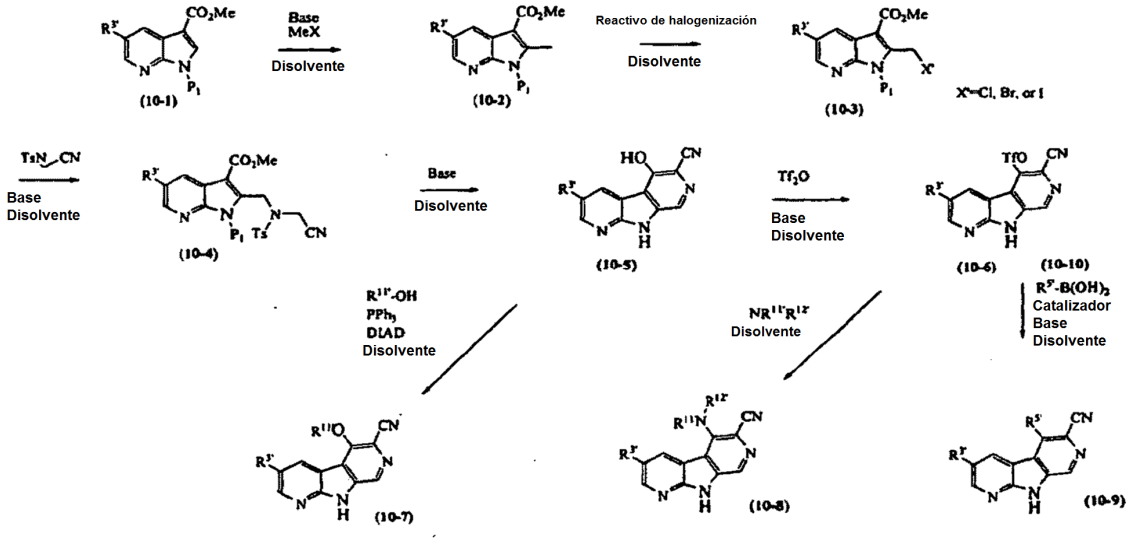


Los compuestos de fórmula general **(9-2)** pueden prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula **(9-2)** pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 9 (en el que $\mathbf{R^{9'}}$ es $\mathbf{R^{9}}$ o los restos intermedios que pueden manipularse para dar $\mathbf{R^{9}}$, y $\mathbf{R^{6'}}$ es $\mathbf{R^{6}}$ o los restos intermedios que pueden manipularse para dar $\mathbf{R^{6}}$).

Los compuestos de fórmula general **(9-2)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(9-1)** por reacción con compuestos de fórmula general (HY'-$R^{9'}$) en presencia de reactivos tales como yoduro de cobre (II) o polvo de cobre en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 240 ºC, que pueden ser similares a las condiciones descritas en la bibliografía por Ullmann.

Los compuestos de fórmula general **(9-2)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(9-1)** por reacción con compuestos de fórmula general (HY'-$R^{9'}$) en presencia de un catalizador, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base tal como *terc*-butóxido potásico, en un disolvente adecuado, tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC, que pueden ser similares a las condiciones descritas en la bibliografía por Buchwald y Hartwig.

Esquema 10



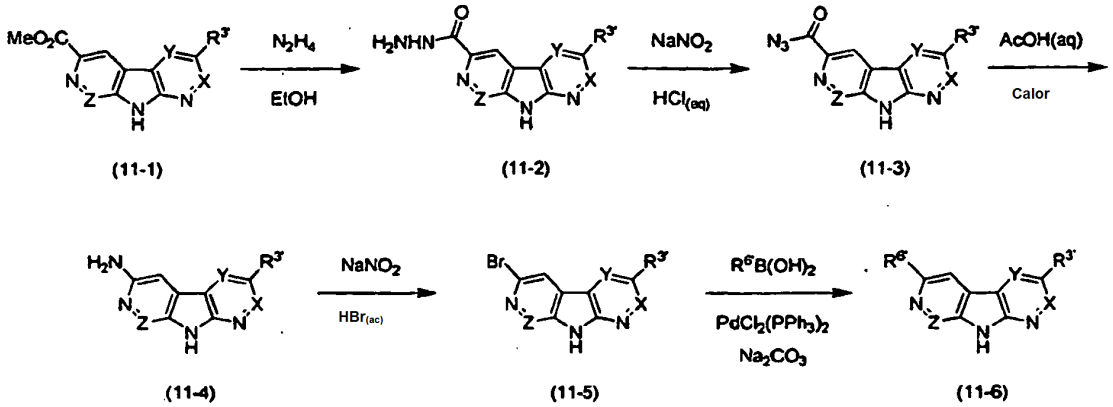
Los compuestos de fórmula general **(10-7), (10-8)** y **(10-9)** pueden prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía (documento WO2006001754). Los compuestos de fórmula **(10-7), (10-8)** y **(10-9)** pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 10 (en el que $\mathbf{R^{3'}}$ es $\mathbf{R^3}$ o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^3, y $R^{5'}$ es R^5 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^5). Los compuestos con una fórmula general **(10-2)** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **(10-1)** por desprotonación usando una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre -78 ºC y la temperatura ambiente seguido de la adición de un agente de metilación adecuado, tal como yoduro de metilo. Después, el intermedio **(10-2)** puede bromarse con un agente de bromación, tal como *N*-bromosuccinimida en un disolvente, tal como tetracloruro de carbono a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente para dar compuestos de fórmula **(10-3).**

Los compuestos de fórmula **(10-3)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(10-4)** por desplazamiento con tosilaminoacetonitrilo usando una base adecuada, tal como hidruro sódico en un disolvente, tal como DMF a una temperatura entre -20 ºC y 50 ºC. Después, los intermedios **(10-4)** pueden ciclarse con una base adecuada, tal como hexametilsililamida de litio en un disolvente, tal como THF, a una temperatura entre -20 ºC y 50 ºC para proporcionar compuestos de fórmula general **(10-5).** Después, el fenol **(10-5)** puede hacerse reaccionar con un alcohol apropiado ($R^{11'}$OH) usando una fosfina y un reactivo de acoplamiento, tal como diisopropilazodicarboxilato en un disolvente apropiado, tal como THF, para proporcionar éteres de fórmula general **(10-7).**

Como alternativa, el intermedio de fenol **(10-5)** puede convertirse en el triflato usando un reactivo, tal como anhídrido tríflico en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura entre -50 ºC y 20 ºC. Después, el triflato **(10-6)** puede convertirse en los compuestos de fórmula general **(10-9)** por reacción con un ácido borónico o éster boronato de fórmula **(10-10)** en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (**II**), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC. Como alternativa, el triflato puede convertirse en compuestos de fórmula general **(10-8)** por desplazamiento con una amina adecuada (HN$R^{11'}R^{12'}$) como disolvente o en un disolvente, tal como 2-propanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente.

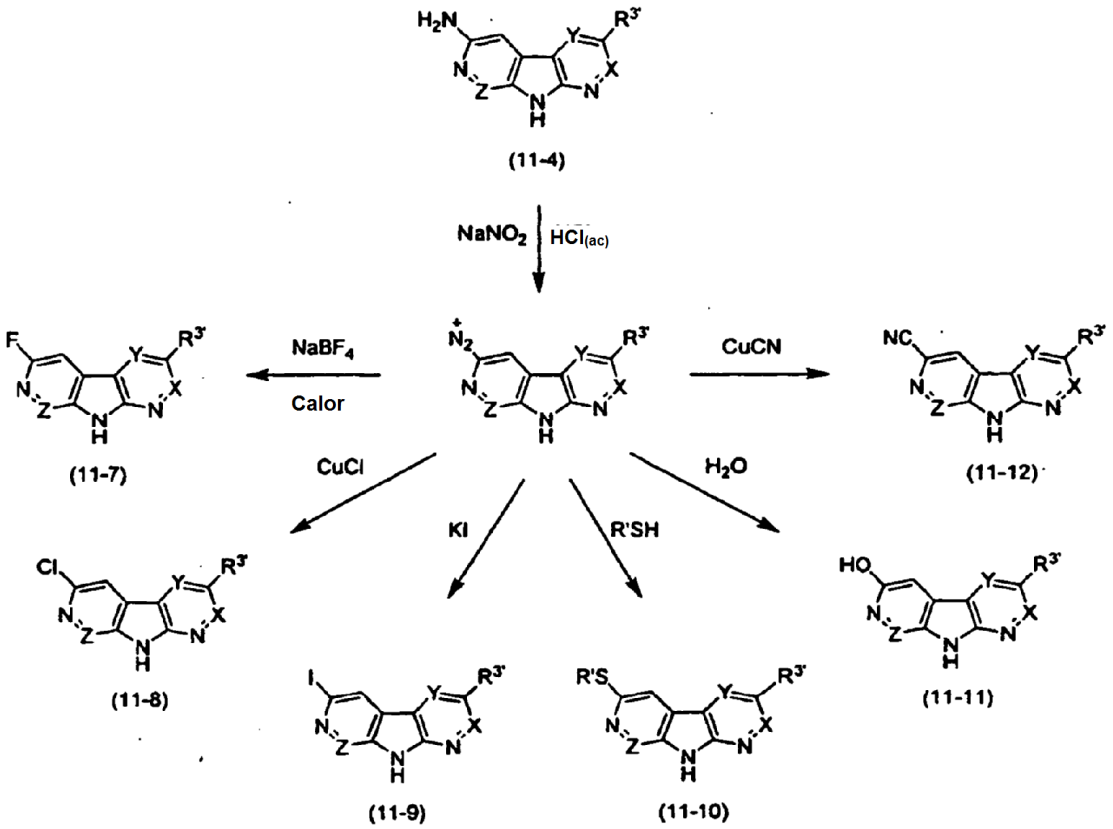
Los compuestos de fórmula general **(10-8)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(10-6)** por reacción con compuestos de fórmula general ($HNR^{11'}R^{12'}$) en presencia de un catalizador, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base, tal como *terc*-butóxido potásico en un disolvente adecuado, tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC, que pueden ser similares a las condiciones descritas en la bibliografía por Buchwald y Hartwig.

Esquema 11a



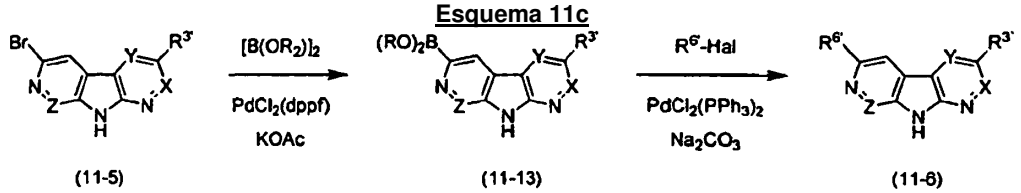
Los compuestos de fórmula general **(11-6)** pueden prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula **(11-6)** pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 11a (en el que $R^{3'}$ es R^3 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^3, y en el que $R^{6'}$ es R^6 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^6). Los compuestos de la fórmula **(11-1)** pueden convertirse a través de formación de acil hidrazida, diazotización y transposición Curtius para dar compuestos de la fórmula **(11-4)**, que pueden convertirse adicionalmente por la reacción de Sandmeyer en compuestos de la fórmula **(11-5).** De forma análoga, los compuestos de fórmula **(11-4)** pueden someterse a una reacción de Sandmeyer para proporcionar otros derivados 6-sustituidos, tales como 6-fluoro **(11-7),** 6-cloro **(11-8),** 6-yodo **(11-9),** 6-alquiltio **(11-10),** 6-hidroxi **(11-11)** y 6-ciano **(11-12)** como se describe en el Esquema 11b.

Esquema 11b



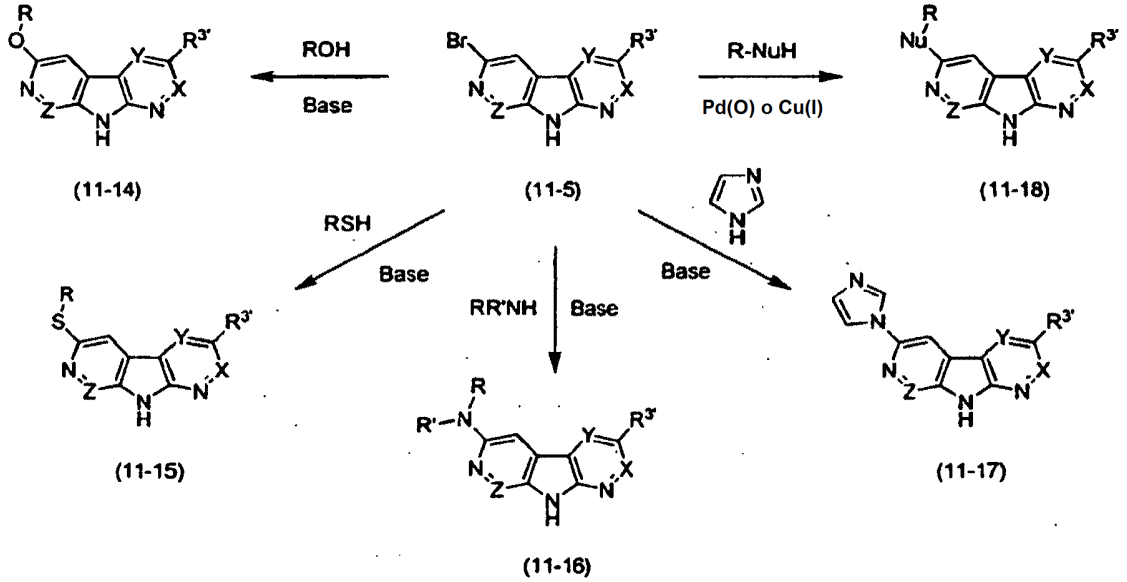
Los compuestos de la fórmula **(11-5)** son útiles para la introducción del grupo R^6 (o el grupo $R^{6'}$ que puede convertirse en el grupo R^6) de diversas maneras, para generar los compuestos de la fórmula **(11-6),** por ejemplo, mediante acoplamiento con derivados orgánicos de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio. De forma análoga, pueden usarse estannanos orgánicos (por ejemplo, $R^{6'}$ SnR_3), organocinc ($^{6'}ZnCl$) y otros reactivos en lugar de ácidos borónicos orgánicos. En particular, los compuestos de la fórmula **(11-6)** en la que $R^{6'}$ representa grupos, tales como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden prepararse de esta manera. Los compuestos de la fórmula **(11-5)** también pueden convertirse en derivados de ácido borónico orgánico del tipo **(11-13),** que pueden dar compuestos de la fórmula **(11-6)** mediante acoplamiento con derivados de haluro orgánico o triflato en presencia de un catalizador de paladio, como se describe en el Esquema 11c. De forma análoga **(11-5)** puede convertirse en un estannano orgánico, organocinc y otros derivados que se van a usar en lugar de los ácidos borónicos orgánicos en acoplamientos mediados con catalizador de paladio para dar compuestos de la fórmula **(11-6)**.

Esquema 11c



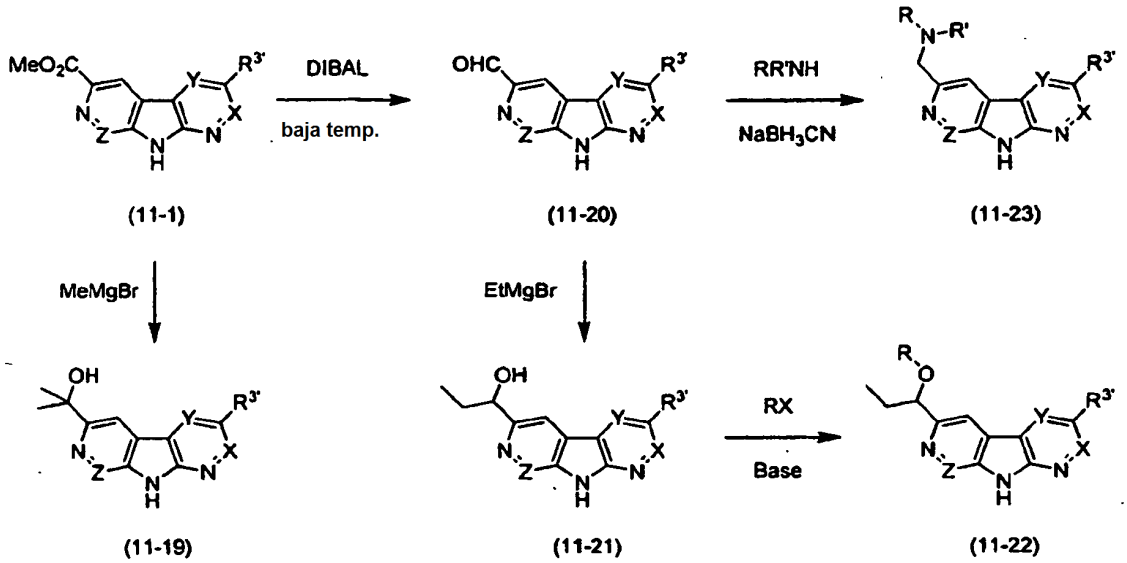
Los compuestos de fórmula general **(11-5)** son útiles en la preparación de derivados a través de reacciones de desplazamiento aromático nucleófilo utilizando reactivos nucleófilos R-NuH, que pueden facilitarse en presencia de base, como se describe en el Esquema 11d. Ejemplos dichos reactivos y reacciones son alcoholes que producen compuestos de la fórmula **(11-14),** tioles que producen compuestos de la fórmula **(11-15),** aminas primarias y secundarias que producen compuestos de la fórmula **(11-16),** y heterociclos tales como imidazol que produce compuestos de la fórmula **(11-17).** Dichas reacciones de desplazamiento también pueden facilitarse por la presencia de un catalizador de paladio, cobre u otros catalizadores que producen compuestos de fórmula general **(11-18),** como se describe en el Esquema 11d.

Esquema 11d



Los compuestos de fórmula general **(11-5)** son útiles en la preparación de derivados a través de reacciones de desplazamiento aromático nucleófilo utilizando reactivos nucleófilos R-NuH, que pueden facilitarse en presencia de base, como se describe en el Esquema 11d. Ejemplos de dichos reactivos y reacciones son alcoholes que producen compuestos de la fórmula **(11-14),** tioles que producen compuestos de la fórmula **(11-15),** aminas primarias y secundarias que producen compuestos de la fórmula **(11-16),** y heterociclos tales como imidazol que produce compuestos de la fórmula **(11-17).** Dichas reacciones de desplazamiento también pueden facilitarse por la presencia de un catalizador de paladio, cobre u otro catalizador que producen compuestos de fórmula general **(11-18),** por ejemplo reacciones de alcoholes y alquil aminas, como se describe en el Esquema 11d.

Esquema 11e

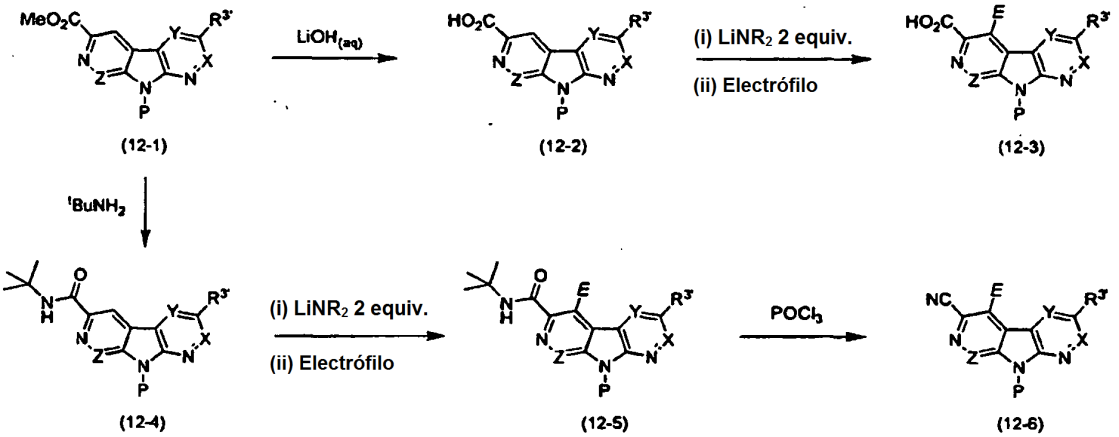


Los compuestos de la fórmula **(11-1)** son también útiles como intermedios para la preparación de alcoholes bencílicos a través de adición nucleófila de reactivos de transferencia organometálica o de hidruro a la función éster, por ejemplo bromuro de metilmagnesio, para proporcionar alcoholes terciarios de la fórmula **(11-19),** como se describe en el Esquema 11e. Los compuestos de la fórmula **(11-1)** también pueden someterse a reducción parcial de la función éster para producir los aldehídos de la fórmula **(11-20),** por ejemplo usando reactivos de transferencia de hidruro tal como hidruro de diisobutilaluminio. Tales intermedios **(11-20)** pueden transformarse a través de la adición nucleófila de reactivos organometálicos a la función aldehído, por ejemplo bromuro de etilmagnesio, para proporcionar alcoholes secundarios de la fórmula **(11-21).** Dichos alcoholes bencílicos pueden transformarse adicionalmente por O-alquilación, por ejemplo utilizando haluro de alquilo y base, tal como transformación de los compuestos de la fórmula **(11-21)** en productos de éter de la fórmula **(11-22).** Los aldehídos de la fórmula **(11-20)** también pueden someterse a

aminación reductora utilizando aminas y reactivos de transferencia de hidruro, por ejemplo cianoborohidruro sódico, produciendo aminas bencílicas de fórmula general **(11-22),** como se describe en el Esquema 11e.

Los reactivos y condiciones dadas en los Esquemas 11a, 11b, 11c, 11d y 11e son ejemplos de los que pueden usarse, y pueden encontrarse en la bibliografía métodos comparables utilizando reactivos alternativos.

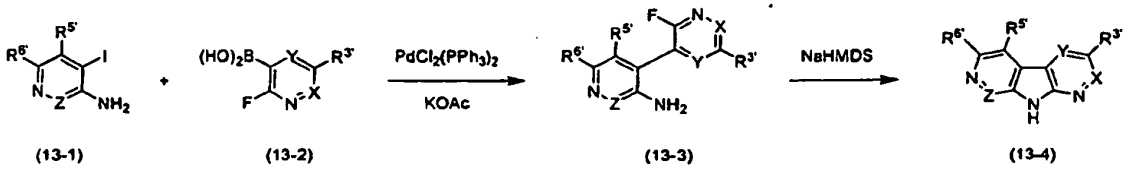
Esquema 12



Los compuestos de fórmula general **(12-1)** pueden prepararse usando métodos descritos en el presente documento, y los compuestos de fórmula **(12-6)** pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 12 (en el que $R^{3'}$ es R^3 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^3, y en el que *E* es un grupo funcional generalizado obtenido a partir de la reacción con un reactivo electrófilo siguiendo un procedimiento de tratamiento adecuado, y P es un grupo protector adecuado). Los compuestos de éster carboxílico de la fórmula **(12-1)** pueden saponificarse para generar compuestos de la fórmula **(12-2),** por ejemplo usando hidróxido de litio acuoso. Como alternativa, los compuestos de la fórmula **(12-1)** pueden transformarse en compuestos carboxamida de la fórmula **(12-4)**, por tratamiento, por ejemplo, con terc-butilamina pura. Los compuestos, tales como **(12-2)**, pueden tratarse con dos o más equivalentes de una base fuerte, por ejemplo tetrametilpiperidida de litio, e inactivarse con diversos reactivos electrófilos, para generar derivados de fórmula general **(12-3),** en los que la posición 5 se ha sustituido con una funcionalidad E obtenida a partir del reactivo electrófilo. Tal transformación se ejemplifica por la bibliografía (documento WO 2003022849). Por ejemplo, los reactivos electrófilos adecuados que producen derivados con grupos funcionales E incluyen, respectivamente: yoduro de etilo que produce 5-etilo; formaldehído que produce 5-hidrometilo; dimetilformamida que produce 5-formilo; trimetilborato que produce éster del ácido 5-borónico, que puede transformarse adicionalmente en 5-hidroxi a través de oxidación usando peróxido de hidrógeno básico. De forma análoga, los compuestos carboxamida de la fórmula **(12-4)** producen productos de la fórmula **(12-5)** tras un tratamiento similar, y estos productos pueden convertirse adicionalmente en los derivados de 6-ciano de fórmula (12-6) por tratamiento con agentes de deshidratación ácidos, por ejemplo oxicloruro de fósforo.

Los reactivos y condiciones dadas en el Esquema 12 son ejemplos de los que pueden usarse, y pueden encontrarse en la bibliografía métodos comparables utilizando reactivos alternativos.

Esquema 13

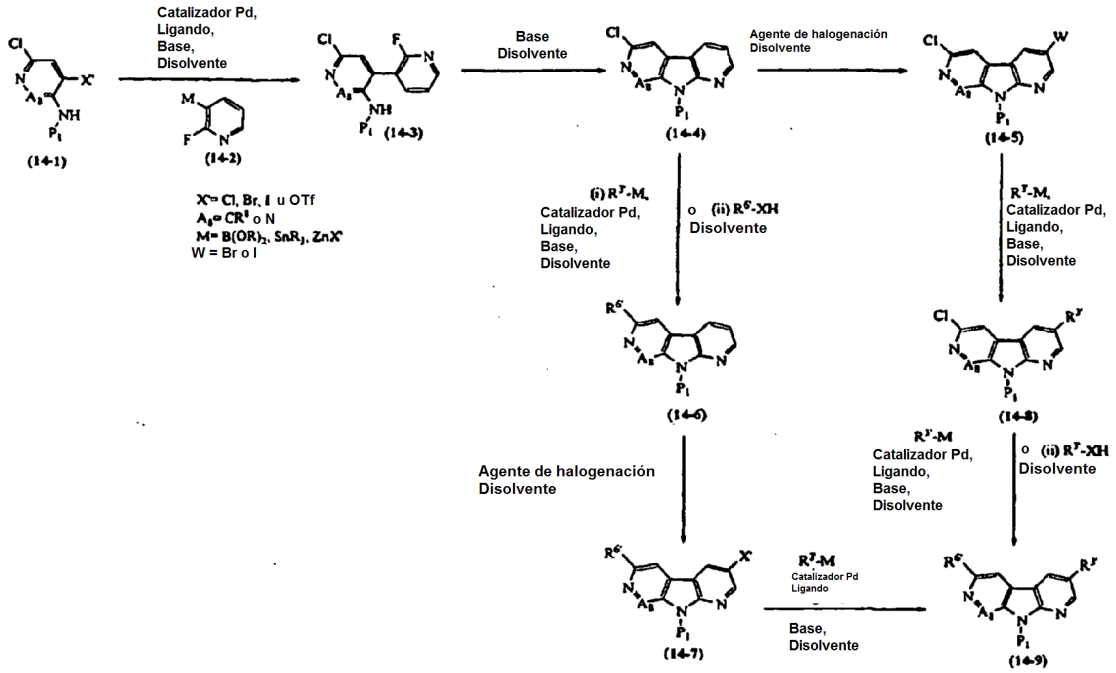


De una manera similar a la descrita en el Esquema 14, los compuestos de fórmula general **(13-4)** pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 13 (en el que $R^{3'}$ es $R^{3'}$ o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^3, $R^{5'}$ es R^5 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^5, $R^{6'}$ es R^6 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^6, y $R^{8'}$ es R^8 o los restos intermedios que pueden manipularse para dar R^8). Por ejemplo, los compuestos yodo-amino-heterociclo de la fórmula **(13-4)** pueden acoplarse con heterociclo-ácidos borónicos de la fórmula **(13-2)** utilizando un catalizador de paladio adecuado y base, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) y acetato potásico en un disolvente adecuado, para producir compuestos biarilo de la fórmula **(13-3).** Dichos compuestos pueden transformarse adicionalmente a través de tratamiento con base, por ejemplo hexametildisilazida sódica en un disolvente adecuado, para producir compuestos tricíclicos de fórmula general **(13-4).** Por lo tanto, puede conseguirse adicionalmente la sustitución del triciclo, por ejemplo en las posiciones 3, 5, 6 y

8, a través del uso de compuestos de la fórmula **(13-1)** y **(13-2)** en los que una o más funcionalidades $R^{3'}$, $R^{5'}$, R^6 o $R^{8'}$ ya están en su lugar.

Los compuestos de fórmula **(14-7)** y **(14-9)** pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 14.

Esquema 14



Los compuestos de fórmula general **(14-3)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(14-1)** por reacción con un ácido borónico o éster boronato de fórmula **(14-2),** en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC. Los compuestos de fórmula general **(14-3)** pueden ciclarse para obtener los compuestos de fórmula **(14-4)** con una base adecuada tal como hexametildisilazano sódico en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC.

Después, los compuestos de fórmula general **(14-4)** pueden convertirse en compuestos de fórmula general **(14-6)** por reacción con un ácido borónico o éster boronato (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{6'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC. Como alternativa, los compuestos de fórmula **(14-4)** pueden acoplarse con un compuesto de aril o alquil estaño (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{6'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) o [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con o sin una base acuosa, tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

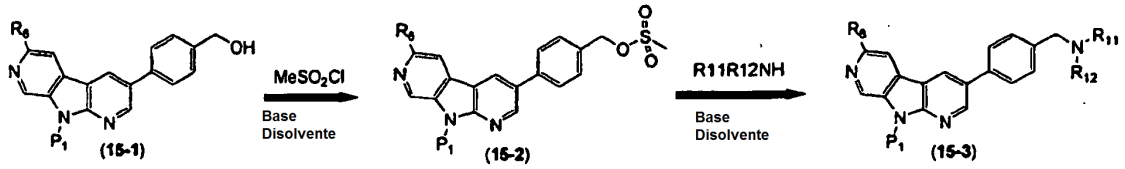
Los compuestos de fórmula general **(14-6)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(14-4)** por reacción con compuestos de fórmula general ($HX-R_6'$) en presencia de un catalizador, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), en presencia de una base tal como *terc*-butóxido potásico en un disolvente adecuado, tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC a 160 ºC, que pueden ser similares a las condiciones descritas en la bibliografía por Buchwald y Hartwig.

Después, los intermedios de fórmula **(14-6)** pueden halogenarse en presencia de una agente de halogenación adecuado, tal como bromo, en un disolvente, tal como ácido acético, a una temperatura entre 20 ºC y 120 ºC, para obtener los compuestos de fórmula **(14-7).** Después, los compuestos de fórmula **(14-7)** pueden convertirse en compuestos de fórmula **(14-9)** usando métodos descritos en el Esquema 9.

Como alternativa, los compuestos de fórmula **(14-4)** pueden halogenarse para dar compuestos de fórmula **(14-5),** después se convierten en compuestos de fórmula **(14-8)** por reacción con un ácido borónico, éster boronato o estannano después se convierten en compuestos de fórmula **(14-9)** usando condiciones similares a las descritas para

la introducción de $R^{3'}$.

Esquema 15

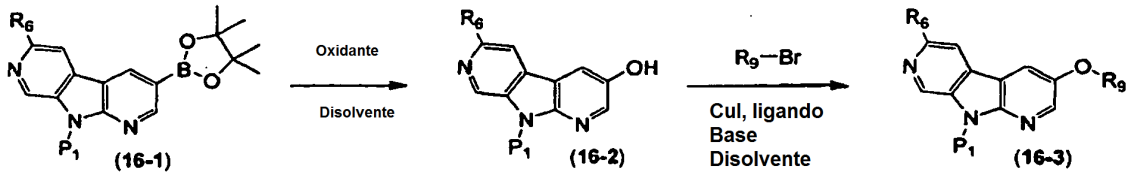


Los compuestos **(15-1)** pueden prepararse usando los métodos descritos en el presente documento. Someter los compuestos de fórmula general **(15-1)** a reacción con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura entre 0 ºC y la temperatura de reflujo del disolvente, produce los compuestos de fórmula **(15-2).**

Los compuestos de fórmula general **(15-3)** pueden obtenerse a partir de los compuestos **(15-2)** por reacción con una amina, en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula general **(16-3)** pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 16.

Esquema 16

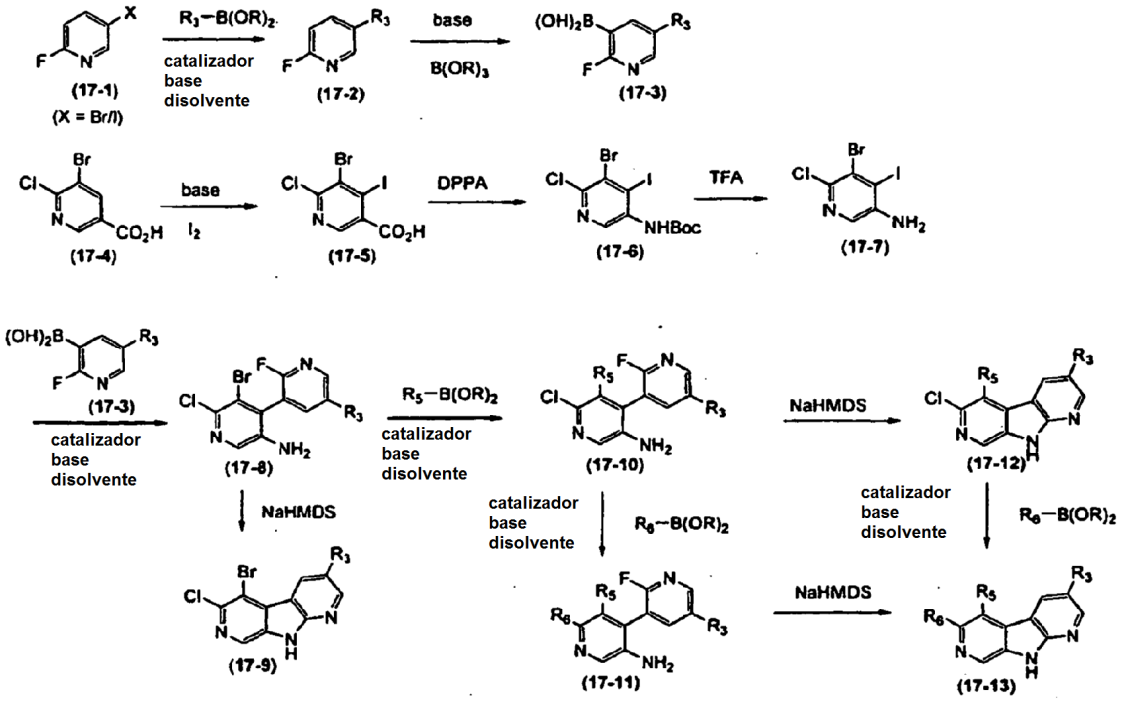


Los compuestos **(16-1)** pueden prepararse usando los métodos descritos en el Esquema 2. Someter los compuestos de fórmula general **(16-1)** a reacción con un oxidante, tal como N-óxido de *N*-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, produce el compuesto de fórmula **(16-2).**

Los compuestos de fórmula general **(16-3)** pueden obtenerse a partir de los compuestos **(16-2)** por reacción con un haluro de alquilo, en presencia de un catalizador, tal como yoduro de cobre (I), un ligando tal como *N,N*-dimetilglicina, una base tal como carbonato de cesio en un disolvente adecuado, tal como dioxano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC a 150 ºC.

Los compuestos de fórmula general **(17-13)** pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 17.

Esquema 17



Los compuestos **(17-1)** y **(17-4)** pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula general (17-2) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(17-1)** por reacción con un reactivo organometálico, tal como un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), una base tal como, fluoruro potásico acuoso en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula general **(17-3)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(17-2)** por reacción con una base, tal como diisopropilamida de litio y una fuente boronato, tal como tri*iso*propilborato, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre -78 ºC y temperatura ambiente.

Puede obtenerse ácido 5-bromo-6-cloro-4-yodo-nicotínico **(17-5)** a partir de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico **(17-4)** por reacción con una base, tal como *n*-butil litio, una amina tal como 2,2,6,6-tetrametilpiperidina y una fuente de yodo, tal como yodo sólido, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre -78 ºC y temperatura ambiente. Puede obtenerse éster terc-butílico del ácido 5-bromo-6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico **(17-6)** a partir de ácido 5-bromo-6-cloro-4-yodo-nicotínico **(17-5)** por reacción con difenilfosforiil azida en presencia de una base, tal como trietilamina y *terc*-butanol, en un disolvente adecuado, tal como tolueno a una temperatura entre la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Puede obtenerse 5-bromo-6-cloro-4-yodo-piridin-3-ilamina **(17-7)** a partir de éster terc-butílico del ácido 5-bromo-6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico **(17-6)** por reacción con ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como DCM a una temperatura entre -10 ºC y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula general **(17-8)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(17-3)** por reacción con 5-bromo-6-cloro-4-yodo-piridin-3-ilamina (xiii) en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), una base tal como, fluoruro potásico acuoso en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

La ciclación de compuestos con fórmula general **(17-8)** con una base adecuada, tal como hexametilsilazida sódica, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC, produce los compuestos de fórmula general **(17-9).**

Los compuestos de fórmula general **(17-10)** pueden obtenerse a partir de los compuestos **(17-8)** por reacción con un reactivo organometálico, tal como un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), una base tal como, fluoruro potásico acuoso en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

La ciclación de compuestos con fórmula general **(17-10)** con una base adecuada, tal como hexametilsilazida sódica, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC, produce los compuestos de fórmula general **(17-12).**

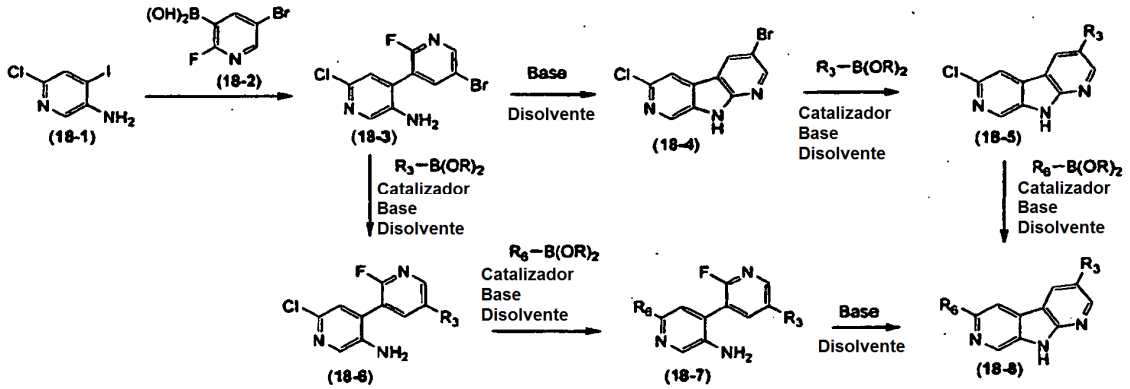
Los compuestos de fórmula general **(17-13)** pueden obtenerse a partir de compuestos **(17-12)** por reacción con un reactivo organometálico, tal como un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), una base tal como, fluoruro potásico acuoso en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula general **(17-11)** pueden obtenerse a partir del compuesto **(17-10)** por reacción con un reactivo organometálico, tal como un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), una base tal como, fluoruro potásico acuoso en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

La ciclación de compuestos con fórmula general **(17-11)** con una base adecuada, tal como hexametilsilazida sódica, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC, puede dar los compuestos de fórmula general **(17-13).**

Los compuestos de fórmula **(18-8)** pueden prepararse usando las rutas sintéticas descritas en el Esquema 18.

Esquema 18



Los compuestos **(18-1)** y **(18-2)** pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, prepararse usando los métodos publicados descritos en la bibliografía, o a partir de métodos descritos en el Esquema 3. Puede obtenerse 5-bromo-6'-cloro-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina **(18-3)** a partir de ácido 5-bromo-2-fluoropiridina-3-borónico **(18-2)** por reacción con 6-cloro-4-yodo-piridin-3-ilamina **(18-1)** en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC a 150 ºC.

Puede obtenerse 3-bromo-6-cloro-1,7-diazacarbazol **(18-4)** a partir de 5-bromo-6'-cloro-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina **(18-3)** por ciclación con una base adecuada, tal como hexametilsilazida sódica, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC.

Los compuestos de fórmula general **(18-5)** pueden obtenerse a partir del compuesto **(18-**4) por reacción con un reactivo organometálico, tal como un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula general **(18-8)** pueden obtenerse a partir del compuesto **(18-5)** por reacción con un reactivo organometálico, tal como un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC a 150 ºC.

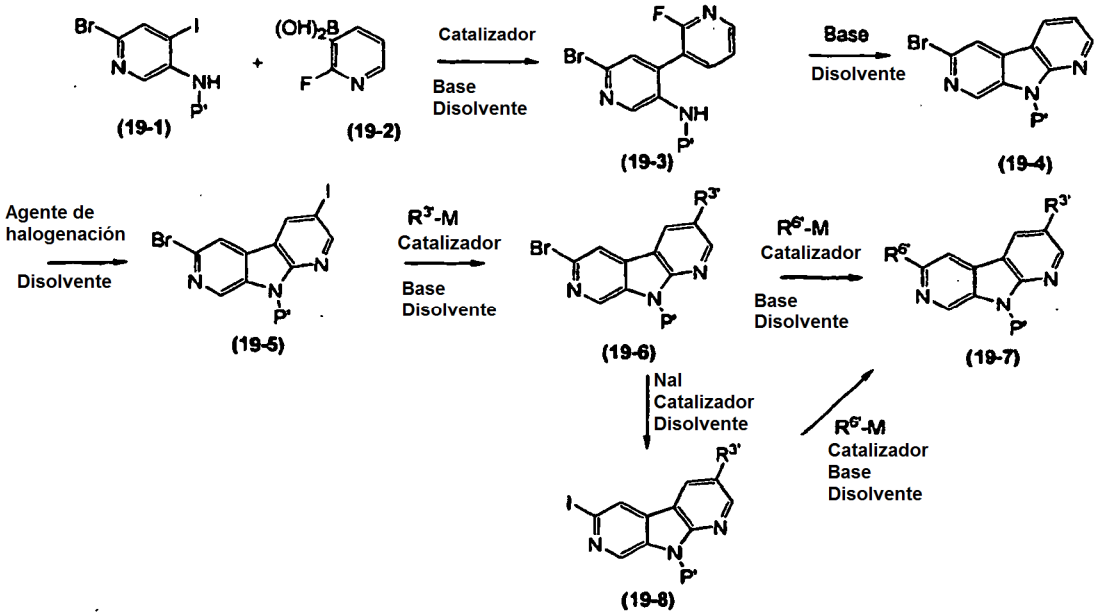
Los compuestos de fórmula general **(18-6)** pueden obtenerse a partir del compuesto **(18-3)** por reacción con un reactivo organometálico, tal como un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un

disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula general **(18-7)** pueden obtenerse a partir del compuesto **(18-6)** por reacción con un reactivo organometálico, tal como un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

La ciclación de compuestos con fórmula general **(18-7)** con una base adecuada tal como hexametilsilazida sódica en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC, puede dar los compuestos de fórmula general **(18-8).**

Esquema 19



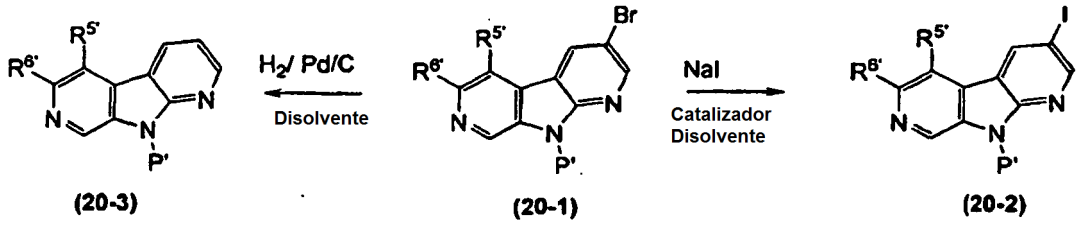
Los compuestos de fórmula **(19-1)** y **(19-2)** pueden sintetizarse siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía o siguiendo la ruta descrita en el esquema 17. Los compuestos de fórmula **(19-3)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(19-1)** por reacción con un ácido borónico o éster boronato de fórmula **(19-2),** en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC. Los compuestos de fórmula general **(19-3)** pueden ciclarse para obtener los compuestos de fórmula **(19-4)** con una base, tal como sodio hexametildisilazano en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC. Después, los intermedios de fórmula **(19-4)** pueden halogenarse en presencia de un agente de halogenación adecuado, tal como monocloruro de yodo, en un disolvente, tal como ácido acético, a una temperatura entre 20 ºC y el punto de reflujo del disolvente, para obtener los compuestos de fórmula **(19-5).**

Después, los compuestos de fórmula **(19-5)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula (19-6) por reacción con un ácido borónico o éster boronato (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{3'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC. Como alternativa, los compuestos de fórmula **(19-5)** pueden acoplarse con un compuesto aril o alquil estaño (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{3'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) o [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con o sin una base acuosa, tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula **(19-6)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(19-8)** por reacción con una fuente de yodo, tal como yoduro sódico usando un catalizador de cobre, tal como una combinación de yoduro de cobre (I) y *N,N'*-dimetiletilendiamina en un disolvente, tal como 1,4-dioxano a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula **(19-7)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(19-6)** y **(19-8)** por reacción con compuestos de fórmula general ($R^{6'}$-M) por reacción con un ácido borónico, éster boronato o estannano usando condiciones similares a las que se han descrito previamente para la introducción de $R^{3'}$.

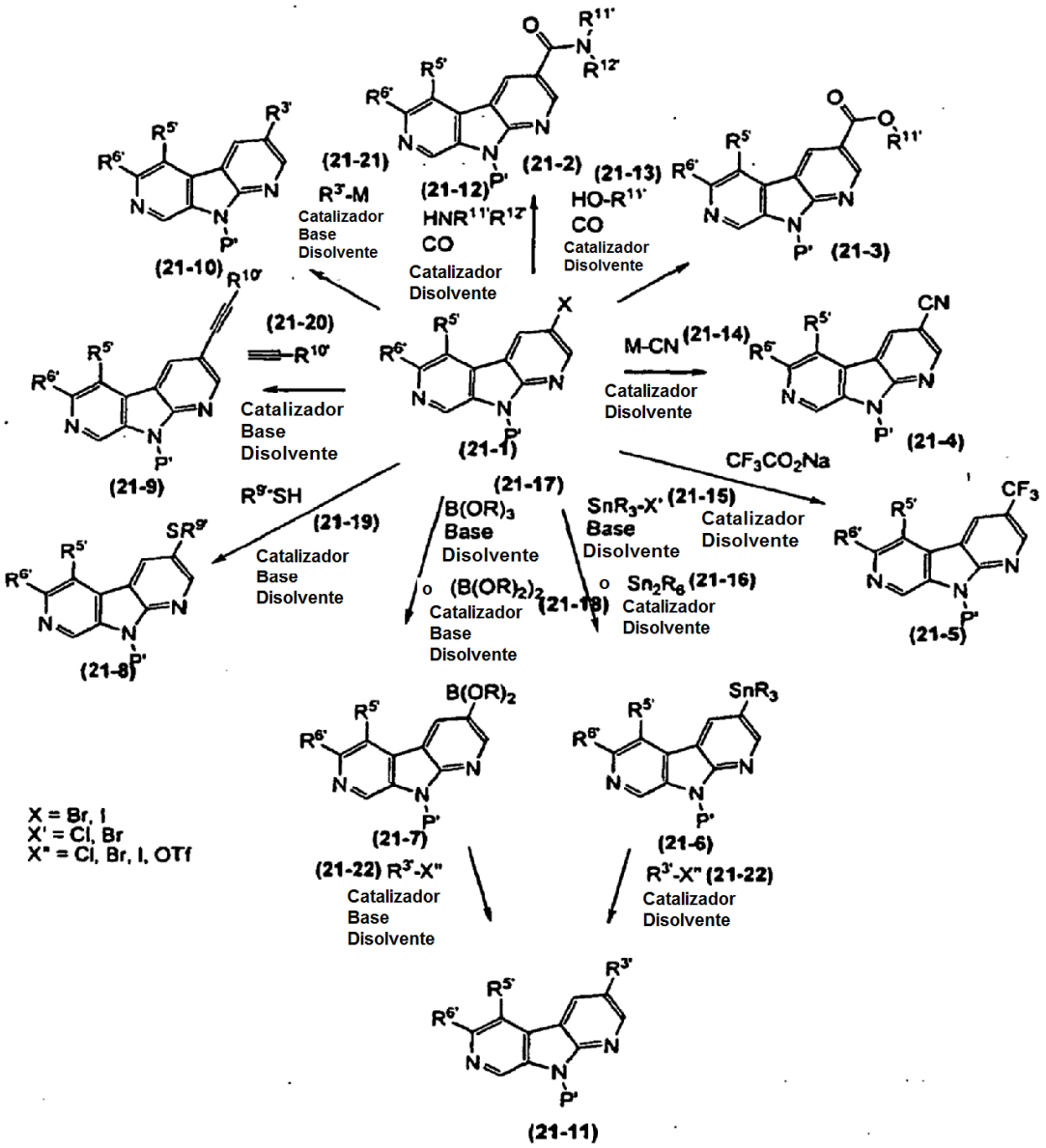
Esquema 20



Los compuestos de fórmula **(20-1)** pueden sintetizarse siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o siguiendo rutas descritas en los esquemas 1, 4, 10, 13, 14, 17 y 18. Los compuestos de fórmula **(20-1)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(20-2)** por reacción con una fuente de yodo, tal como yoduro sódico usando un catalizador de cobre, tal como una combinación de yoduro de cobre (I) y *N,N'*-dimetiletilendiamina en un disolvente, tal como 1,4-dioxano a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula **(20-1)** también pueden convertirse en los compuestos de fórmula general **(20-3)** usando un catalizador, tal como paladio en un disolvente, tal como etanol en una atmósfera de hidrógeno a una temperatura de la temperatura ambiente a 50 ºC.

Esquema 21



Los compuestos de fórmula **(21-1)** pueden sintetizarse siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o siguiendo rutas descritas en los esquemas 1, 4, 10, 13, 14, 17 y 18. Los compuestos de fórmula **(21-1)** (en la que X es un grupo saliente, tal como Br o I) pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(21-2)** usando una fuente de monóxido de carbono, tal como hexacarbonil molibdeno en presencia de un catalizador, tal como l catalizador de Herman, que contiene la amina apropiada **(21-12)** ($HNR^{11'}R^{12'}$), una base, tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente, tal como 1,4-dioxano a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente. Los compuestos de fórmula **(21-1)** también pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(21-3)** usando una fuente de monóxido de carbono, tal como hexacarbonil molibdeno en presencia de un catalizador, tal como catalizador de Herman, que contiene el alcohol apropiado **(21-13)** ($HOR^{11'}$), una base tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente, tal como 1,4-dioxano a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente. Los compuestos de fórmula **(21-1)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(21-4)** usando un reactivo **(21-14)** tal como cianuro de cinc (II) en presencia de un catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente, tal como DMF a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula **(21-1)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(21-5)** usando un reactivo, tal como trifluoroacetato sódico en presencia de un catalizador, tal como yoduro de cobre (I) en un disolvente, tal como DMF a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula **(21-6)** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **(21-1)** con una base, tal como *n*-butil litio en un disolvente, tal como THF con el haluro de estaño apropiado **(21-15)** (donde X' es un grupo saliente tal como Cl o Br). Como alternativa, los compuestos de fórmula **(21-6)** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **(21-1)** con el alquildiestaño apropiado **(21-16)** (conteniendo grupos R adecuados) en presencia de un catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como tolueno a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula **(21-7)** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **(21-1)** por tratamiento con una base, tal como *n*-butil litio en presencia de un alquil borato **(21-17)** tal como borato de trimetilo en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura entre -78 ºC y temperatura ambiente. Como alternativa, compuestos de fórmula **(21-7)** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **(21-1)** con el alquilatodiboro apropiado **(21-18)** en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), usando una base adecuada, tal como acetato potásico en un disolvente, tal como dioxano a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula **(21-8)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(21-**1) por reacción con compuestos de fórmula **(21-19)** ($HSR^{9'}$) en presencia de un catalizador, tal como paladio (II) acetato/JOSIPHOS usando una base, tal como *terc*-butóxido potásico, en un disolvente adecuado, tal como DME a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

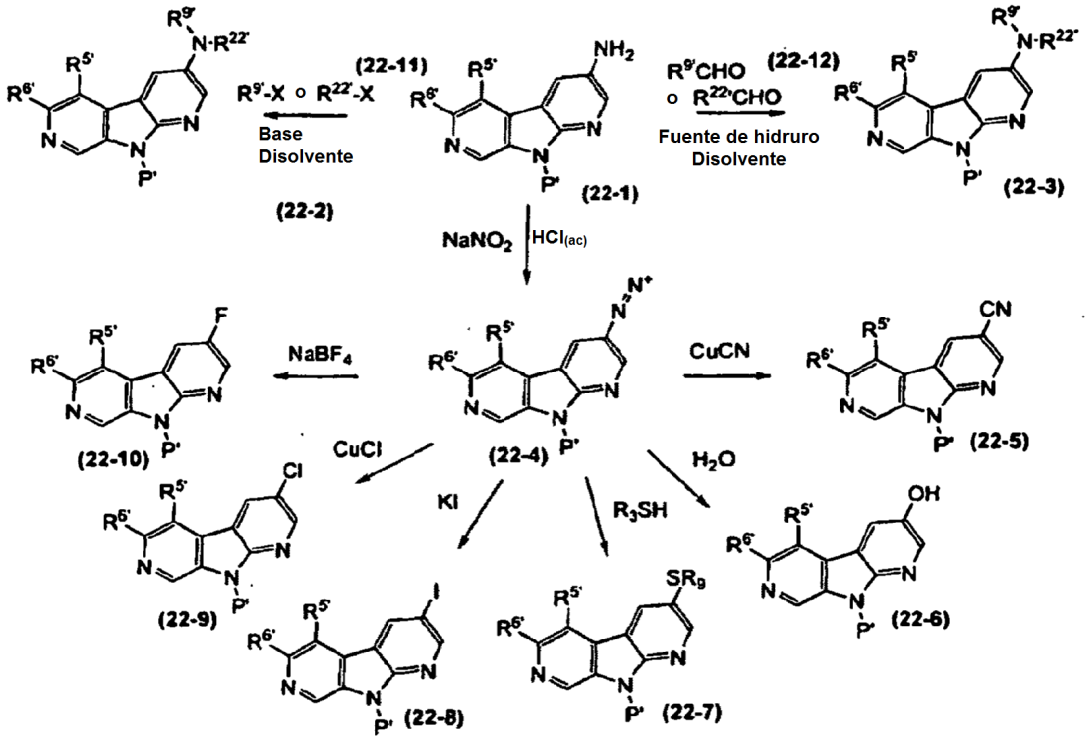
Los compuestos de fórmula **(21-9)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(21-1)** con un alquino adecuado **(21-20)** (incorporando un grupo $R^{10'}$ que puede mantenerse sin modificación después del acoplamiento, o que puede modificarse más tarde para dar otros grupos R^{10}) por reacción en presencia de un sistema catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y yoduro de cobre (I) en presencia de una base tal como trietilamina y un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Tal reacción de acoplamiento también puede realizarse en presencia de paladio sobre carbono, trifenilfosfina, yoduro de cobre (I) y trietilamina en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

Los compuestos de fórmula **(21-1)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(21-10)** por reacción con un ácido borónico o éster boronato **(21-21)** (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{3'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC. Como alternativa, los compuestos de fórmula **(21-1)** pueden acoplarse con un compuesto de aril o alquil estaño **(21-21)** (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{3'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) o [1,1'-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II), con o sin una base acuosa, tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula **(21-11)** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **(21-6)** con el haluro o triflato apropiado de fórmula **(21-22)** ($R^{3'}$-X"), en presencia de un catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Los compuestos de fórmula **(21-11)** también pueden prepararse por la reacción de los compuestos de fórmula (21-7) con haluro apropiado de fórmula (**21-22**) ($R^{3'}$-X"), (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{3'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), con una base, tal como carbonato sódico acuoso en un codisolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

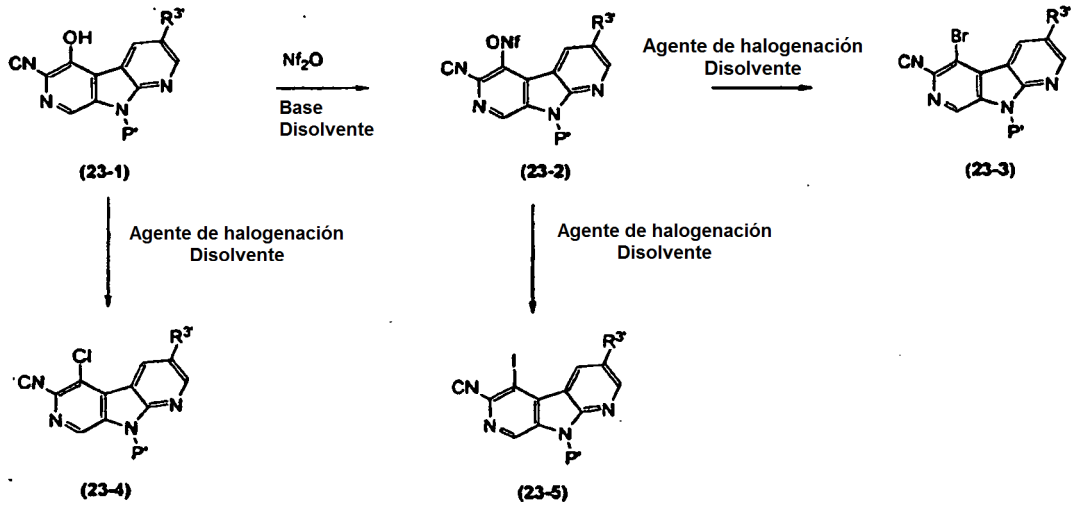
Esquema 22



Los compuestos de fórmula **(22-1**) pueden sintetizarse siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o siguiendo rutas descritas en el esquema 9. Los compuestos de fórmula **(22-1)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(22-2)** por tratamiento con un agente de alquilación adecuado **(22-11)** $R^{9'}$-X o $R^{22'}$-X (donde X es un grupo saliente adecuado, tal como Cl, Br, I, OMs u OTf) usando una base adecuada, tal como carbonato de cesio en un disolvente, tal como acetonitrilo a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente. Como alternativa, los compuestos de fórmula **(22-1)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(22-3)** por reacción con un aldehído adecuado **(22-12)** $R^{9'}$CHO o $R^{22'}$CHO y una fuente hidruro adecuada, tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente, tal como 1,2-dicloroetano a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC.

Los compuestos de fórmula **(22-1)** también pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(22-4)** usando un reactivo, tal como nitrito sódico en una solución ácida, tal como ácido clorhídrico acuoso, ácido bromhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso. Después, los compuestos de fórmula **(22-4)** pueden convertirse en los compuestos flúor de fórmula **(22-10)** con un reactivo, tal como tetrafluoroborato sódico; en los derivados de cloro de fórmula **(22-9)** con un reactivo, tal como cloruro de cobre (I); en los compuestos de yodo de fórmula **(22-8)** con un reactivo, tal como yoduro potásico; los compuestos alquiltio de fórmula **(22-7)** con un reactivo, tal como $NaSR^{9'}$ y los derivados ciano **(22-5)** con reactivos, tales como cianuro de cobre (I) y cianuro potásico se realizan a una temperatura entre 0 ºC y el punto de reflujo del disolvente.

Esquema 23

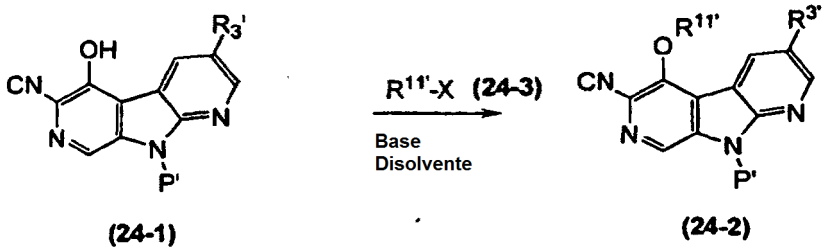


Los compuestos de fórmula **(23-1)** pueden sintetizarse siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o siguiendo la ruta descrita en el esquema 10. Los compuestos de fórmula **(23-3), (23-4)** y **(-5)** pueden prepararse usando la ruta sintética representada en el Esquema 23. Los compuestos de fórmula **(23-1)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(23-4)** por reacción con una fuente de cloruro adecuada tal como pentacloruro de fósforo en un disolvente adecuado, tal como clorobenceno a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula **(23-1)** también pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(23-2)** usando un reactivo, tal como anhídrido nonafluorobutanosulfónico en presencia de una base, tal como piridina en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura entre -50 ºC y 20 ºC. Los compuestos de fórmula **(23-2)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(23-3)** por reacción con una fuente de bromuro adecuada, tal como bromuro de tetra-*n*-butilamonio en un disolvente, tal como 1,4-dioxano a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

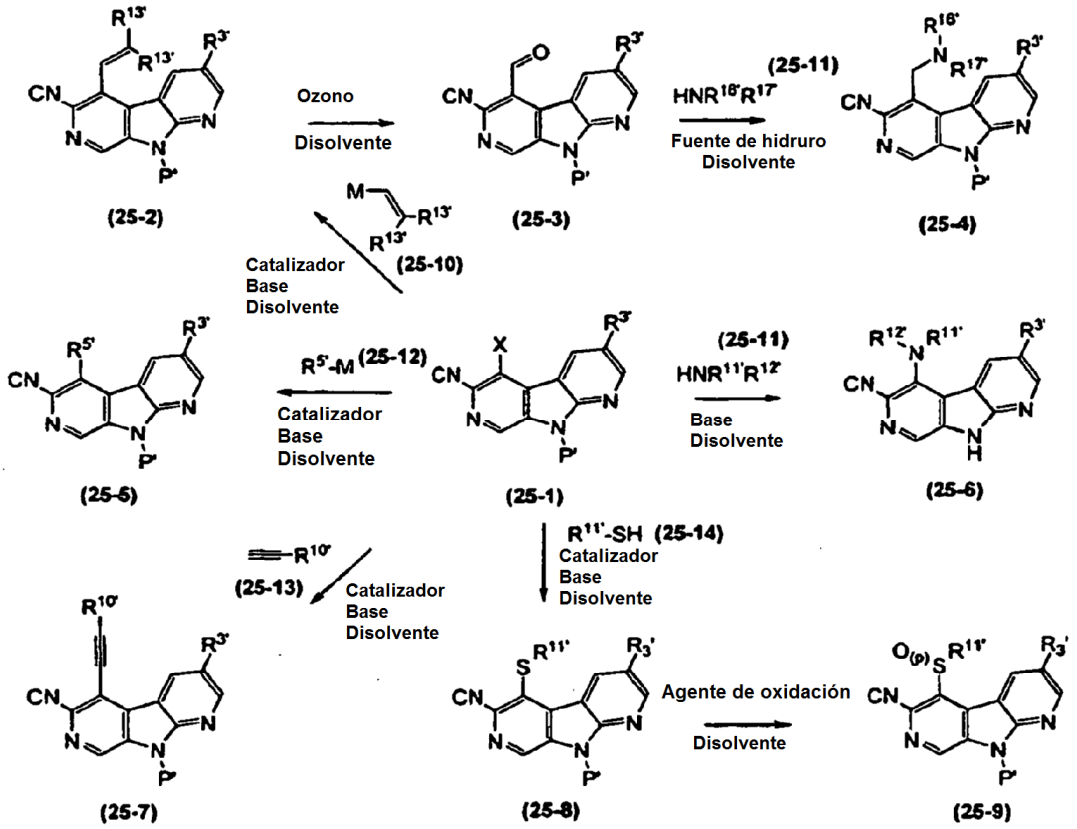
Los compuestos de fórmula **(23-2)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(23-5)** por reacción con una fuente de yoduro adecuada, tal como yoduro de tetra-*n*-butilamonio en un disolvente, tal como 1,4-dioxano a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Esquema 24



Los compuestos de fórmula **(24-1)** pueden sintetizarse siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o siguiendo la ruta descrita en el esquema 10. Los compuestos de fórmula **(24-2)** pueden obtenerse a través de alquilación de los compuestos de fórmula **(24-1)** con un agente de alquilación adecuado **(24-3)** $R^{11'}$-X (donde X es un grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, OMs u OTf) usando una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente.

Esquema 25



Los compuestos de fórmula **(25-1)** pueden sintetizarse siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o siguiendo la ruta descrita en el esquema 23. Los compuestos de fórmula **(25-1)** (donde X es un grupo saliente tal como Br o I) pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(25-2)** por reacción con un reactivo de alquenil estaño adecuado de fórmula **(25-10)** tal como viniltributilestaño en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente. Los compuestos de fórmula **(25-2)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(25-3)** por tratamiento con un reactivo, tal como ozone en un disolvente adecuado, tal como metanol a una temperatura entre -78 ºC y temperatura ambiente seguido de descomposición de la ozonida con un reactivo, tal como dimetilsulfuro. Los compuestos de fórmula **(25-3)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(25-4)** por reacción con una amina adecuada de fórmula **(25-11)** ($HNR^{16'}R^{17'}$) y una fuente hidruro adecuada, tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente, tal como 1,2-dicloroetano a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC.

Los compuestos de fórmula **(25-1)** (donde X es un grupo saliente tal como **Br** o I) pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(25-5)** por reacción con un alquil trifluoroborato potásico o alquil borato de fórmula **(25-12)** en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como dicloruro de [1,1-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio **(II)**, una base tal como carbonato potásico acuoso en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC. Los compuestos de fórmula **(25-5)** también pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(25-1)** por reacción con un compuesto aril o alquil estaño de fórmula **(25-12)** (incorporando los sustituyentes apropiados $\mathbf{R^{5'}}$) en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilo fosfina)paladio **(II)** o [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio **(II),** una base acuosa, tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o una combinación de disolventes, a una temperatura entre la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

Como alternativa, los compuestos de fórmula **(25-7)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(25-1)** (donde X es un grupo saliente tal como Br o I) y un alquino adecuado **(25-13)** (incorporando un grupo $R^{10'}$ que puede mantenerse sin modificación después del acoplamiento, o que puede modificarse más tarde para dar otros grupos R^{10}) por reacción en presencia de un sistema catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilo fosfina)paladio (0) y yoduro de cobre (I) en presencia de una base tal como trietilamina y un disolvente adecuado tal como, *N,N*-dimetilformamida a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Tal reacción de acoplamiento también puede realizarse en presencia de paladio sobre carbono, trifenilfosfina, yoduro de cobre (I) y trietilamina en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y

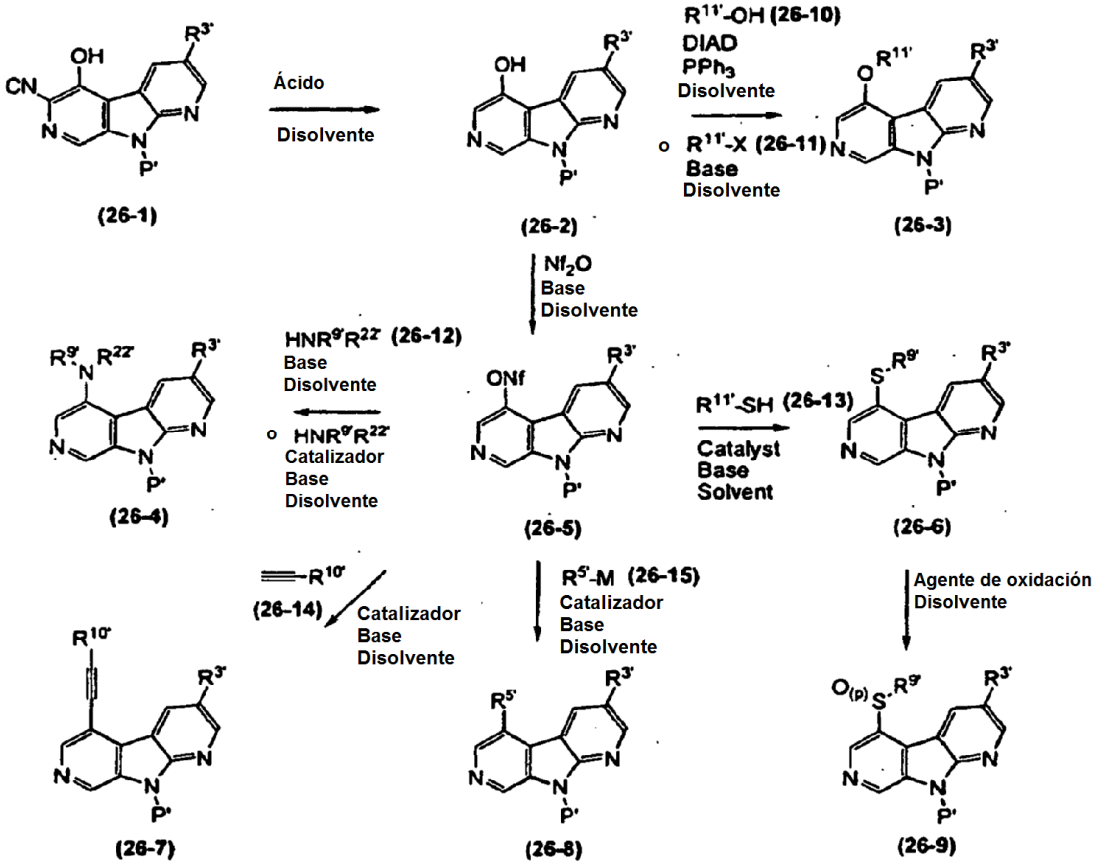
160 ºC.

Los compuestos de fórmula **(25-1)** (en la que X es un grupo saliente tal como F, Cl, Br o I) puede convertirse en los compuestos de fórmula **(25-6)** por desplazamiento con una amina adecuada de fórmula **(25-11)** ($HNR^{11'}R^{12'}$) como disolvente o en un disolvente, tal como NMP a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente. Los compuestos de fórmula **(25-3)** también pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula **(25-1)** (en la que X es un grupo saliente tal como Br o I) por reacción con compuestos de fórmula **(25-11)**($HNR^{11'}R^{12'}$) en presencia de un catalizador, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base tal como *terc*-butóxido potásico en un disolvente adecuado, tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

Los compuestos de fórmula **(25-8)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(25-1)** (en la que X es un grupo saliente tal como Br o I) por reacción con compuestos de fórmula general **(25-14)** ($HSR^{11'}$) en presencia de un catalizador, tal como acetato de paladio (II)/JOSIPHOS en presencia de una base tal como *terc*-butóxido potásico en un disolvente adecuado, tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

Los intermedios sulfuro de fórmula **(25-8)** pueden convertirse en sulfóxidos y sulfonas de fórmula **(25-9)** mediante oxidación con un agente de oxidación adecuado, tal como oxona en un disolvente, tal como acetona a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC.

Esquema 26



Los compuestos de fórmula **(26-1)** pueden sintetizarse siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o siguiendo la ruta descrita en el esquema 10. Los compuestos de fórmula **(26-1)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(26-2)** por tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico en un disolvente, tal como agua a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente, o en un recipiente cerrado herméticamente a una temperatura entre 70 ºC y 140 ºC.

Después, los compuestos de fórmula **(26-2)** pueden hacerse reaccionar con un alcohol apropiado **(26-10)** ($R^{11'}OH$) usando una fosfina y un reactivo de acoplamiento tal como diisopropilazodicarboxilato en un disolvente apropiado tal

como THF para proporcionar éteres de fórmula general **(26-3).** Como alternativa, los compuestos de fórmula **(26-3)** pueden obtenerse a través de alquilación de compuestos de fórmula general **(26-2)** con un agente de alquilación adecuado **(26-11)** $R^{11'}$-X (donde X es un grupo saliente adecuado, tal como Cl, Br, I, OMs u OTf) usando una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula **(26-2)** también pueden convertirse en los nonaflatos **(26-5)** usando un reactivo, tal como anhídrido nonafluorobutanosulfónico en presencia de una base, tal como piridina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura entre -50 ºC y 20 ºC.

Los compuestos de fórmula **(26-5)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(26-4)** por desplazamiento con una amina adecuada de fórmula general **(26-12)** ($HNR^{11'}R^{12'}$) como disolvente o en un disolvente, tal como NMP a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente. Los compuestos de fórmula **(26-4)** también pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(26-5)** por reacción con compuestos de fórmula general **(26-12)** ($HNR^{11'}R^{12'}$) en presencia de un catalizador, tal como [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en presencia de una base tal como *terc*-butóxido potásico en un disolvente adecuado, tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

Como alternativa, los compuestos de fórmula **(26-7)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(26-5)** con un alquino adecuado **(26-14)** (incorporando un grupo $R^{10'}$ que puede mantenerse sin modificación después del acoplamiento, o que puede modificarse más tarde para dar otros grupos R^{10}) por reacción en presencia de un sistema catalizador, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y yoduro de cobre (I) en presencia de una base tal como trietilamina y un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Tal reacción de acoplamiento también puede realizarse en presencia de paladio sobre carbono, trifenilfosfina, yoduro de cobre (I) y trietilamina en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

Los intermedios nonaflato **(26-5)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(26-8)** por reacción con un alquil trifluoroborato potásico o alquil borato de fórmula **(26-15)** en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como dicloruro de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), una base, tal como carbonato potásico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC. Los compuestos de fórmula general **(26-8)** también pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula **(26-5)** por reacción con un compuesto aril o alquil estaño (incorporando los sustituyentes apropiados $R^{5'}$), en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) o [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), una base acuosa, tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o una combinación de disolventes, a una temperatura entre la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 150 ºC.

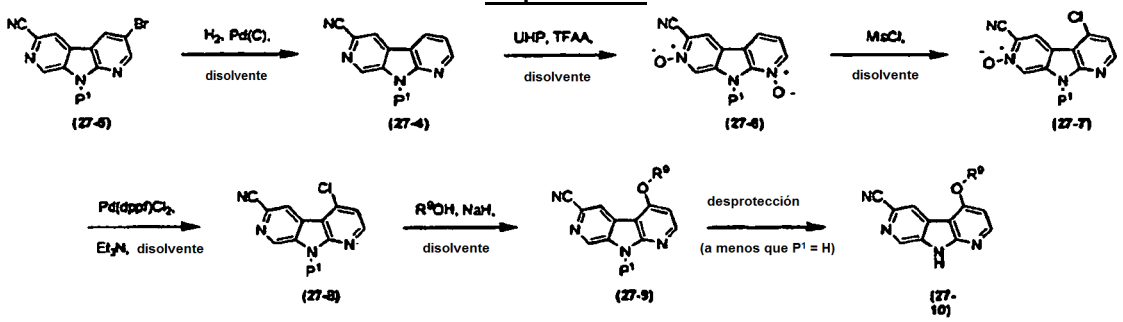
Los compuestos de fórmula **(26-6)** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula **(26-5)** (donde X es un grupo saliente tal como Br o I) por reacción con compuestos de fórmula **(26-13)** ($HSR^{11'}$) en presencia de un catalizador, tal como paladio (II) acetato/JOSIPHOS en presencia de una base, tal como *terc*-butóxido potásico, en un disolvente adecuado, tal como DME, o una mezcla de dos o más disolventes apropiados, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes, o con irradiación de microondas a una temperatura entre 70 ºC y 160 ºC.

Los intermedios sulfuro de fórmula **(26-6)** pueden convertirse en sulfóxidos y sulfonas de fórmula **(26-9)** mediante oxidación con un agente de oxidación adecuado, tal como oxona en un disolvente, tal como acetona a una temperatura entre 0 ºC y 50 ºC.

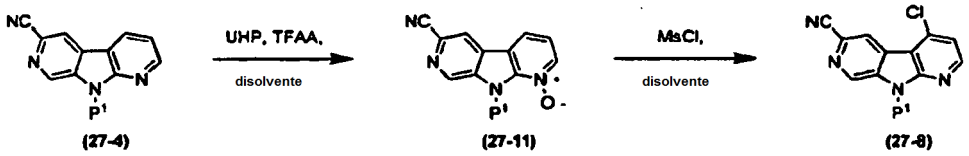
Esquema 27

Esquema 27-1

Esquema 27-2



Esquema 27-3



Los compuestos de fórmula **(27-4)** pueden sintetizarse siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o mediante el método descrito en el Esquema 27-1. El compuesto (27-1) puede convertirse en el compuesto **(27-2)** por tratamiento con amoniaco en un disolvente adecuado, tal como metanol mediante calentamiento en un recipiente cerrado herméticamente a una temperatura hasta 150 ºC. El compuesto **(27-2)** puede convertirse en el compuesto **(27-3)** por tratamiento con un agente de deshidratación en un disolvente adecuado a una temperatura apropiada, tal como anhídrido del ácido trifluoroacético en presencia de trietilamina entre 0 ºC y la temperatura ambiente. El compuesto **(27-3)** puede convertirse en los compuestos protegidos de fórmula **(27-4)** mediante métodos bibliográficos, en la que P^1 representa un grupo protector adecuado, tal como el derivado de 2-trimetilsilaniletoxi metil por tratamiento con cloruro de 2-trimetilsilaniletoximetilo e hidruro sódico en tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula **(27-4)** también pueden sintetizarse a partir de los compuestos de fórmula **(27-5)** como se describe en el Esquema 27-2, mediante un método de reducción de la bibliografía u otro, tal como por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio soportado por carbono en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, o por tratamiento con polvo de cinc y formiato amónico en tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula **(27-10)** pueden sintetizarse a partir de los compuestos de fórmula **(27-4)** como se describe en el Esquema 27-2. Los compuestos de la fórmula **(27-4)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(27-6)** por tratamiento con un oxidante en un disolvente adecuado, tal como aducto de urea-peróxido de hidrógeno y en cloroformo a temperatura ambiente. Los compuestos **(27-6)** pueden convertirse en los compuestos **(27-7)** por tratamiento con un agente electrófilo y una fuente de cloruro, tal como cloruro de metanosulfonilo en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Los compuestos **(27-7)** pueden desoxigenarse para dar los compuestos **(27-8)** por tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como trietilamina en presencia de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en acetonitrilo con irradiación de microondas.

Los compuestos de fórmula **(27-8)** también pueden sintetizarse mediante el método descrito en el esquema 27-3. Los compuestos **(27-4)** también pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(27-11)** por tratamiento con un oxidante en un disolvente adecuado, tal como aducto de urea-peróxido de hidrógeno y en cloroformo. Los compuestos **(27-11)** pueden convertirse en los compuestos **(27-8)** por tratamiento con un agente adecuado, tal como cloruro de metanosulfonilo en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula **(27-8)** pueden convertirse en los compuestos de fórmula **(27-9)** por tratamiento con un alcohol, representado por R^9OH, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, o a una temperatura en exceso del punto de ebullición del disolvente en un recipiente cerrado herméticamente. Los compuestos de fórmula **(27-9)** pueden convertirse en los compuestos **(27-10)** mediante la eliminación del grupo protector representado por P^1, tal como el grupo protector 2-trimetilsilaniletoximetilo, por ejemplo por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, o como un ejemplo adicional, por tratamiento con ácido bromhídrico acuoso en dioxano seguido de tratamiento con hidróxido sódico acuoso.

Se apreciará que cuando existen grupos funcionales apropiados, los compuestos descritos en las fórmulas de los Esquemas 1-27 o cualquier intermedio usado en su preparación pueden derivarse mediante uno o más métodos sintéticos convencionales empleando reacciones de sustitución, oxidación, reducción o escisión. Los enfoques de sustitución particulares incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento.

En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria ($-NH_2$) pueden alquilarse usando un proceso de alquilación reductora empleando un aldehído o una cetona y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo 1,2-dicloroetano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético a aproximadamente la temperatura ambiente. Los grupos de amina secundaria (-NH-) pueden alquilarse de forma análoga empleando un aldehído.

En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria o amina secundaria pueden convertirse en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') mediante acilación. La acilación puede conseguirse por reacción con un cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, o por reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. De forma análoga, los grupos amina pueden convertirse en grupos sulfonamida ($-NHSO_2R'$ o $-NR''SO_2R'$) por reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los grupos amina primaria o secundaria pueden convertirse en grupos urea (-NHCONR'R" o -NRCONR'R") por reacción con un isocianato apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

Puede obtenerse una amina ($-NH_2$) mediante reducción de un grupo nitro ($-NO_2$), por ejemplo por hidrogenación catalítica, usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, por ejemplo, paladio sobre un soporte, tal como carbono en un disolvente, tal como acetato de etilo o un alcohol, por ejemplo, metanol. Como alternativa, la transformación puede realizarse mediante reducción química usando, por ejemplo, un metal, por ejemplo estaño o hierro, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico.

En un ejemplo adicional, pueden obtenerse grupos amina ($-CH_2NH_2$) mediante reducción de nitrilos (-CN), por ejemplo, por hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, por ejemplo, paladio sobre un soporte, tal como carbono, o níquel Raney, en un disolvente, tal como, un éter por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de -78 ºC a la temperatura de reflujo del disolvente.

En un ejemplo adicional, pueden obtenerse grupos amina ($-NH_2$) a partir de grupos ácido carboxílico ($-CO_2H$) mediante conversión en la acil azida correspondiente ($-CON_3$), transposición Curtius e hidrólisis del isocianato resultante (-N=C=O).

Los grupos aldehído (-CHO) pueden convertirse en grupos amina ($-CH_2NR'R''$)) por aminación reductora empleando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético a aproximadamente la temperatura ambiente.

En un ejemplo adicional, los grupos aldehído pueden convertirse en grupos alquenilo (-CH=CHR') mediante el uso de una reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons usando un fosforano o fosfonato apropiado en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Los grupos aldehído pueden obtenerse mediante reducción de grupos éster (tal como $-CO_2Et$) o nitrilos (-CN) usando hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Como alternativa, los grupos aldehído pueden obtenerse por la oxidación de los grupos alcohol usando cualquier agente de oxidación adecuado conocido por los expertos en la técnica.

Los grupos éster ($-CO_2R'$) pueden convertirse en el grupo de ácido correspondiente ($-CO_2H$) mediante hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza de R. Si R es *t*-butilo, la hidrólisis catalizada por ácido puede conseguirse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o por tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico en un disolvente acuoso.

Los grupos de ácido carboxílico ($-CO_2H$) pueden convertirse en amidas (CONHR' o -CONR'R") por reacción con una amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos pueden homologarse por un carbono (es decir, $-CO_2H$ a $-CH_2CO_2H$) mediante conversión en el cloruro de ácido correspondiente (-COCl) seguido de síntesis de Arndt-Eistert.

En un ejemplo adicional, los grupos -OH pueden generarse a partir del éster correspondiente (por ejemplo, $-CO_2R'$), o aldehído (-CHO) por reducción, usando, por ejemplo, un complejo de hidruro metálico, tal como hidruro de litio y aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano, o borohidruro sódico en un disolvente, tal como metanol. Como alternativa, un alcohol puede prepararse por reducción del ácido correspondiente ($-CO_2H$) usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, o usando borano en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

Los grupos alcohol pueden convertirse en grupos salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfoniloxi tales como un alquilsulfoniloxi, por ejemplo trifluorometilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo, un grupo p-toluenosulfoniloxi usando condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un alcohol puede hacerse reaccionar con cloruro de tioílo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano) para producir el cloruro correspondiente. También puede usarse una base (por ejemplo, trietilamina) en la reacción.

En otro ejemplo, los grupos alcohol, fenol o amida pueden alquilarse mediante acoplamiento de un fenol o amida con un alcohol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina y un activador, tal como dietil-, diisopropilo o dimetilazodicarboxilato. Como alternativa, la alquilación puede alquilarse por desprotonación usando una base adecuada, por ejemplo, hidruro sódico seguido de la adición posterior de un agente de alquilación, tal como un haluro de alquilo.

Los sustituyentes halógeno aromáticos en los compuestos pueden someterse a intercambio de metal halógeno por tratamiento con una base, por ejemplo una base de litio, tal como n-butilo o t-butil litio, opcionalmente a baja temperatura, por ejemplo, aproximadamente a -78 ºC, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y después se inactivan con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Por lo tanto, por ejemplo, puede introducirse un grupo formilo usando N,N-dimetilformamida como el electrófilo. Como alternativa, los sustituyentes halógeno aromáticos pueden someterse a reacciones catalizadas por metal (por ejemplo, paladio o cobre), para introducir, por ejemplo, sustituyentes de ácido, éster, ciano, amida, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, tio- o amino. Los procedimientos adecuados que pueden emplearse incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

Los sustituyentes halógeno aromáticos también pueden experimentar desplazamiento nucleófilo tras la reacción con un nucleófilo apropiado, tal como una amina o un alcohol. Ventajosamente, tal reacción puede realizarse a temperatura elevada en presencia de irradiación de microondas.

Los compuestos de la presente invención se ensayan para su capacidad de inhibir la actividad y activación de chk1 (ensayos primarios) y para sus efectos biológicos (ensayos secundarios) como se describe más adelante. Los compuestos que tienen un CI_{50} de menos de 10 μM (más preferentemente menos de 5 μM, incluso más preferentemente menos de 1 μM, lo más preferentemente menos de 0,5 μM) en el ensayo de actividad y activación de chk1 del Ejemplo i, y una CE_{50} de menos de 10 μM (más preferentemente de menos de 5 μM, lo más preferentemente de menos de 1 μM) en el ensayo celular del Ejemplo ii, son útiles como inhibidores de chk1.

La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula **(I), (I-a)** y/o **(I-b),** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un transportador (un transportador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula **(I), (I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un transportador (un transportador farmacéuticamente aceptable), que además comprende un segundo agente quimioterapéutico como, tal como aquellos descritos en el presente documento. La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula **(I), (I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un transportador (un transportador farmacéuticamente aceptable), que además comprende un segundo agente quimioterapéutico, tal como un agente que dañe el ADN, incluyendo aquellos descritos en el presente documento. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como un cáncer, en un mamífero (por ejemplo, ser humano), Por ejemplo, los presentes compuestos y composiciones son útiles para tratar cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (por ejemplo, ser humano),

La presente invención incluye un método para inhibir el crecimiento anormal de células o para tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como un cáncer, en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, **(I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos. Por ejemplo, la presente invención incluye un método para tratar cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (por ejemplo, ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, **(I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos.

La presente invención incluye un método para inhibir el crecimiento anormal de células o para tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como un cáncer, en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, **(I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico como, tal como aquellos descritos en el presente documento. La presente invención también incluye un método para inhibir el crecimiento anormal de células o para tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como un cáncer, en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, **(I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como un agente que dañe el ADN, incluyendo aquellos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la presente invención incluye un

método para tratar cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (por ejemplo, ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, **(I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico como, tal como aquellos descritos en el presente documento. La presente invención también incluye un método para tratar cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y/o leucemia en un mamífero (por ejemplo, ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, **(I-a)** y/o **(I-b)** (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como un agente que dañe el ADN, incluyendo aquellos descritos en el presente documento.

La presente invención incluye un método de uso de los presentes compuestos para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, organismos, o afecciones patológicas asociadas.

La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo, "principio(s) activo(s)") puede efectuarse mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), vía tópica, por inhalación y administración rectal.

La cantidad de principio activo administrado dependerá del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe el medicamento. Sin embargo, una dosis eficaz está en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis unitarias o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería una cantidad de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del anteriormente reseñado, mientras que, en otros casos, se pueden utilizar dosis aún mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

El principio activo puede aplicarse como una terapia individual o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, aquellos descritos en el presente documento. Dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias para administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un transportador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, transportadores, adyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de principios activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones de propilenglicol acuoso o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

Los transportadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua y varios disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para administración oral, los comprimidos que contienen varios excipientes, tal como ácido cítrico, pueden emplearse junto con varios disgregantes como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos y con aglutinantes como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo se usan agentes lubricantes como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco para preparar comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas duras o blandas. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar lácteo y polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean suspensiones o jarabes acuosos para administración oral, el principio activo en estos puede combinarse con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Se conocen en la técnica métodos para preparar varias composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de principio activo, o serán evidentes para los expertos en la materia. Para ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª Edición (1975).

Ejemplos

Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AIBN	2,2'-Azo*bis*(2-metilproprionitrilo)
ATP	Adenosina-5'-trifosfato
Biotage	Cartucho de sílice rellenado previamente Biotage® SNAP para cromatografía ultrarrápida
t-BME	*t*-Butil metil éter
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
h	Hora
HCl	Ácido clorhídrico
HM-N	Isolute® HM-N es una forma modificada de tierra de diatomeas que puede absorber de forma eficaz muestras acuosas
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
IMS	Espíritus metilados industriales
LDA	diisopropilamida de litio
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio
LCMS	Cromatografía líquida-Espectroscopia de masas
LDA	diisopropilamida de litio
MeOH	Metanol
mmol	Milimoles
mol	Moles
N	Normal (concentración)
$NaHCO_3$	Bicarbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
NBS	*N*-Bromosuccinimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
SCX-2	Resina de intercambio catiónico fuerte
Si-SPE	Cartucho rellenado previamente Isolute® para cromatografía ultrarrápida de sílice
Si-ISCO	Cartucho rellenado previamente ISCO® cromatografía ultrarrápida de sílice
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo

Condiciones Experimentales Generales

Los espectros de RMN ^{1}H se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de resonancia triple de 5 mm. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete.

Los experimentos de cromatografía líquida de alto rendimiento - espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (T_R) y los iones másicos asociados se realizaron usando uno de los siguientes Métodos.

Método A: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Micromass ZQ vinculado a un sistema Hewlett Packard HP1100 LC con detector de matriz de diodos. Este sistema usa una columna Higgins Clipeus de 5 micrómetros C18 100 x 3,0 mm y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial era agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante el primer minuto seguido de un gradiente hasta el 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 5 minutos más.

Método B: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Platform LC vinculado a un sistema Hewlett Packard HP1100 LC con detector de matriz de diodos y automuestreador de 100 posiciones usando una columna Phenomenex Luna C18(2) 30 x 4,6 mm y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolvente era agua al

95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante los primeros 0,50 minutos seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 0,50 minutos más.

Método C: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas de cromatografía líquida Shimadzu LCMS-2010EV vinculado a un sistema Shimadzu LC-20AB LC con detector de matriz de diodos. Usa una columna Shim-pack XR-ODS de 2,2 micrómetros 30 x 3,0 mm y un caudal de 1,2 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial era agua al 10 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,038 % (disolvente A) y acetonitrilo al 90 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,019 % (disolvente B) seguido de un gradiente de hasta el 80 % de disolvente A y el 90 % de disolvente B durante 2 minutos.

Método D: Experimentos realizados en una HPLC Agilent 1100 con espectrómetro de masas Agilent MSD usando ESI como fuente de ionización usando una columna Agilent ZORBAX SB-C 18 100 x 3,0 mm y un caudal de 0,7 ml/minuto. El sistema de disolvente era un gradiente que partía de agua al 95 % con TFA al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % con TFA al 0,05 % (disolvente B), subiendo hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante 25 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 5 minutos más.

Método E: Experimentos realizados en un Agilent 1100 HPLC con espectrómetro de masas Agilent MSD usando ESI como fuente de ionización usando una columna Agilent ZORBAX SB-C 18 30 x 2,1 mm y un caudal de 0,6 ml/minuto. El sistema de disolvente era un gradiente que partía de agua al 95 % con TFA al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % con TFA al 0,05 % (disolvente B), subiendo hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante 9 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método F: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Micromass ZQ2000 usando ESI como fuente de ionización usando una columna Higgins Clipeus de 5 micrómetros C18 100 x 3,0 mm y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolvente era un gradiente que comenzaba con agua al 85 % con ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y metanol al 15 % con ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B), subiendo hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante 12 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método G: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Platform LC vinculado a un sistema Hewlett Packard HP1100 LC con detector de matriz de diodos y automuestreador de 100 posiciones usando una columna Phenomenex Luna C18(2) 30 x 4,6 mm y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolvente era agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y metanol al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante los primeros 0,50 minutos seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 0,50 minutos más.

Método H: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Quattro Micro triple usando ESI como fuente de ionización usando una columna Higgins Clipeus 5 micrómetro C18 100 x 3,0 mm y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolvente era un gradiente que comenzaba con agua al 85 % con ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y metanol al 15 % con ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B), subiendo hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B durante 12 minutos. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Los experimentos con microondas se realizaron usando un Biotage Initiator 60™ que usa un resonador de modo único y sintonización de campo dinámico. Puede conseguirse una temperatura de 40-250 ºC, y pueden alcanzarse presiones de hasta 30 bar. Como alternativa, también se usó un microondas CEM Discover para algunos experimentos.

A menos que se especifique, normalmente purificación por HPLC preparativa se refiere al uso de una columna Xbridge™ Prep C 18 10 µm OBD™ 19 x 100 mm o una columna C18 similar a menos que se indique otra cosa. Los métodos se realizan generalmente en un gradiente de acetonitrilo al 5-85 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 % o hidróxido de amonio al 0,1 % durante 20 minutos a un caudal de 35 ml/min.

MÉTODOS GENERALES

Se prepararon ácidos borónicos y ésteres boronato a partir del intermedio de haluro de arilo apropiado usando los métodos de acoplamiento generales descritos a continuación. Todos los intermedios haluro de arilo estaban disponibles en el mercado, se prepararon usando métodos bibliográficos o pueden prepararse por los expertos en la técnica. En algunos casos, el intermedio no se aisló, y la reacción de acoplamiento se realizó en el ácido borónico en bruto/éster boronato. Las reacciones de Suzuki se realizaron usando ácidos borónico/ésteres boronato disponibles en el mercado o a partir de compuestos preparados usando los procedimientos detallados a continuación. Si fue necesario, después cualquier grupo protector se eliminó usando una de las condiciones de desprotección descritas a continuación. Las reacciones de Stille se realizaron usando estannanos disponibles en el mercado o a partir de compuestos preparados usando los procedimientos detallados a continuación. Si fue necesario, después se eliminó cualquier grupo protector usando una de las condiciones de desprotección descritas a continuación.

Metilación General del Método de Derivado de Piperidina

El derivado de piperidina apropiado protegido con BOC/sal HCl/amina libre (1-2 equiv.) se disolvió en una solución de formaldehído acuoso en ácido fórmico, y la mezcla se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 5 y 15 minutos. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 Isolute®. Después, el cartucho se lavó con acetonitrilo antes de eluir el producto deseado usando amoniaco 2 M en MeOH.

Procedimientos Generales de Desplazamiento de Mesilato

Método A: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 6-ciano-3-(4-metanosulfoniloximetil-fenil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-9-carboxílico (1 equiv.), amina (1,1-1,5 equiv.) y trietilamina (1,1-1,5 equiv.) en acetonitrilo se agitó entre temperatura ambiente y a 50 ºC hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió a purificación por uno de los métodos generales descritos a continuación.

Método B: Una mezcla de 4-[6-ciano-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il]-bencil éster del ácido metanosulfónico (1 equiv.), amina (1,1-1,5 equiv.) y trietilamina (1,1-1,5 equiv.) en acetonitrilo se agitó entre temperatura ambiente y 50 ºC hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió en primer lugar a desprotección, y después a purificación, mediante los métodos generales descritos a continuación.

Método C: Una mezcla de 4-[6-ciano-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il]-bencil éster del ácido metanosulfónico (1 equiv.), amina (1,1-1,5 equiv.) y trietilamina (1,1-1,5 equiv.) en acetonitrilo se calentó con irradiación en microondas (100-150 ºC) durante entre 1 y 30 minutos hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió en primer lugar a desprotección, y después a purificación, mediante los métodos generales descritos a continuación.

Método D: Se trató 9-Bencensulfonil-5-(3-cloropropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) con un gran exceso de la amina (50-300 equiv.) y la mezcla se calentó con irradiación en microondas (entre 90 ºC y 140 ºC) durante entre 1 y 30 minutos hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se sometió a purificación mediante los métodos generales descritos a continuación.

Método E: Se trató 3-[9-bencenosulfonil-6-ciano-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il]-propil éster del ácido metanosulfónico (1 equiv.) con un gran exceso de la amina (50-300 equiv.) y la mezcla se calentó con irradiación en microondas (entre 90 ºC y 140 ºC) durante entre 1 y 30 minutos hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se sometió a purificación mediante los métodos generales descritos a continuación.

Método F: Una mezcla de 9-bencenosulfonil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-piperidin-4-ilmetil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), haluro de alquilo (1,1-1,5 equiv.) y trietilamina (1,1-1,5 equiv.) en acetonitrilo se calentó a reflujo durante entre 5 y 60 minutos hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se sometió a purificación mediante los métodos generales descritos a continuación.

Método General de Preparación de Ácido Borónico/Boronato Éster

Método A: El haluro de arilo apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en una mezcla de THF en una atmósfera inerte y después se añadió *n*-butil litio (1-3 equiv.) a -78 ºC. Después de entre 5 y 30 minutos a esta temperatura, se añadió trialquilborato (1-3 equiv.), después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación o usados en bruto en la siguiente etapa.

Método B: El haluro de arilo apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en una mezcla de dioxano y DMSO antes de que se añadieran *bis*(pinacolato)diboro (1-2 equiv.), acetato potásico y 1,1'-*bis*(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 20 minutos. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación o usados en bruto en la siguiente etapa.

Método C: El ácido (bromometil)fenil borónico apropiado (1 equiv.) se agitó con yoduro sódico (0,05 equiv.) y carbonato potásico (3,0 equiv.) en acetonitrilo y se añadió la amina apropiada (1,2 equiv.). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente o se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó, después los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió de nuevo en MeOH. El sólido restante se retiró por filtración, después la solución metanólica se recogió y se concentró a sequedad a presión reducida. El ácido borónico resultante se usó sin purificación adicional.

Método D: El electrófilo apropiado (1-2 equiv.) y carbonato potásico (3-5 equiv.) se añadieron a 4,4,5,5-tetrametil-2(1*H*-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano en acetonitrilo y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante entre 1 y 7 días. El residuo se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método General de Acoplamiento de Suzuki

Método A: El ácido borónico/boronato éster/triflato apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en acetonitrilo antes de la adición de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo o 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), una solución acuosa de carbonato sódico y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 30 minutos. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método B: El ácido borónico/éster de boronato apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en una mezcla de dioxano y DMSO antes de la adición de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo o 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), una solución acuosa de acetato potásico y 1,1'-[*bis*-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 20 minutos. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método C: El ácido borónico/éster de boronato apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en DME antes de la adición de 3-bromo-9Hdipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo o 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), una solución acuosa de carbonato de cesio y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 20 minutos. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método D: El ácido borónico/éster de boronato apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en acetonitrilo antes de la adición de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo o 3-bromo-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), una solución acuosa de carbonato sódico o una solución de fluoruro potásico, y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 30 minutos. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método E: El ácido borónico/éster de boronato apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en DME/IMS antes de la adición de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo o 3-bromo-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), una solución acuosa de carbonato de cesio y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5-10 % en mol), y la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 30 minutos. La mezcla resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método F: Se suspendió 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetilsilanil etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo en acetonitrilo antes de la adición del bromuro de arilo/heteroarilo apropiado (1-3 equiv.), una solución acuosa de carbonato sódico o una solución de fluoruro potásico y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol), y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 60 minutos. La mezcla resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método G: El haluro de arilo apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en DME/IMS antes de la adición de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), una solución acuosa de carbonato de cesio y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 30 minutos. La mezcla resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método H: El haluro de arilo apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en acetonitrilo antes de la adición de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetilsilaniletoxi metil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), una solución acuosa de carbonato sódico y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (5-10 % en mol) y

después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 30 minutos. La mezcla resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método I: El ácido borónico/éster de boronato apropiado (1,5 equiv.) se suspendió en DMF antes de la adición de 6-cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (1,5 equiv.), una solución acuosa de carbonato sódico y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (140 ºC) durante 60-90 minutos. La mezcla resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método J: El ácido borónico/éster de boronato apropiado (1,5 equiv.) se suspendió en acetonitrilo antes de la adición de 6-cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (1,5 equiv.), una solución acuosa de carbonato potásico y 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (140 ºC) durante 60 minutos. La mezcla resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método K: El triflato de arilo apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en DME/IMS antes de la adición de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), una solución acuosa de carbonato de cesio y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 30 minutos.

Método L: Se suspendió 9-bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) en tetrahidrofurano antes de la adición del trifluoroborato de haluro de alquilo potásico apropiado (2 equiv.), una solución acuosa de carbonato sódico o una solución de fluoruro potásico y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre THF y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió a purificación, mediante los métodos generales descritos a continuación.

Método M: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-metilenopiperidina-1-carboxílico (1 equiv.) y 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (1 equiv.) se calentó a reflujo durante 1 hora antes de su adición a una suspensión desgasificada de 9-bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1-3 equiv.), una solución acuosa de carbonato sódico o una solución de fluoruro potásico y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol) en DMF. Después, la mezcla de reacción se calentó (60 ºC) durante entre 5 y 75 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió a purificación, mediante los métodos generales descritos a continuación.

Método N: El ácido borónico/éster de boronato apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en acetonitrilo anhidro antes de la adición del 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo 5-sustituido apropiado (1 equiv.), una solución acuosa de carbonato sódico o una solución de fluoruro potásico, y 1,1'-[*bis*(difenil fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 30 minutos. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación. (Desviación: [2] Se usó dioxano como un disolvente en lugar de acetonitrilo).

<u>Procedimientos Generales de Acoplamiento de Stille</u>

Método A: El estannano apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en dioxano anhidro antes de la adición de 3-bromo-9Hdipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo o 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5-10 % en mol) y después la mezcla de reacción se irradió en el microondas (100-160 ºC) durante entre 15 y 75 minutos. La mezcla resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método B: El estannano apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en dioxano anhidro antes de la adición de 3-bromo-9Hdipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo o 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5-10 % en mol) y cloruro de litio (1-3 equiv.) y después la mezcla de reacción se irradió en el microondas (100-160 ºC) durante entre 15 y 30 minutos. La mezcla resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método C: El estannano apropiado (1-3 equiv.) se suspendió en dioxano anhidro antes de la adición del 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo 5-sustituido apropiado (1 equiv.),

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5-10 % en mol) y tiofeno carboxilato de cobre (5-30 % en mol) y después la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (100-160 ºC) durante entre 1 y 30 minutos. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Procedimientos Generales del Acoplamiento de Sonagashira

Método A: El acetileno apropiado (1,0 equiv.) se añadió a una solución de 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1,0 equiv.), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (10 % en mol) y yoduro de cobre (I) (25 % en mol) en DMF anhidra, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió en el microondas (100 ºC) durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Procedimientos Generales de Acoplamiento de Ullmann

Método A: El fenol apropiado (1,5 equiv.) se añadió a una suspensión de 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), *N,N*-dimetilglicina (50 % en mol), yoduro de cobre (I) (12,5 % en mol) y carbonato de cesio (2,0 equiv.) en dioxano anhidro, en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se calentó (100-120 ºC) en un tubo cerrado herméticamente durante entre 1 y 3 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método B: El bromuro de arilo apropiado (1-2 equiv.) se añadió a una suspensión de 3-hidroxi-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), *N,N*-dimetilglicina (50 % en mol), yoduro de cobre (I) (15 % en mol) y carbonato de cesio (2,0 equiv.) en dioxano anhidro, en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (150 ºC) durante entre 1 y 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método General del Acoplamiento de Buchwald

Método A: La amina apropiada (1-2 equiv.) se añadió a una suspensión de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) y acetato de cobre (II) (5 % en mol) en metanol, en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas (85-130 ºC) durante 1-30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Procedimiento General de Mitsunobu

Método A: Una solución de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), el éster *terc*-butílico del ácido hidroxipiperidin carboxílico apropiado (5 equiv.) y trifenilfosfina (5 equiv.) en DMF anhidra o THF anhidro se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo (5 equiv.) y la mezcla se agitó a una temperatura entre la ambiente y 50 ºC durante entre 2 y 65 horas. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a purificación, mediante los métodos generales descritos a continuación.

Método B: Se trataron gota a gota 3-hidroxi-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), la hidroxiamina apropiada (2-4 equiv.) y trifenilfosfina (2-4 equiv.) en THF con azodicarboxilato de dietilo (2-4 equiv.) y la mezcla se agitó a una temperatura entre la ambiente y 50 ºC durante entre 2 y 65 horas. La mezcla de reacción resultante se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a purificación, mediante los métodos generales descritos a continuación.

Procedimientos Generales de Desplazamiento de Bromo

Método A: Se calentó 9-bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) en la amina apropiada (5 equiv.) a 160 ºC hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se enfrió, después se diluyó con agua y se extrajo con un disolvente apropiado. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método B: Se calentó 9-bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) con la amina apropiada (2-3 equiv.) y trietilamina (10-12 equiv.) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) con irradiación en microondas o térmicamente en un tubo cerrado herméticamente a 160-180 ºC hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método C: Se calentó 9-bencenosulfonil-3,5-dibromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) o 3,5-dibromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) en la amina apropiada (5 equiv.) a 160 ºC hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se enfrió, después se diluyó con agua y se extrajo con un disolvente apropiado. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método D: Se calentó 9-bencenosulfonil-3,5-dibromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) o 3,5-dibromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) con la amina apropiada (2-3 equiv.) y trietilamina (10-12 equiv.) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) con irradiación en microondas o térmicamente en un tubo cerrado herméticamente a 160-180 ºC hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método E: Se trató 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) con la amina apropiada (10-50 equiv.) en tetrahidrofurano (3 ml) y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Procedimientos Generales de Reducción

Método A: Una solución del 9-bencenosulfonil-3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo apropiadamente 5-sustituido o 3-bromo-9H-dipirido [2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo 5-sustituido (1,equiv.) en una mezcla de DMF y acetato de etilo (1:1 v/v) se trató con Pd/C (10 % p/p) y trietilamina (1-5 equiv.) y después se puso en una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se purgó con argón, después el Pd/C se retiró por filtración y después el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método B: Una solución del 9-bencenosulfonil-3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo apropiadamente 5-sustituido o 3-bromo-9H-dipirido [2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo 5-sustituido (1,equiv.) en una mezcla de etanol y tetrahidrofurano (1:1 v/v) se trató con Pd/C (10 % p/p), después se puso en una atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se purgó con argón, después el Pd/C se retiró por filtración y después el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Procedimientos Generales de Alquilación

Método A: Una solución del 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), carbonato de cesio (1-5 equiv.), yoduro sódico (0,5-2 equiv.) y 1,3-dibromopropano en DMF se calentó con irradiación en microondas (85-150 ºC) durante entre 1 y 30 minutos hasta que la reacción se consideró completa. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a purificación por uno de los métodos generales descritos a continuación.

Método B: Una solución del 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.), carbonato de cesio (1-5 equiv.), yoduro sódico (0,5-2 equiv.) y 1,2-dibromoetano en DMF se calentó con irradiación en microondas (85-150 ºC) durante entre 1 y 30 minutos hasta que la reacción se consideró completa. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a purificación por uno de los métodos generales descritos a continuación.

Método C: A una solución de la amina apropiada (2 equiv.) en tetrahidrofurano se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2-4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después una mezcla de 4-cloro-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo con 4-cloro-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1 equiv.) se añadió en una porción y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de calentarse a 40 ºC durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, después la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando uno de los métodos generales descritos a continuación.

Procedimientos Generales de Desprotección

Método A: Se añadió HCl 6 N (solución acuosa o en dioxano) a una mezcla del sustrato protegido en un disolvente apropiado y la mezcla de reacción se agitó entre temperatura ambiente y 75 ºC, hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a purificación por uno de los métodos generales descritos a continuación.

Método B: Se añadió TFA a una mezcla del sustrato protegido en un disolvente apropiado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a purificación por uno de los métodos generales descritos a continuación.

Método C: La amina terciaria se disolvió o se suspendió en DCM y se trató con un exceso (al menos 2 equivalentes) de cloroformiato de 1-cloroetilo. Se añadió DIPEA (al menos 1 equivalente) y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Cuando el análisis por LCMS mostró que se había consumido el material de partida (o cualquier carbamato de 1-cloroetilo del material de partida) la solución se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se recogió en metanol y se calentó a reflujo hasta que los análisis por LCMS mostraron el consumo completo de los intermedios. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación por uno de los métodos generales descritos a continuación.

Método D: Se añadió TBAF 1 N en THF a una mezcla del sustrato protegido en un disolvente apropiado. La mezcla de reacción se agitó entre temperatura ambiente y a 55 ºC hasta que la reacción se consideró completa. La solución resultante se concentró al vacío antes de someter el material en bruto a purificación por uno de los métodos generales descritos a continuación. Como alternativa, el material en bruto se repartió entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica se secó, se concentró al vacío, antes de someter el material en bruto a uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método E: Se añadió amoniaco 2 N en metanol a una mezcla del sustrato protegido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se consideró completa. La solución resultante se concentró al vacío antes de someter el material en bruto a purificación por uno de los métodos generales descritos a continuación. Como alternativa, el material en bruto se repartió entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica se secó, se concentró al vacío, antes de someter el material en bruto a uno de los métodos generales de purificación descritos a continuación.

Método F: Se añadió ácido bromhídrico acuoso al 48 % a una mezcla del sustrato protegido. La mezcla de reacción se agitó a 75 ºC hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción enfriada se basificó a pH 12 con una solución 6 N de hidróxido sódico y después se ajustó a pH 7-9 con la adición gota a gota de ácido clorhídrico acuoso 1 N y después el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó usando uno de los métodos generales descritos a continuación.

Métodos Generales de Purificación

Método A: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente de acetato de etilo/DCM.

Método B: Si-SPE o Si-ISCO o columna de sílice manual, gradiente de metanol/DCM.

Método C: Una solución del sustrato en metanol se cargó sobre un cartucho SCX-2 Isolute®. Después, el cartucho se lavó con metanol antes de eluir el producto deseado usando amoniaco 2 N en MeOH.

Método D: HPLC de fase inversa Phenomenex Gemini C18, trietilamina 20 mM en gradiente de agua/acetonitrilo.

Método E: Si-SPE o Si-ISCO, amoniaco 2 N en gradiente de metanol/DCM.

Método F: Recristalización en acetato de etilo/metanol.

Método G: Sólido filtrado de la mezcla de reacción y sólido resultante lavado vigorosamente con agua.

Método H: La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró y el sólido resultante se lavó con THF.

Método I: HPLC de fase inversa Phenomenex Gemini C18, ácido fórmico al 0,1 % en agua/ácido fórmico al 0,1 % en gradiente de acetonitrilo.

Método J: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente de isopropanol/DCM.

Método K: Sólido se aisló de la mezcla de reacción y se lavó con etanol.

Método L: Si-SPE o Si-ISCO, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo.

Método M: C18-ISCO, gradiente de metanol al 10-100 %/agua

Método N: Redisep Basic Alumina-ISCO, gradiente de acetato de etilo:ciclohexano

Método O: Redisep, Basic Alumina-ISCO, gradiente de metanol/DCM

Método P: Biotage, Snap KP-NH, Amino Silica-ISCO, gradiente de acetato de etilo/ciclohexano

Método Q: Biotage, Snap KP-NH, Amino Silica-ISCO, gradiente de metanol/DCM

Método R: Si-SPE o Si-ISCO o Biotage Snap-Si, gradiente de THF/pentano

Método S: HPLC de fase inversa Phenomenex Gemini C18, gradiente de agua/metanol

Método R: Sólido aislado de la mezcla de reacción y triturado el con un disolvente apropiado.

Método S: El sólido se aisló de la mezcla de reacción y se lavó con metanol y éter dietílico.

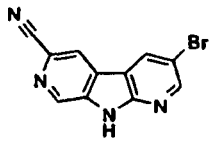
Método T: HPLC de fase inversa Phenomenex Gemini C18, hidróxido de amonio al 0,1 % en gradiente de agua/metanol.

Desviaciones de los métodos generales de purificación:

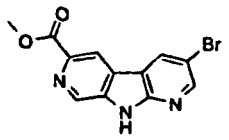
1 Triturado en metanol caliente; 2 triturado en acetato de etilo; 3 triturado en acetonitrilo; 4 recristalizado en DMSO:agua; 5 triturado en éter dietílico; 6 triturado en DCM; 7 recristalizado en acetonitrilo; 8 recristalizado en acetato de etilo; 9 recristalizado en metanol.

SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

Preparación de 3-Bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

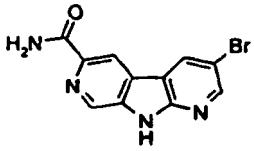


Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-Bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico



Se añadió bromo (6,76 ml, 132,0 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (10,0 g, 44,0 mmol) y acetato sódico (11,2 g, 136,4 mmol) en ácido acético (360 ml) y después la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida, después el residuo se trató con una solución saturada de tiosulfato sódico (40 ml) seguido de agua (100 ml) y después el pH de la solución acuosa se ajustó a 7 mediante la adición de una solución saturada de carbonato ácido sódico. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua (20 ml) después se secó a 60 ºC hasta que se consiguió un peso constante, para proporcionar el material deseado en forma de un sólido de color blanquecino (14,0 g, rendimiento cuantitativo). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). LCMS (Método B): T_R = 2,92 min, $M+H^+$ = 306/308.

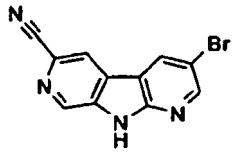
Etapa 2: Amida del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico



En una bomba de acero, se preparó una solución saturada de amoniaco en metanol pasando amoniaco gaseoso a través de metanol (250 ml) y después se añadió éster metílico del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (14,0 g, 38,3 mol). El recipiente se cerró herméticamente, después la mezcla de reacción se calentó a 140 ºC (15 bar) durante 18 h. Después de este tiempo, el recipiente de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un residuo sólido. El residuo sólido resultante se recogió

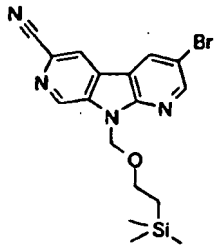
por filtración, se lavó con metanol (50 ml) y después se secó para producir el producto deseado en forma de un sólido de color gris (9,47 g, 85 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 11,53 (s, 1H), 9,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H). LCMS (Método B): T_R = 2,49 min, M+H$^+$ = 291/293.

Etapa 3: 3-Bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



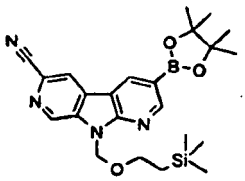
A una solución enfriada (0 ºC) de una mezcla de amida del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (5,0 g, 17,2 mmol) y trietilamina (24,0 ml, 172 mmol) en THF (200 ml) se le añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (12,0 ml, 86 mmol). Tras la adición completa, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 4 h más. Después de este tiempo, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se cargó sobre H-MN. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 330 g, ISCO, 0-100 % acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (2,30 g, 49 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 13,05 (s, 1H), 9,08-9,04 (m, 2H), 8,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H). LCMS (Método B): T_R = 2,98 min, M+H$^+$ = 271, 273.

Preparación de 3-Bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



A una suspensión de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (300 mg, 1,1 mmol) en DMF (2,5 ml), en una atmósfera inerte, se le añadió hidruro sódico (65 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,25 ml, 1,3 mmol) y después la suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se le añadió agua (0,5 ml) para inactivar la reacción, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-15 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (266 mg, 62 %).RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,56-3,60 (m, 2H), 0,94-0,98 (m, 2H), 0,08 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 4,55 min, M+H$^+$ = (403, 405).

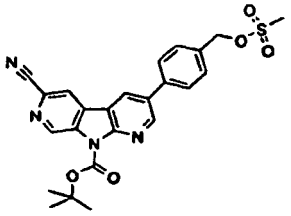
Preparación de 3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



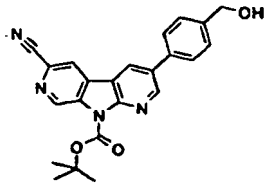
Una mezcla de 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1,41 g, 3,5 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (980 mg, 3,85 mmol), acetato potásico (1,0 g, 10,5 mmol) y 1,1'-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (140 mg, 0,175 mmol) en dioxano (18 ml) y DMSO (2 ml) se calentó a 120 ºC, en un vial cerrado herméticamente y en una atmósfera de argón, durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato

sódico (200 ml) y se extrajo en acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (1,32 g, 84 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,16 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 1,41 (s, 12H), 0,94-0,87 (m, 2H), -0,10 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 5,0 min, $M+H^+$ = 451.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 6-ciano-3-(4-metanosulfoniloximetilfenil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-9-carboxílico

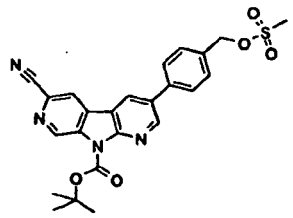


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 6-ciano-3-(4-hidroximetilfenil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-9-carboxílico



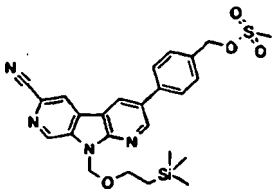
Una mezcla de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1,00 g, 3,70 mmol), ácido 4-bromometilbencenoborónico (1,18 g, 5,50 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenil fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (152 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y una solución acuosa 2 N de fluoruro potásico (20 ml) se dividió en partes iguales en cuatro viales para microondas de 25 ml. Cada vial se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes del calentamiento de las mezclas de reacción con irradiación en microondas a 175 ºC durante 90 minutos. Después, las mezclas de reacción se dejaron enfriar a temperatura ambiente, se combinaron, se diluyeron con agua (100 ml), el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y éter dietílico (40 ml) y se dejó secar al aire. El sólido de color gris resultante se suspendió en acetonitrilo (250 ml), se añadió dicarbonato de di*terc*-butilo (2,00 g, 9,17 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 ºC durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró para retirar el sólido y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, acetato de etilo al 0-70 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (385 mg, 26 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,82 (s, 9H), 1,75 (t, J = 5,9 Hz, 1H). LCMS (Método B): T_R = 2,70 min, $M(-C_5H_9O_2)+H^+$ = 301.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 6-ciano-3-(4-metanosulfoniloximetil-fenil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-9-carboxílico

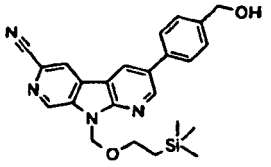


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (60 µl, 0,70 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 6-ciano-3-(4-hidroximetil-fenil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-9-carboxílico (224 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (110 µl, 0,80 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (374 mg, 99 %).

Preparación de 4-[6-ciano-9-(2-trimetil silaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il]-bencil éster del ácido metanosulfónico

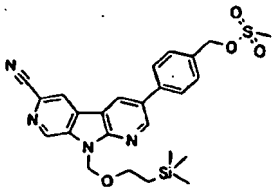


Etapa 1: (4-Hidroximetil-fenil)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



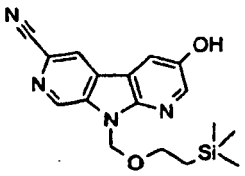
Una mezcla de 3-bromo-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (700 mg, 0,87 mmol), ácido 4-hidroximetilbencenoborónico (400 mg, 1,32 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (52,5 mg, 0,064 mmol) en acetonitrilo (21 ml) y una solución acuosa 2 N de fluoruro potásico (21 ml) se dividió en partes iguales en dos viales para microondas de 25 ml. Cada vial se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes del calentamiento de las mezclas con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos. Las mezclas de reacción se dejaron enfriar a temperatura ambiente, se combinaron y se diluyeron con agua (50 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se dejó secar al aire. El sólido de color gris resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano). Después, el sólido aislado se trituró con *t*-BME caliente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris claro (646 mg, 26 %). LCMS (Método B): T_R = 4,11 min, $M+H^+$ = 431.

Etapa 2: 4-[6-ciano-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il]-bencil éster del ácido metanosulfónico



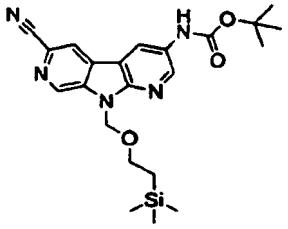
Se añadió cloruro de metano sulfonilo (366 mg, 0,25 ml, 3,20 mmol) a una suspensión de (4-hidroximetilfenil)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (646 mg, 1,56 mmol) y dietilamina soportada con polímero de Silicycle (2,5 g, 3,30 mmol) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La resina se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo (50 ml) y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (737 mg, 96 %). RMN ^1H (CH_3CN-D_3, 400 MHz): 9,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,65-7,63 (m, 2H), 6,14 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 3: 3-Hidroxi-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



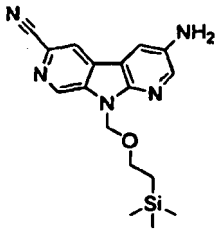
A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (245 mg, 0,54 mmol) en THF (2,0 ml), en una atmósfera inerte, se le añadió *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (191 mg, 1,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 97 %). RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz): 9,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,14 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 3,75 min, $M+H^+$ = 341.

Preparación de 3-*terc*-Butil-carbonilamino-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



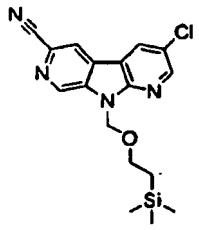
Una mezcla de 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1,53 g, 3,79 mmol), carbamato de terc-butilo (888 mg, 7,58 mmol) y carbonato de cesio (2,47 g, 7,58 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (30 ml) desgasificado y purgado con nitrógeno tres veces. Se añadieron 4,5-*bis*(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (219 mg, 0,379 mmol) y *tris*(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (173 mg, 0,189 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 25 h. La mezcla de reacción enfriada se absorbió previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (sílice, columna de 120 g, Biotage, EtOAc al 10-60 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco-amarillo (1,3 g, 80 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6): 9,74 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,4, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,55 (t, J = 7,9, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,81 (t, J = 7,9, 2H), -0,12 - -0,23 (m, 9H).

Preparación de 3-Amino-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



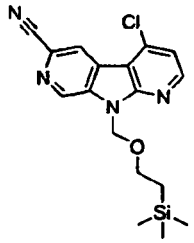
Se trató 3-*terc*-Butil-carbonilamino-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (505 mg, 1,15 mmol) en DCM (30 ml) con TFA (0,78 ml) y se dejó en agitación durante 2,5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato sódico saturado y se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se absorbió previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 24 g, Biotage, EtOAc al 1-100 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (152 mg, 39 %). LCMS (Método D): T_R = 2,40 min, $M+H^+$ = 340.

Preparación de 3-Cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

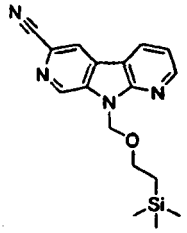


Una solución de 3-amino-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (45,4 mg, 0,134 mmol) en ácido sulfúrico acuoso 2 M (2,0 ml) y AcOH (1,0 ml) se enfrió a 0 ºC y se trató con una solución de nitrito sódico (10,2 mg, 0,147 mmol) en agua (0,30 ml). Después de 20 min, la solución de la sal diazonio se añadió lentamente a una solución enfriada (0 ºC) de cloruro de cobre (I) (29,1 mg, 0,294 mmol) en ácido clorhídrico 1 M (0,60 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se absorbió previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 4 g, Biotage, EtOAc al 1-50 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo-naranja (20 mg, 43 %). LCMS (Método D): T_R = 3,61 min, $M+H^+$ = 359/361.

Preparación de 4-Cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

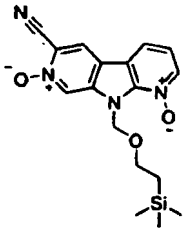


Etapa 1: 9-(2-Trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



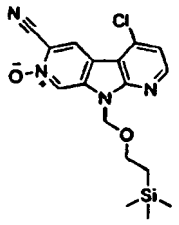
Una mezcla de 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (5,6 g, 14 mmol), formiato amónico (8,8 g, 139 mmol) y cinc (9,1 g, 139 mmol) en tetrahidrofurano (85 ml) se calentó a 75 ºC durante 10 h. La reacción se dejó enfriar, se filtró sobre una capa de celite y se lavó con DCM (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 120 g, ISCO, acetato de etilo al 5-45 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,6 g, 80 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,73 (dd, *J* = 4,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,46 *(dd,J*= 7,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 7,8 Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,60 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,09 (s, 9H).

Etapa 2: 9-(2-Trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo-1,7-dióxido



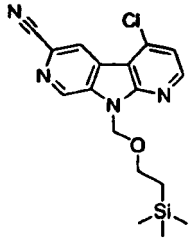
A una suspensión de aducto de peróxido de hidrógeno-urea (5,9 g, 62,2 mmol) en cloroformo (40 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (8,7 ml, 61,6 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después a ésta se le añadió 9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (2,0 g, 6,0 mmol) en forma de una solución en cloroformo (30 ml). Nota: se observa una exotermia tras la adición del sustrato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 minutos y después a 50 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una solución saturada de tiosulfato sódico (20 ml) y se diluyó con agua (50 ml) y metanol (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 80 g, ISCO, metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (930 mg, 40 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9 Hz, 6,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 3,73 (t, *J* = 8,0, 2H), 0,93 (t, J = 8,0, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa 3: 4-Cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo-7-óxido



Una mezcla de 9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo-1,7-dióxido (2,1 g, 5,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,78 ml, 10,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 40 g, ISCO, acetato de etilo al 5-85 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla 6,5:1 con 2-cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo-7-óxido respectivamente en forma de un sólido de color blanquecino (1,7 g, 77 %). La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9 Hz, 6,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 3,73 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,04 (s, 9H).

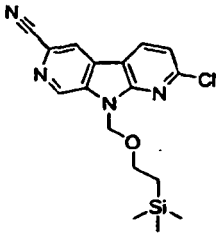
Etapa 4: 4-Cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una solución de 4-cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo-7-óxido con 2-cloro-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo-7-óxido (6,5:1, 220 mg, 0,59 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (17 mg, 0,02 mmol), y trietilamina (0,24 ml, 1,8 mmol) en acetonitrilo

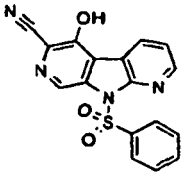
(3,1 ml) se calentó con irradiación en microondas a 130 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 40 g, ISCO, acetato de etilo al 5-85 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla 6,5:1 del compuesto del título con 2-cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (180 mg, 80 %). La mezcla se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,20 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,08 (s, 9H).

2-Cloro-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

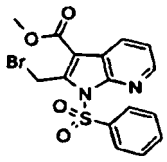


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de la etapa anterior. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,07 (s, 9H).

Preparación de 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

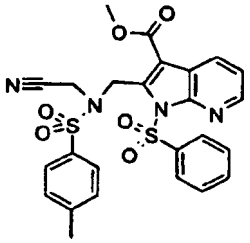


Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-2-bromometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



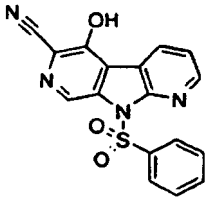
A éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (0,27 g, 0,88 mmol) en 1,2-dicloroetano (5,0 ml) se le añadieron NBS (0,178 g, 1,00 mmol) y AIBN (0,032 g, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por evaporación y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 5 g, ISCO, DCM al 0-65 % en pentano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,26 g, 72 %). LCMS (Método B): T_R = 3,95 min, $M+H^+$ = 409/411.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-2-{[cianometil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



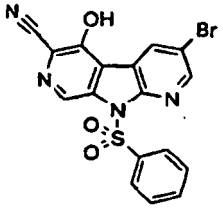
A una mezcla enfriada (0 ºC) de éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-2-bromometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (1,64 g, 4,00 mmol) y *N*-cianometil-4-metil-bencenosulfonamida (0,93 g, 4,40 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió hidruro sódico (0,176 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 4,40 mmol) en dos porciones iguales. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 66 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (60 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (25 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con THF (5 ml) y el sólido resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (1,72 g, 80 %). LCMS (Método B): T_R = 3,91 min, $M+H^+$ = 539.

Etapa 3: 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

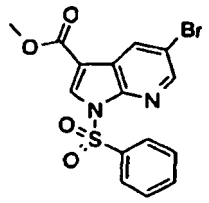


Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (9,6 ml, solución 1 N en THF, 9,60 mmol) a una suspensión (-78 ºC) enfriada de éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-2-{[cianometil(tolueno-4-sulfonil)amino]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (1,72 g, 3,19 mmol) en THF seco (50 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a -30 ºC, se agitó a -30 ºC durante 2 h, antes de calentarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con THF (2 x 4 ml) para proporcionar el compuesto del título. El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 5 g, Si-SPE, acetato de etilo y después MeOH al 10-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título restante. Los dos extractos de material se combinaron para proporcionar un sólido de color amarillo (1,03 g, 90 %). LCMS (Método B): T_R = 3,26 min, $M+H^+$ = 351.

Preparación de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

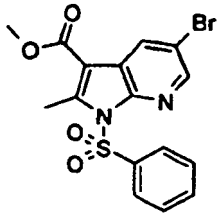


Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



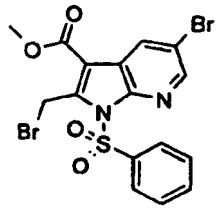
Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (15,0 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (11,9 g, 8,61 ml, 67,5 mmol) y trietilamina (9,61 g, 13,2 mmol) en THF seco (100 ml) se calentó a reflujo durante 19 h. La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y THF (1 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, cartucho de 50 g, Si-SPE, DCM al 0-100 % en pentano). Las fracciones pertinentes se concentraron al vacío y el residuo se trituró con pentano (10 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,25 g, 88 %). LCMS (Método B): T_R = 4,11 min, $M+H^+$ = 395/397.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



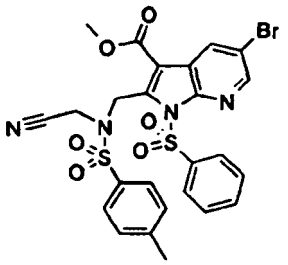
Se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (1,58 g, 4,0 mmol) en THF seco (14,0 ml) a una solución enfriada (-78 ºC) de LDA [recién preparada a partir de diisopropilamina (0,67 ml, 4,8 mmol) y *n*-butil litio 2,5 N (1,92 ml, 4,8 mmol en hexanos) en THF (14 ml)]. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 45 minutos antes de la adición de yodometano (0,30 ml, 4,72 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 10 ºC durante 3,5 h. Después, se añadió una solución de fosfato diácido sódico (25 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, cartucho de 10 g, Si-SPE, DCM y después acetato de etilo) y por trituración con pentano para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 25 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-bromo-2-bromometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



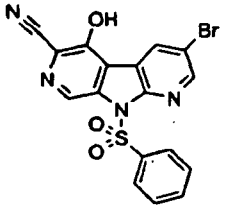
A una solución de éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (0,42 g, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 ml) se le añadieron NBS (0,20 g, 1,1 mmol) y AIBN (30 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con pentano (4,0 ml), el sólido se retiró por filtración y después las aguas madre se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, cartucho 5 g, Si-SPE, DCM al 30-100 % en pentano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,46 g, 90 %). LCMS (Método B): T_R = 4,55 min, $M+H^+$ = 489.

Etapa 4: Éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-bromo-2-{[cianometil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



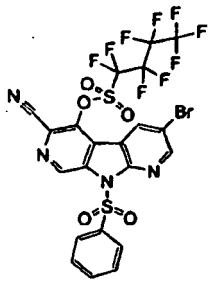
Se añadió hidruro sódico (48 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 12,0 mmol) a una mezcla enfriada (0 ºC) de éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-bromo-2-bromometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (0,56 g, 1,16 mmol) y *N*-cianometil-4-metil-bencenosulfonamida (0,25 g, 1,20 mmol) en THF seco (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, cartucho 5 g, Si-SPE, DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,59 g, 80 %). LCMS (Método B): T_R = 4,28 min, $M+H^+$ = 617/619.

Etapa 5: 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (2,34 ml de una solución 1 N en THF, 2,34 mmol) a una suspensión (-78 ºC) enfriada de éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-bromo-2-{[cianometil-(tolueno-4-sulfonil)amino]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (0,48 g, 0,78 mmol) en THF seco (12 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a -10 ºC y después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (8 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, cartucho 5 g, Si-SPE, THF al 10-100 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,20 g, 60 %). LCMS (Método B): T_R = 3,83 min, $M+H^+$ = 429/431.

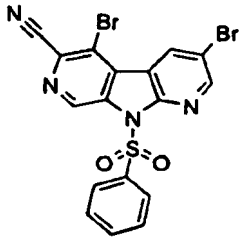
Preparación de 9-bencenosulfonil-3-bromo-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluoro-butano-1-sulfónico



Se añadió piridina (23,5 ml, 290 mmol) a una suspensión de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (5,01 g, 11,7 mmol) en DCM (400 ml)

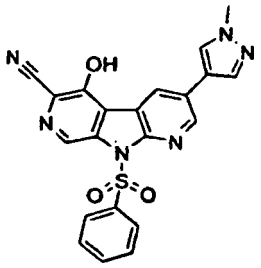
a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0 ºC y después se añadió en porciones anhídrido nonafluorobutanosulfónico (7,16 ml, 23,4 mmol) durante 15 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y después a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se enfrió a 0 ºC, se añadió ácido clorhídrico 1 M (290 ml), después la mezcla se extrajo con DCM (x 3) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con DCM y el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se purificó por cromatografía (sílice, columna de 50 g, DCM) y las fracciones apropiadas se combinaron con el sólido recogido previamente y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,63 g, 80 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,93 (s, 1H); 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,30-8,24 (m, 2H); 7,73-7,65 (m, 1H); 7,61-7,52 (m, 2H).

Preparación de 9-bencenosulfonil-3,5-dibromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



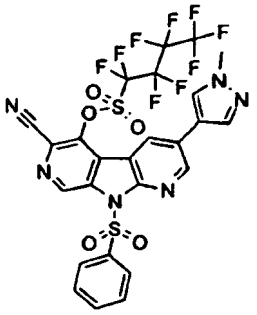
Una mezcla de 9-bencenosulfonil-3-bromo-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfónico (6,63 g, 9,3 mmol) y bromuro de *tetra n*-butilamonio (11,3 g, 35 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a aproximadamente un tercio del volumen original y después se dejó en reposo durante una noche. El residuo se recogió en DCM y se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna 70 g, DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,79 g, 39 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,73 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 9,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,28-8,21 (m, 2H); 7,82-7,74 (m, 1H); 7,68-7,57 (m, 2H).

Preparación de 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



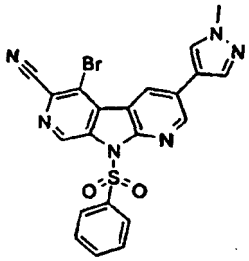
Una mezcla de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (500 mg, 1,16 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,40 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (200 mg, 0,25 mmol) en acetato potásico acuoso 2 N (3,6 ml) y acetonitrilo (7,2 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 M (7,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (5 ml) y se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo en bruto (500 mg, 99 %). LCMS (Método G): T_R = 3,84 min, $M+H^+$ = 431.

Preparación de 9-bencenosulfonil-6-ciano-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico



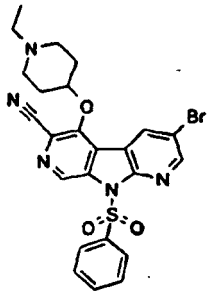
Se añadió gota a gota anhídrido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutanosulfónico (0,75 g, 0,40 ml, 1,3 mmol) a una suspensión de 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (106 mg, 0,25 mmol) en piridina (0,7 ml, 8,0 mmol) y DCM seco (7 ml) a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N (6 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, columna 2 g, Si-SPE, gradiente de DCM/EtOAc) y trituración adicional con pentano (2 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 84 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,95 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35-8,32 (m, 2H), 7,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 2H), 4,04 (s, 3H). LCMS (Método G): T_R = 4,80 min, $M+H^+$ = 713.

Preparación de 9-bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



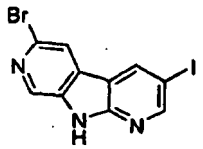
Una mezcla de 9-bencenosulfonil-6-ciano-3-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoropentano-1-sulfónico (150 mg, 0,2 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (240 mg, 0,75 mmol) en dioxano seco (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, columna 2 g, Si-SPE, gradiente de DCM/EtOAc) y trituración adicional con acetonitrilo (2 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 60 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,84 (s, 1H), 8,95-8,92 (m, 2H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 4,01 (s, 3H). LCMS (Método G): T_R = 4,56 min, $M+H^+$ = 493.

Preparación de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

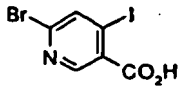


Una solución de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (102 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con yoduro de etilo (34 mg, 17,4 µl, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h a 50 ºC, hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución carbonato sódico 1 M (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, Si-SPE, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 mg, 60 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz,): 9,56 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,02 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 1,18-1,04 (m, 3H). LCMS (Método G): T_R = 3,5 min, $M+H^+$ = 541.

Preparación de 6-Bromo-3-yodo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

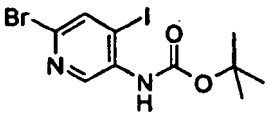


Etapa 1: Ácido 6-bromo-4-yodo-nicotínico



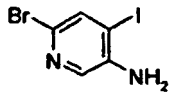
Se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 297 ml, 0,743 mol) durante 1 h a una solución enfriada (-25 ºC) de 2,2,6,6,-tetrametilpiperidina (131 ml, 0,77 mol) en tetrahidrofurano (1 l). La mezcla se dejó en agitación durante 16 h a -25 ºC y después se enfrió a -55 ºC antes de la adición de ácido 6-bromonicotínico sólido (50,0 g, 0,25 mmol). La mezcla se dejó calentar a -20 ºC y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a -70 ºC y después se vertió sobre una solución enfriada previamente (-70 ºC) de yodo (188,5 g, 0,74 mol) en tetrahidrofurano (500 ml). Después, la mezcla se vertió en el recipiente de reacción original y el contenido se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en agua (500 ml) y se lavó con diclorometano (3 x 300 ml). La fase acuosa se separó y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Se añadió una solución acuosa de metabisulfito sódico (20 % p/p, 30 ml) y el sólido que se depósito se recogió por filtración. El sólido resultante se lavó con agua (75 ml) y pentano (75 ml) y se secó a 75 ºC al vacío para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (53,1 g, 65 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). LCMS (Método B): T_R = 2,16 min, $M+H^+$ = 328/330.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (6-bromo-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico



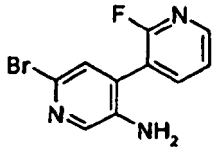
Una mezcla de ácido 6-bromo-4-yodo-nicotínico (18,3 g, 55,7 mmol), difenilfosforilazida (18 ml, 83,6 mmol) y trietilamina (23,5 ml, 167,2 mmol) en *terc*-butanol (110 ml) y tolueno (120 ml) se calentó a 110 ºC durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se trató con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dar un sólido de color negro. El sólido de color negro resultante se trituró con metanol (75 ml), se recogió por filtración, después se lavó con éter dietílico (30 ml) y se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (7,5 g, 34 %). El filtrado restante se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una capa de sílice. El lecho se lavó con acetato de etilo al 20 % en ciclohexano. La recogida de todas las fracciones que contenían el producto seguida de la evaporación al vacío y la trituración con ciclohexano proporcionó el compuesto del título adicional (8,9 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento combinado de -16,4 g, 74 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 1,54 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 3,83 min, $M+H^+$ = 399/401.

Etapa 3: 6-Bromo-4-yodo-piridin-3-ilamina



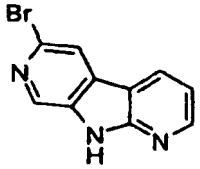
Se disolvió éster terc-butílico del ácido (6-bromo-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (13,6 g, 34,1 mmol) en diclorometano (150 ml) y después se añadió ácido trifluoroacético (50 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se trató con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y el sólido resultante se trató con agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10,0 g, 98 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,14 (s, 2H). LCMS (Método B): T_R = 3,03 min, M+H$^+$ = 299/301.

Etapa 4: 6'-Bromo-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



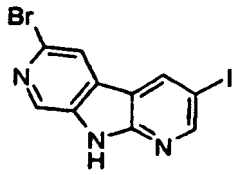
Una mezcla de 6-bromo-4-yodo-piridin-3-ilamina (10,0 g, 33,4 mmol), ácido 2-fluoropiridina-3-borónico (5,2 g, 36,8 mmol) y complejo de 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (2,73 g, 3,34 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (150 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2,5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo sólido resultante se trituró con diclorometano:metanol (1:1, 100 ml), se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (50 ml) para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3,5 g, 39 %). El filtrado se evaporó y se purificó pasando el residuo resultante a través de una capa de sílice eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano (1:1). La recogida de las fracciones apropiadas y la evaporación a sequedad proporcionaron un sólido que después se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3,7 g, 42 %) (rendimiento combinado -7,22 g, 81 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,34 (ddd, J =4,9, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (ddd, J = 9,4, 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 7,4, 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,75 (s, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,78 min, M+H$^+$ = 268/270.

Etapa 5: 6-Bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



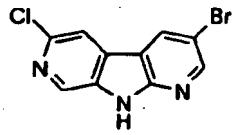
Se añadió gota a gota una solución de 6'-bromo-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (7,22 g, 26,9 mmol) en THF (75 ml) durante 10 minutos a *bis*-(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 54 ml, 53,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2,5 h y después se añadió una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (7 ml) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y éter dietílico:pentano (1:1, 20 ml) y se dejó secar al aire. El sólido resultante se trituró con metanol (50 ml), se recogió por filtración, se lavó con metanol (10 ml) y éter dietílico (20 ml) y pentano (20 ml) y se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (5,0 g, 75 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 8,73-8,69 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 1,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H). LCMS (Método B): T_R = 2,43 min, M+H$^+$ = 248/250.

Etapa 6: 6-Bromo-3-yodo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

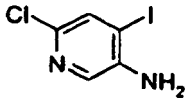


Se añadió en porciones una solución de monocloruro de yodo (32,5 g, 200 mmol) en ácido acético (120 ml) durante 2 h a una mezcla de 6-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (5,0 g, 20 mmol) y acetato sódico (18,2 g, 221 mmol) en ácido acético (120 ml) a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución saturada de metabisulfito sódico (20 % p/p, 400 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua (50 ml) y éter dietílico (2 x 50 ml) y después se secó a 45 ºC hasta que se consiguió un peso constante, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (6,3 g, 83 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 12,49 (s, 1 H), 9,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,49 (s, 1H). LCMS (Método B): T_R = 3,40 min, M+H$^+$ = 374/376.

Preparación de 3-Bromo-6-cloro-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

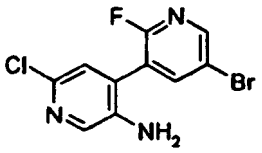


Etapa 1: 6-Cloro-4-yodo-piridin-3-ilamina



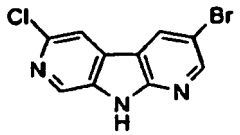
Se disolvió éster terc-butílico del ácido (6-Cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (3,67 g, 10,3 mmol) en DCM (32 ml) y se añadió TFA (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó al vacío. El residuo resultante se trató con una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (25 ml), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,37 g, 90 %). RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz): 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,14 (s, 2H). LCMS (Método B): T_R = 3,00 min, M+H$^+$ = 255.

Etapa 2: 5-Bromo-6'-cloro-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



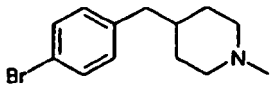
Una mezcla de 6-cloro-4-yodo-piridin-3-ilamina (2,37 g, 9,31 mmol), ácido 2-fluoro-5-bromopiridina-3-borónico (2,64 g, 12,0 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,76 g, 0,93 mmol) en acetonitrilo (35 ml) y una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (35 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo sólido resultante se trituró usando 1:1 de DCM/metanol, se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (1,37 g, 49 %). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, acetato de etilo al 0-40 % en pentano) para proporcionar adicionalmente el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,73 g, 26 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 8,46 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,57 (s, 2H). LCMS (Método B): T_R = 3,21 min, M+H$^+$ = 304.

Etapa 3: 3-Bromo-6-cloro-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



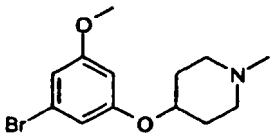
Se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-6'-cloro-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (2,21 g, 7,32 mmol) en THF (124 ml) durante 10 minutos a *bis*-(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 14,6 ml, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua (2 ml). La solución de color pardo resultante se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y salmuera (50 ml). Un sólido de color blanquecino precipitó y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (1,01 g, 49 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,01 (d,J = 2,3 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H). LCMS (Método B): T_R = 3,33 min, M+H$^+$ = 284.

Preparación de 4-(4-Bromobencil)-1-metilpiperidina



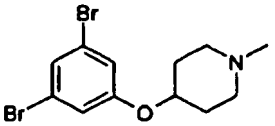
Una mezcla de 4-(4-bromobencil)-piperidina (290 mg, 1,14 mmol), ácido fórmico (12 ml) y formaldehído acuoso al 37 % (0,30 ml, 3,75 mmol) se dividió en tres porciones. Cada porción se calentó a 150 ºC durante 5 minutos en un microondas reactor. La mezcla fría combinada se cargó sobre un cartucho de 5 g SCX-2 que después se lavó con metanol (30 ml) y después con amoniaco 2 N en metanol (50 ml). La concentración de las fracciones básicas combinadas al vacío dio el compuesto del título (300 mg, 98 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método B): T_R = 2,18 min, M+H$^+$ = 268, 270.

Preparación de 4-(3-Bromo-5-metoxifenoxi)-1-metilpiperidina



A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 600 mg, 15,0 mmol) en DMF (20 ml) a 65 ºC se le añadió lentamente una solución de 4-hidroxi-1-metilpiperidina (1,15 g, 10 mmol) en DMF (7,0 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de 3-bromo-5-fluoroanisol (2,05 g, 10 mmol) en DMF (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se cargaron sobre un cartucho SCX-2, que después se lavó con acetonitrilo y después se eluyó con amoniaco 2 N en metanol. La concentración de las fracciones metanólicas básicas al vacío dio el compuesto del título (1,5 g, 50 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 6,65 (dd, J = 2,2, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 2,3, 2,1 Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 5H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,1 min, M+H$^+$ = 300.

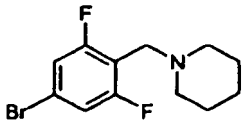
Preparación de 4-(3,5-Dibromofenoxi)-1-metilpiperidina



A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 600 mg, 15,0 mmol) en DMF (20 ml), a 65 ºC, se le añadió lentamente una solución de 4-hidroxi-1-metilpiperidina (1,15 g, 10 mmol) en DMF (7,0 ml). Después de agitar durante 1 h, se añadió una solución de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (1,26 ml, 10,0 mmol) en DMF (7,0 ml) y la mezcla

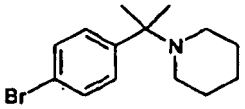
de reacción se agitó a 65 ºC durante 3 días. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y se cargó sobre un cartucho SCX-2, que después se lavó con acetonitrilo y se eluyó con amoniaco 2 N en metanol. La concentración de la fracción metanólica básica al vacío dio el compuesto del título (1,88 g, 54 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,22 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,31-4,23 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,37-2,18 (m, 5H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,3 min, $M+H^+$ = 350.

Preparación de 1-(4-Bromo-2,6-difluorobencil)-piperidina



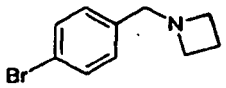
Se añadió gota a gota cloruro metano sulfonilo (0,38 ml, 4,93 mmol) a una solución enfriada (0 ºC) de (4-bromo-2,6-difluorofenil)-metanol (1,00 g, 4,48 mmol) y trietilamina (0,75 ml, 5,38 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se añadieron piperidina (0,53 ml, 5,38 mmol) y carbonato potásico (0,93 g, 6,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-40 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,23 g, 99 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,07 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,59-1,50 (m, 4H), 1,42-1,33 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 1,67 min, $M+H^+$ = 290/292.

Preparación de 1-[1-(4-Bromofenil)-1-metil-etil]-piperidina



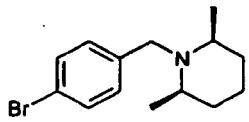
En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un condensador y corriente de nitrógeno, se puso una pequeña cantidad de vidrio molido y limaduras de magnesio (190 mg, 7,40 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos al vacío, después se puso en una atmósfera de nitrógeno y se añadió yodo (un cristal pequeño) seguido de la adición rápida de 1,4-dibromobenceno (2,43 g, 10,3 mmol) en 15 ml de éter dietílico anhidro. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos. Después de este tiempo, se añadió gota a gota una solución de 1-(1-ciano-1-metiletil)-piperidina (1,0 g, 6,60 mmol) en THF anhidro dando como resultado la formulación de un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h, antes del enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-40 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 95 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método B): T_R = 1,99 min, $M+H^+$ = 282, 284.

Preparación de 1-(4-Bromobencil)-azetidina



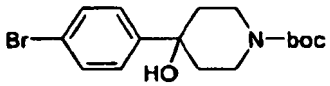
Una solución de bromuro de 4-bromobencilo (1,00 g, 4,0 mmol) y trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió azetidina (0,54 ml, 8,0 mmol) y dio como resultado un precipitado de color blanco. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se evaporó al vacío. El residuo resultante se repartió entre DCM y hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,76 g, 3,40 mmol) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,19 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,08 (p, J = 7,0 Hz, 2H).

Preparación de 1-(4-Bromobencil)-*cis*-2,6-dimetilpiperidina



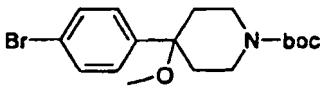
Una mezcla de 1-bromo-4-bromometilbenceno (500 mg, 2,0 mmol), *cis*-2,6-dimetilpiperidina (0,30 ml, 2,2 mmol) y carbonato potásico (332 mg, 2,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (464 mg, 82 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,56-2,36 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 3H), 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 6H). LCMS (Método B): T_R = 0,8 min, $M+H^+$ = 282/284.

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico



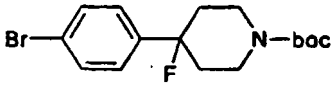
Se añadió trietilamina (3,69 ml, 26,3 mmol) a una solución de 4-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-ol (5,18 g, 20,2 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,30 g, 20,2 mmol) en DCM (60 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,03 g, 98 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 1,96 (td, J = 13,0, 5,0 Hz, 2H), 1,69 (dd, J = 14,0, 2,5 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 3,88 min.

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxílico



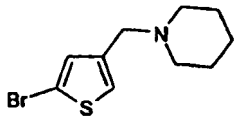
Se añadió en porciones hidruro sódico (76 mg, 1,90 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (519 mg, 1,46 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 ºC. Después de 1 h, se añadió yoduro de metilo (136 µl, 2,19 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (607 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,97 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 4,61 min.

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-4-fluoropiperidina-1-carboxílico

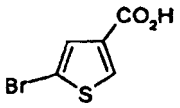


Se añadió trifluoruro de [*Bis*(2-metoxietil)amino]azufre (2,1 ml, 11,4 mmol) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (810 mg, 2,28 mmol) en DCM anhidro (25 ml), a -78 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de carbonato potásico acuoso saturado (10 ml) y se extrajo en DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (738 mg, 91 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,19-4,05 (m, 2H), 3,29-3,05 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 4,55 min.

Preparación de 1-(5-Bromotiofen-3-ilmetil)-piperidina

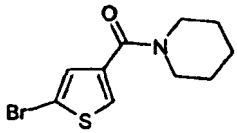


Etapa 1: Ácido 5-bromotiofeno-3-carboxílico



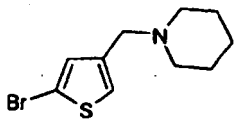
A una solución de ácido tiofen-3-carboxílico (5,00 g, 39,0 mmol) en ácido acético (140 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromo (6,60 g, 40,0 mmol) en ácido acético (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se vertió en agua. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (2,07 g, 26 %). LCMS (Método B): T_R = 2,9 min, $M+H^+$ = 208.

Etapa 2: (5-Bromotiofen-3-il)-piperidin-1-il-metanona



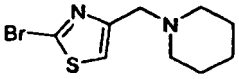
A una solución de ácido 5-bromotiofen-3-carboxílico (1,03 g, 5,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron HATU (2,09 g, 5,50 mmol), DIPEA (2,6 ml, 15,0 mmol) y piperidina (1,0 ml, 10,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2. La elución con acetonitrilo y la evaporación de la fracción orgánica al vacío proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,00 g, 73 %). LCMS (Método B): T_R = 3,3 min, $M+H^+$ = 274.

Etapa 3: 1-(5-Bromotiofen-3-ilmetil)-piperidina



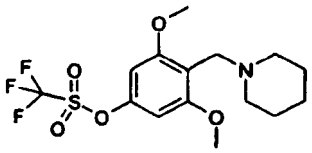
A una solución de (5-bromotiofen-3-il)-piperidin-1-il-metanona (907 mg, 3,30 mmol) en DCM (33 ml) se le añadió en porciones borohidruro de tetrabutilamonio (2,54 g, 9,90 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 19 h y después, a la mezcla de reacción se le añadió en cuatro porciones borohidruro de tetrabutilamonio (2,54 mg, 9,90 mmol) durante 6 h y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano) para proporcionar un aceite que solidificó después de un periodo de reposo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (301 mg, 35 %). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,41-1,25 (m, 2H); LCMS (Método B): T_R = 4,0 min, $M+H^+$ = 260.

Preparación de 1-(2-Bromotiazol-4-ilmetil)-piperidina

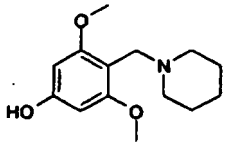


El compuesto del título se preparó a partir de (2-bromotiazol-4-il)-metanol, siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente durante 1-(4-bromo-2,6-difluoro-bencil)-piperidina, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):7,09 (s, 1H), 3,61 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,45 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,69-1,62 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 0,8 min, $M+H^+$ = 261/263.

Preparación de 3,5-dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

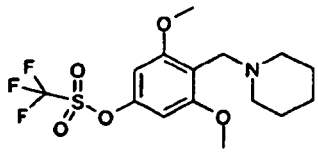


Etapa 1: 3,5-Dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenol



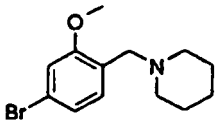
Una solución de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído (0,30 g, 1,65 mmol), piperidina (0,20 ml, 1,98 mmol) y ácido acético (0,47 ml, 8,25 mmol) en metanol (20 ml) se agitó durante 20 minutos antes de la adición de cianoborohidruro sódico (0,27 g, 4,30 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h, después se cargó sobre un cartucho SCX-2 de 10 g que después se lavó con metanol (30 ml) y después se eluyó con amoniaco 2 N en metanol (50 ml). La concentración de las fracciones básicas combinadas al vacío proporcionó el compuesto del título (220 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,39 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 4H), 1,42-1,35 (m, 4H), 1,34-1,26 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 1,90 min, $M+H^+$ = 252.

Etapa 2: 3,5-dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico



A una solución enfriada (-20 ºC) de 3,5-dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenol (0,22 g, 0,88 mmol) y piridina (1,0 ml) en DCM (5 ml) se le añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (0,18 ml, 1,05 mmol) durante 5 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 5 g, columna SPE, acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano) para proporcionar un aceite de color naranja que cristalizó después de un periodo de reposo para producir el compuesto del título (93 mg, 28 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 6,44 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,46 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 1,56 (p, J = 5,8 Hz, 4H), 1,43-1,36 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,77 min, $M+H^+$ = 384.

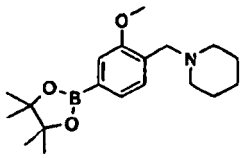
Preparación de 1-(4-Bromo-2-metoxibencil)-piperidina



A una solución agitada de 4-bromo-1-clorometil-2-metoxibenceno (1,50 g, 6,36 mmol) en acetonitrilo (64 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,05 g, 6,36 mmol) y piperidina (0,63 ml, 6,36 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que después se cargó sobre un cartucho

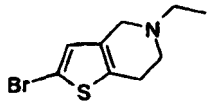
SCX-2 (10 g) y se eluyó con amoniaco 2 N en metanol para proporcionar el compuesto del título (1,73 g, 96 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,39 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 1,62-1,51 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H).

Preparación de 1-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina



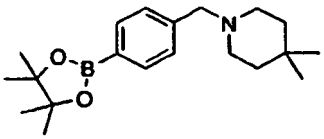
Una mezcla desgasificada de 1-(4-bromo-2-metoxibencil)-piperidina (1,73 g, 6,1 mmol), *bis*(pinacolato)diborano (1,86 g, 7,3 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (249 mg, 0,31 mmol) y acetato potásico (1,79 mg, 18,3 mmol) en dioxano (31 ml) y DMSO (5 ml) se calentó con irradiación en microondas a 150 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml), después se filtró y el filtrado se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (2,2 g, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,42 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,72-2,64 (m, 4H), 1,74-1,65 (m, 4H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,35 (s, 12H).

Preparación de 2-Bromo-5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina

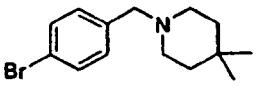


A una suspensión de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (1,86 g, 8,50 mmol) en THF (30,6 ml) se le añadió ácido acético (17 ml), después la temperatura de reacción se redujo a 0 ºC y se añadió en porciones borohidruro sódico (2,55 g, 42,5 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1 h, después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La solución resultante se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico (50 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se recogió, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (1,87 g, 89 %). RMN ^{1}H (MeOD, 300 MHz): 6,78 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,62 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Preparación de 4,4-Dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina

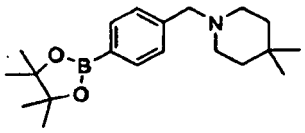


Etapa 1: 1-(4-Bromobencil)-4,4-dimetilpiperidina



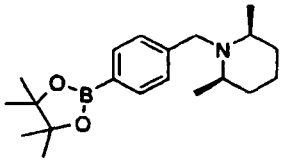
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (500 mg, 2,0 mmol) y 4,4-dimetilpiperidina (249 mg, 2,2 mmol) y carbonato potásico (331 mg, 2,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El aceite resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 (10 g) y se eluyó con amoniaco 2 N en metanol para proporcionar el compuesto del título (323 mg, 57 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,42 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,35 (t, J = 5,44 Hz, 4H), 1,37 (t, J = 5,60 Hz, 4H), 0,90 (s, 6H).

Etapa 2: 4,4-Dimetil-1-[-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina



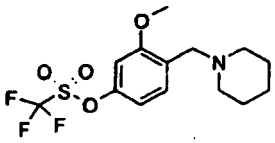
Una mezcla desgasificada de 1-(4-bromobencil)-4,4-dimetilpiperidina (320 mg, 1,1 mmol), *bis*(pinacolato)diborano (346 mg, 1,4 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (46,4 mg, 0,06 mmol) y acetato potásico (334 mg, 3,4 mmol) en dioxano (5,8 ml) y DMSO (0,6 ml) se calentó con irradiación en microondas a 150 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml), después se filtró y el filtrado se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (264 mg, 71 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,47 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 1,43 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,38-1,31 (m, 12H), 0,91 (s, 6H).

Preparación de (2S,6R)-2,6-Dimetil-1-[4-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina

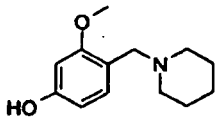


Una mezcla desgasificada de (2S,6R)-1-(4-bromobencil)-2,6-dimetilpiperidina (1,70 g, 6,0 mmol), *bis*(pinacolato)diborano (1,83 g, 7,2 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (245 mg, 0,3 mmol) y acetato potásico (1,76 mg, 18,0 mmol) en dioxano (31 ml) y DMSO (4 ml) se calentó con irradiación en microondas a 150 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml), después se filtró y el filtrado se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (1,54 g, 78 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,58-2,25 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 4H), 1,43-1,21 (m, 14H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Preparación de 3-metoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

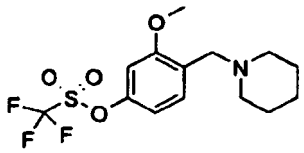


Etapa 1: 3-Metoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenol



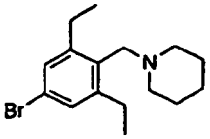
A una solución agitada previamente de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (1,02 g, 6,7 mmol), isopropóxido de titanio (2,14 ml, 7,0 mmol) y piperidina (0,70 ml, 7,0 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (2,84 g, 13,4 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol (1,0 ml) y después los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Después, el residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 (10 g) y se eluyó con amoniaco 2 N en metanol para proporcionar el compuesto del título (456 mg, 30 %). RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz): 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,16-2,99 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,67-1,56 (m, 2H).

Etapa 2: 3-metoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

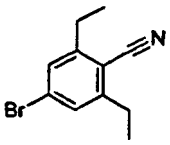


A una solución agitada de 3-metoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenol (456 mg, 2,06 mmol) y diisopropilamina (0,77 ml, 4,54 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ºC se le añadió N-feniltriflamida (958 mg, 2,68 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (408 mg, 56 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,87-2,74 (m, 4H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 2H).

Preparación de 1-(4-Bromo-2,6-dietilbencil)-piperidina

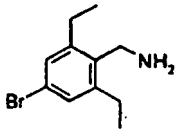


Etapa 1: 4-Bromo-2,6-dietilbenzonitrilo



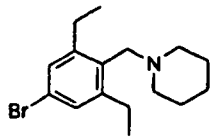
Se suspendió 4-bromo-2,6-dietilanilina (4,80 g, 21,0 mmol) en una mezcla de agua (25 ml) y ácido clorhídrico concentrado (8,0 ml) y después se sonicó durante 10 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 0 ºC y se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (1,60 g, 23,1 mmol) en agua (5 ml), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5 ºC. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato sódico, después la suspensión resultante se añadió en alícuotas a una solución de cianuro de cobre (I) (2,26 g, 25,2 mmol) y cianuro potásico (3,43 g, 52,6 mmol) en agua (25 ml) a 70 ºC. Después de que se completara la adición, el calentamiento a 70 ºC continuó durante 1 h y después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y DCM, después la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color pardo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, acetato de etilo al 0-10 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,43 g, 88 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 7,58 (s, 2H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 4H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 2: 4-Bromo-2,6-dietilbencilamina



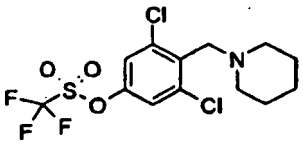
En una atmósfera inerte, se suspendió hidruro de litio y aluminio (359 mg, 9,4 mmol) en THF anhidro (9 ml), se enfrió a 0 ºC y después se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2,6-dietilbenzonitrilo (1,73 g, 7,36 mmol) en THF anhidro (3 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 20 h. Después, se añadió sulfato sódico decahidrato (6 g) para inactivar la reacción y la mezcla de reacción resultante se filtró y después el filtrado se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (96 mg, 5 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 7,18 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,73-2,64 (m, 4H), 2,52-2,48 (m, 2H), 1,19-1,11 (m, 6H).

Etapa 3: 1-(4-Bromo-2,6-dietilbencil)-piperidina

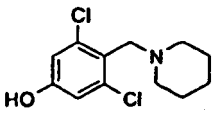


Se suspendieron 4-bromo-2,6-dietilbencilamina (90 mg, 0,37 mmol), 1,5-dibromopentano (56 µl, 0,41 mmol) y carbonato potásico (206 mg, 1,5 mmol) en dioxano (5 ml) y se calentó a 100 ºC durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (66 mg, 58 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,16 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,80-2,62 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 1,54-1,34 (m, 6H), 1,27-1,13 (m, 6H).

Preparación de 3,5-dicloro-4-piperidin-1-il metilfenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

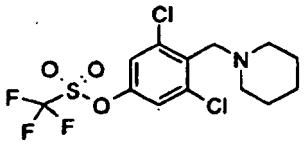


Etapa 1: 3,5-Dicloro-4-piperidin-1-ilmetilfenol



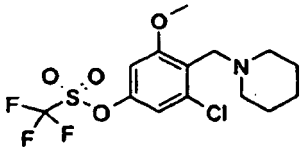
A una solución agitada previamente de 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (1,88, 9,8 mmol) y piperidina (1,07 ml, 10,8 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (3,13 g, 14,8 mmol). Después de 14 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), el pH de la solución se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico y la solución se lavó con DCM (50 ml). Después, el pH de la fase acuosa se ajustó a 9 mediante la adición de carbonato sódico acuoso saturado, después el componente orgánico se extrajo con DCM (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (2,03 g, 80 %) que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz): 6,81-6,77 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,67-2,57 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 2H).

Etapa 2: 3,5-dicloro-4-piperidin-1-ilmetilfenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

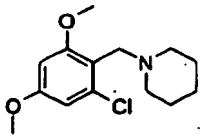


A una solución agitada de 3,5-dicloro-4-piperidin-1-ilmetilfenol (290 mg, 1,1 mmol) y piridina (0,36 ml, 4,5 mmol) en DCM (10 ml) a -20 ºC se le añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,38 ml, 2,2 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (334 mg, 76 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,26 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,53-2,44 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,50-1,34 (m, 2H).

Preparación de 3-cloro-5-metoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

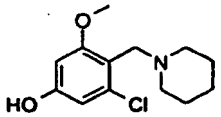


Etapa 1: 1-(2-Cloro-4,6-dimetoxibencil)-piperidina



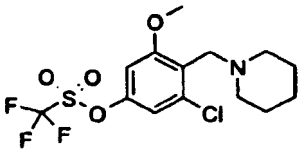
A una solución agitada previamente de 2-cloro-4,6-dimetoxibenzaldehído (2,7 g, 13,5 mmol) y piperidina (1,46 ml, 14,9 mmol) en DCM (50 ml) a 0 ºC se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (4,29 g, 20,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más antes de la adición de agua (50 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico y después se lavó con DCM (50 ml). Después, el pH de la fase acuosa se ajustó a 9 mediante la adición de carbonato sódico acuoso saturado, después el componente orgánico se extrajo en DCM (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (3,3 g, 91 %) que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,6-2,57 (v m a, 4H), 2,29-1,88 (m a, 4H), 1,71-1,40 (m a, 2H).

Etapa 2: 3-Cloro-5-metoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenol



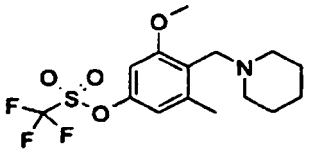
Se añadió ácido yodhídrico (solución al 57 %, 5 ml) a 1-(2-cloro-4,6-dimetoxibencil)-piperidina (360 mg, 1,3 mol) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un sólido de color beige que después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, (amoniaco 2 N en metanol) al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (277 mg, 88 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 6,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,31 (s a, 1H), 2,74-2,64 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 4H), 1,60-1,43 (m, 2H).

Etapa 3: 3-cloro-5-metoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

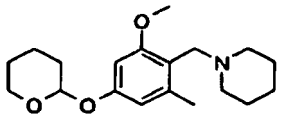


A una solución agitada de 3-cloro-5-metoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenol (223 mg, 0,87 mmol) y piridina (0,28 ml, 3,5 mmol) en DCM (10 ml) a -20 ºC se le añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,29 ml, 1,7 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (20 ml) y después se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (341 mg, 73 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 4,40 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,72-3,42 (m, 1H), 3,06-2,72 (m, 1H), 2,23-1,75 (m, 4H), 1,73-1,36 (m, 4H).

Preparación de 3-metoxi-5-metil-4-piperidin-1-ilmetilfenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

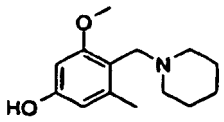


Etapa 1: 1-[2-Metoxi-6-metil-4-(tetrahidropiran-2-iloxil-bencil]-piperidina



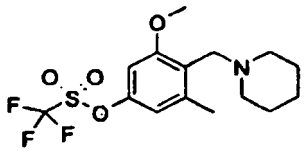
A una solución agitada previamente de 2-metoxi-6-metil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-benzaldehído (2,14 g, 8,6 mmol) y piperidina (0,93 ml, 9,4 mmol) en DCM (35 ml) a 0 ºC se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (2,72 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,78 g, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,42-2,27 (m, 7H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 3H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,43-1,34 (m, 2H).

Etapa 2: 3-Metoxi-5-metil-4-piperidin-1-ilmetilfenol



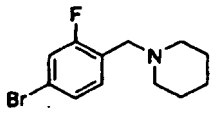
Se añadió ácido clorhídrico 1 N (10 ml) a 1-[2-metoxi-6-metil-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-bencil]-piperidina (2,33 g, 7,3 mmol) en metanol (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH de la solución se ajustó a 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, (amoniaco 2 N en MeOH) al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (570 mg, 33 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 6,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,56-2,46 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,48-1,36 (s, 2H).

Etapa 3: 3-metoxi-5-metil-4-piperidin-1-ilmetilfenil éster del ácido trifluorometanosulfónico



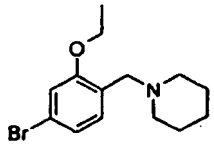
A una solución agitada de 3-metoxi-5-metil-4-piperidin-1-ilmetilfenol (563 mg, 2,4 mmol) y piridina (0,77 ml, 10,0 mmol) en DCM (20 ml) a 0 ºC se le añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,81 ml, 4,8 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (698 mg, 58 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,67-3,35 (m, 1H), 2,99-2,66 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,21-1,75 (m, 4H), 1,73-1,35 (m, 4H).

Preparación de 1-(4-Bromo-2-fluorobencil)-piperidina



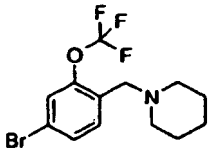
A una solución agitada previamente de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,82 g, 9,0 mmol) y piperidina (0,97 ml, 9,9 mmol) en DCM (40 ml) a 0 ºC se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (2,85 g, 13,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,6 g, 84 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,33-7,17 (m, 3H), 3,49 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,43-2,33 (m, 4H), 1,61-1,53 (m, 4H), 1,46-1,38 (m, 2H).

Preparación de 1-(4-Bromo-2-etoxibencil)-piperidina



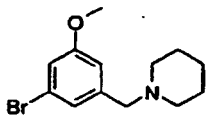
Se añadió en porciones hidruro sódico (306 mg, 60 %, 7,6 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-2-fluorobencil)-piperidina (520 mg, 1,9 mmol) y etil uretano (0,91 ml, 7,6 mmol) en dioxano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se sonicó durante 30 minutos hasta que se detuvo el desprendimiento de gas y después se calentó a 140 ºC durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite incoloro que después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (416 mg, 74 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,99 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,46-2,35 (m, 4H), 1,61-1,53 (m, 4H), 1,45-1,36 (m, 5H).

Preparación de 1-(4-Bromo-2-trifluorometoxibencil)-piperidina



A una solución agitada previamente de 4-bromo-2-trifluorometoxibenzaldehído (1,82 g, 9,0 mmol) y piperidina (0,97 ml, 9,9 mmol) en DCM (40 ml) a 0 ºC se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (2,85 g, 13,4 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo en acetato de etilo (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,6 g, 84 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,42-2,32 (m, 4H), 1,64-1,51 (m, 4H), 1,48-1,37 (m, 2H).

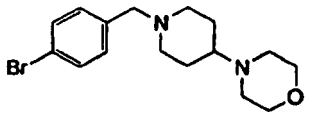
Preparación de 1-(3-Bromo-5-metoxibencil)-piperidina



A una solución agitada previamente de 3-bromo-5-metoxibenzaldehído (0,56 g, 2,61 mmol) y piperidina (0,29 ml, 3,93 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ºC se le añadió en porciones borohidruro sódico (197 mg, 5,22 mmol). La mezcla de

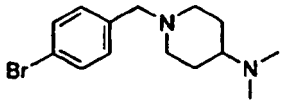
reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml), se extrajo en acetato de etilo (75 ml), después se lavó con agua (50 ml), después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (510 mg, 69 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,08-7,06 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,83-6,80 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,40-2,30 (s, 4H), 1,61-1,51 (m, 4H), 1,47-1,38 (m, 2H).

Preparación de 4-[1-(4-Bromobencil)-piperidin-4-il]-morfolina



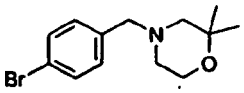
Se agitó bromuro de 4-bromobencilo (0,5 g, 2,0 mmol) con 4-piperidin-4-il-morfolina (0,67 g, 4,0 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 28 h y después se añadieron 1,5 equiv. más de trietilamina y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano y después (amoniaco 2 N en metanol) al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,62 g, 92 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,44-7,40 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 4H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H).

Preparación de [1-(4-Bromobencil)-piperidin-4-il]-dimetilamina



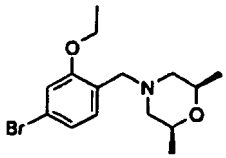
Se agitó bromuro de 4-bromobencilo (0,5 g, 2,0 mmol) con 4-dimetilaminopiperidina (0,51 g, 4,0 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,51 g, 86 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,44-7,40 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H).

Preparación de 4-(4-Bromobencil)-2,2-dimetilmorfolina

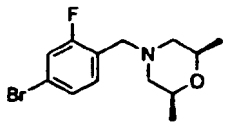


Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (1,5 g, 6,0 mmol), 2,2-dimetilmorfolina (0,69 g, 6,0 mmol) y carbonato potásico (0,99 g, 7,2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se calentó a 85 ºC durante 20 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se disolvió en DCM/metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2 de 20 g que se lavó con metanol y después amoniaco 2 N en metanol. La concentración de las fracciones básicas combinadas proporcionó el compuesto del título (1,65 g, 97 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,37 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Preparación de *cis*-4-(4-Bromo-2-etoxibencil)-2,6-dimetilmorfolina

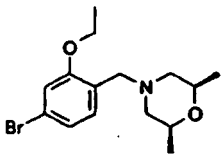


Etapa 1: *cis*-4-(4-Bromo-2-fluorobencil)-2,6-dimetilmorfolina



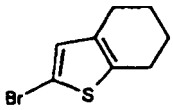
A una suspensión de bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (1,0 g, 3,7 mmol) y carbonato potásico (0,61 g, 4,4 mmol) en THF (37 ml) se le añadió *cis*-2,6-dimetilmorfolina (0,43 g, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h, después se enfrió, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 de 10 g que se lavó con metanol y después con amoniaco 2 N en metanol. La concentración de las fracciones básicas combinadas al vacío proporcionó el compuesto del título (76 mg, 7 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,28-7,19 (m, 3H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,49 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 6H). LCMS (Método G): T_R = 2,84 min, $M+H^+$ = 302.

Etapa 2: *cis*-4-(4-Bromo-2-etoxibencil)-2,6-dimetilmorfolina

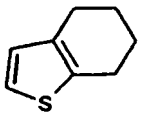


A una solución de *cis* 4-(4-bromo-2-fluorobencil)-2,6-dimetilmorfolina (0,76 g, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió etil uretano (1,2 ml, 10,0 mmol) seguido de la adición en porciones de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,40 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 24 h y después se repartió entre DCM y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en pentano) para proporcionar el compuesto del título (0,114 g, 14 %). RMN ^{1}H (CD_3OD y $CDCl_3$, 300 MHz): 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,47 (s, 2 H), 2,75-2,66 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 6H). LCMS (Método G): T_R = 3,24 min, $M+H^+$ = 328.

Preparación de 2-Bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno

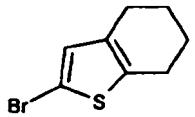


Etapa 1: 4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[b]tiofeno



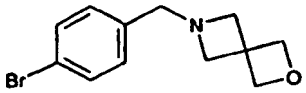
Se puso tricloruro de aluminio (0,61 g, 4,60 mmol) en éter dietílico anhidro (5 ml) en una atmósfera de argón y se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1 M en éter dietílico, 4,6 ml, 4,60 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 minutos y después se añadió gota a gota una solución de 6,7-dihidro-4-benzo[b]tiofen-4-ona (0,59 g, 3,83 mmol) en éter dietílico (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h y después se inactivó con agua (5 ml) seguido de ácido sulfúrico 6 M (10 ml) antes de extraerse en éter dietílico (4 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,49 g, 91 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 4H).

Etapa 2: 2-Bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno



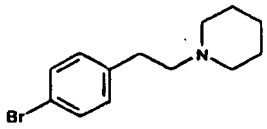
Se disolvió 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno (0,252 g, 1,79 mmol) en cloroformo (10 ml), se enfrió a 0 ºC y se añadió N-bromosuccinimida (0,334 g, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 1,75 h y después se calentó a 40 ºC durante 4 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 88 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 6,69 (s, 1H), 2,73-2,59 (m, 2H), 2,58-2,49 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 4H).

Preparación de 6-(4-Bromobencil)-2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano



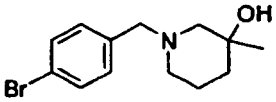
Una mezcla de 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano (-3,72 mmol), bromuro de 4-bromobencilo (0,39 g, 1,54 mmol), carbonato potásico (0,64, 4,63 mmol) y yoduro sódico (11 mg, 0,08 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido se retiró por filtración, se lavó con THF y el filtrado combinado se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en pentano y después metanol al 10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, 68 %) en forma de un aceite viscoso que cristalizó después de un periodo de reposo para dar un sólido de color amarillo pálido. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,46-7,40 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 4,73 (s, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,35 (s, 4H).

Preparación de 1-[2-(4-Bromofenil)-etil]-piperidina



Se añadió cloruro metanosulfonilo (0,43 ml, 5,47 mmol) a una solución de 2-(4-bromofenil)-etanol (1,0 g, 4,97 mmol) y trietilamina (0,84 ml, 5,96 mmol) en DCM (20 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un aceite incoloro. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (10 ml), se añadieron piperidina (0,491 ml, 4,97 mmol) y carbonato potásico (0,823 g, 5,96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo resultante se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2 de 10 g. La columna se lavó con metanol y después se eluyó con amoniaco 2 N en metanol y las fracciones básicas se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (1,27 g, 95 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,41-7,36 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,54-2,40 (m, 6H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H).

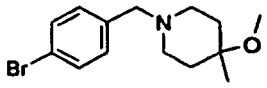
Preparación de 1-(4-Bromobencil)-3-metil-piperidin-3-ol



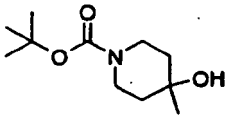
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (0,50 g, 2,0 mmol), trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) y 3-metilpiperidin-3-ol (0,46 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 88 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,49-7,43 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 3,78 (s, 2H),

3,69-3,59 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,14 (s a, 1H), 1,77-1,49 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).

Preparación de 1-(4-Bromobencil)-4-metoxi-4-metilpiperidina

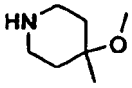


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxílico



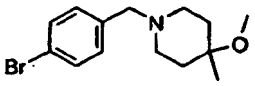
A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (2,0 g, 10,05 mmol) en éter dietílico (20 ml) de -25 ºC a -30 ºC se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico, 3,35 ml, 10,05 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, se añadió gota a gota agua (20 ml) seguido de cloruro de amonio saturado (20 ml) y la capa de éter se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter (50 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (2,09 g, 97 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 3,76-3,62 (m, 2H), 3,30-3,13 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 3H).

Etapa 2: 4-Metoxi-4-metilpiperidina



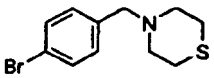
Una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,44 g, 11,66 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a 0 ºC y después se añadió éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxílico (2,09 g, 9,72 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió yoduro sódico (3,03 ml, 48,6 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a 70 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió salmuera enfriada con hielo antes de extraer la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna Biotage 50 g, acetato de etilo al 0-20 % en ciclohexano) para proporcionar un aceite incoloro (0,94 g). El aceite resultante se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho SCX-2 que se lavó con acetonitrilo y metanol y después se eluyó con amoniaco 2 N en metanol. Las fracciones de metanol básicas se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 40 %) RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 3,19 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,15 (s, 3H) más 1 intercambiable no observado.

Etapa 3: 1-(4-Bromobencil)-4-metoxi-4-metilpiperidina



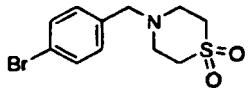
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (0,44 g, 1,74 mmol), trietilamina (0,37 ml, 2,61 mmol) y 4-metoxi-4-metilpiperidina (0,45 g, 3,49 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,50 g, 96 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,45-7,39 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,13 (s, 3H).

Preparación de 4-(4-Bromobencil)-tiomorfolina



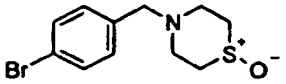
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (1,0 g, 4,0 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) y tiomorfolina (0,82 ml, 8,0 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,13 g, rendimiento cuantitativo). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,46-7,40 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 6H), 2,62-2,57 (m, 1H).

Preparación de 1,1-dióxido de 4-(4-bromobencil)-tiomorfolina



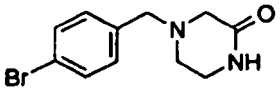
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (1,0 g, 4,0 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (1,09 g, 8,0 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,90 g, 74 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,50-7,44 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,09-3,02 (m, 4H), 3,00-2,94 (m, 4H).

Preparación de 1-óxido de 4-(4-bromobencil)-tiomorfolina



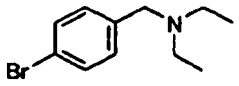
Una mezcla de 4-(4-bromobencil)-tiomorfolina (0,20 g, 0,735 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (0,13 g, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna Biotage de 50 g, (metanol al 10 % en DCM) al 0-75 %) para proporcionar el compuesto del título (0,125 g, 59 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 7,55-7,49 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,92-2,80 (m, 4H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 2H). LCMS (Método G): T_R = 2,66 min, $M+H^+$ = 289.

Preparación de 4-(4-Bromobencil)-piperazin-2-ona



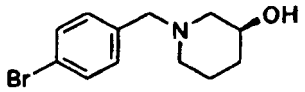
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (1,0 g, 4,0 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) y piperazin-2-ona (0,81 g, 8,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 93 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,49-7,43 (m, 2 H); 7,24-7,16 (m, 2 H); 6,20 (s, 1 H); 3,53 (s, 2 H); 3,38-3,32 (m, 2 H); 3,15 (s, 2 H); 2,66-2,59 (m, 2 H). LCMS (Método G): T_R = 2,54 min, $M-H^+$ = 268.

Preparación de (4-Bromobencil)-dietilamina



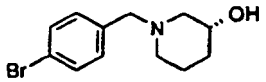
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (1,0 g, 4,0 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) y dietilamina (0,84 ml, 8,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 88 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,50 (c, J = 7,1 Hz, 4H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 6H). LCMS (Método G): T_R = 1,98 min, $M-H^+$ = 242.

Preparación de (S)-1-(4-Bromobencil)-piperidin-3-ol



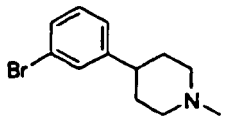
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (1,0 g, 4,0 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) y (S)-3-metilpiperidin-3-ol (1,11 g, 8,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna Biotage de 50 g, acetato de etilo al 50-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 74 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,46-7,40 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 3H) más 1 intercambiable no observado. LCMS (Método G): T_R = 1,42 min, M+H$^+$ = 270.

Preparación de (R)-1-(4-Bromobencil-piperidin-3-ol



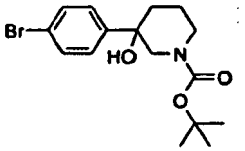
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (1,0 g, 4,0 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) y (R)-3-metilpiperidin-3-ol (1,11 g, 8,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna Biotage de 50 g, acetato de etilo al 50-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 69 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,46-7,40 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2,H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 1H) 1,67-1,45 (m, 3H) más 1 intercambiable no observado. LCMS (Método G): T_R = 2,00 min, M+H$^+$ = 270.

Preparación de 4-(3-Bromofenil)-1-metil-piperidina



Una mezcla de 4-(3-bromofenil)-1-N-Boc piperidina (430 mg, 1,26 mmol), ácido fórmico (5 ml) y formaldehído (0,5 ml) se calentó con irradiación en microondas a 150 ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se cargó sobre un cartucho SCX-2 de 70 g que se lavó con metanol (200 ml) y después se eluyó con amoniaco 2 N en metanol (200 ml). La concentración de las fracciones básicas combinadas al vacío proporcionó el compuesto del título (318 mg, 99 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,38-7,36 (m, 1H); 7,35-7,29 (m, 1H); 7,17-7,14 (m, 2H); 3,03-2,92 (m, 2H); 2,52-2,37 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,10-1,99 (m, 2H); 1,87-1,69 (m, 4H).

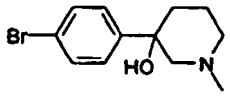
Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(4-Bromofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxílico



Se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 8,2 ml, 20,5 mmol) durante 10 min a una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (5,79 g, 20,5 mmol) en THF (100 ml) a -78 ºC. Después de 15 min, se añadió una solución de 1-boc-3-piperidona (3,71 g, 18,6 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a -78 ºC durante 1 h, después se calentó a 0 ºC y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (3,69 g, 56 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):

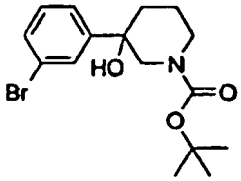
7,52-7,46 (m, 2H); 7,42-7,36 (m, 2H); 4,16-3,87 (m, 2H); 3,13 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 2,92-2,77 (m, 1H); 2,03-1,53 (m, 4H); 1,47 (s, 9H).

Preparación de 3-(4-Bromo-fenil-1-metil-piperidin-3-ol



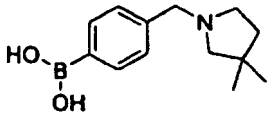
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-(4-bromo-fenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxílico (1,39 g, 3,9 mmol), ácido fórmico (18,4 ml) y formaldehído (1,6 ml) se calentó con irradiación en microondas a 150 ºC durante 5 minutos. La mezcla de reacción enfriada se cargó sobre un cartucho SCX-2 de 70 g que se lavó con metanol (200 ml) y después se eluyó con amoniaco 2 N en metanol (200 ml). La concentración de las fracciones básicas combinadas al vacío proporcionó el compuesto del título (978 mg, 93 %) en forma de un aceite de color pardo. LCMS (Método B): T_R = 1,84 min, $M+H^+$ = 270.

Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(3-Bromofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxílico



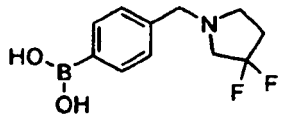
Se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 7,6 ml, 19,0 mmol) durante 10 min a una solución de 1-bromo-3-yodobenceno (5,37 g, 19,0 mmol) en THF (100 ml) a -78 ºC. Después de 15 min, se añadió una solución de 1-boc-3-piperidona (3,44 g, 17,3 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a -78 ºC durante 1 h, después se calentó a 0 ºC y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (1,99 g, 33 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,70-7,67 (m, 1H); 7,46-7,40 (m, 2H); 7,24-7,20 (m, 1H); 4,15-3,88 (m, 2H); 3,21-3,08 (m, 1H); 2,93-2,79 (m, 1H); 2,03-1,82 (m, 2H); 1,75-1,51 (m, 2H); 1,48 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 3,88 min, M-[Boc-18]+ 238.

Preparación de ácido 4-[(3,3-Dimetilpirrolidina)-metil]fenil borónico



Una mezcla de ácido 4-(bromometil)benceno borónico (565 mg, 2,63 mmol), 3,3-dimetilpirrolidina (390 mg, 3,94 mmol), carbonato potásico (1,09 g, 7,88 mmol) y yoduro sódico (20 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método B): T_R = 1,69 min, $M+H^+$ = 234

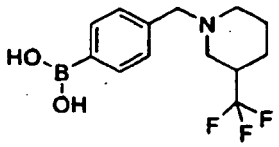
Preparación de ácido 4-[(3,3-difluoropirrolidina)-metil]fenil borónico



Una mezcla de ácido 4-(bromometil)benceno borónico (517 mg, 2,40 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (415 mg, 2,89 mmol), carbonato potásico (1,33 g, 9,62 mmol) y yoduro sódico (18 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo), que se usó sin

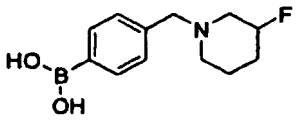
purificación adicional. RMN ^{1}H (MeOD, 300 MHz): 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 3,58 (s, 2H); 2,89-2,70 (m, 4H); 2,32-2,14 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 1,46 min, M+H$^+$ = 242.

Preparación de ácido 4-[(3-trifluorometilpiperidina)-metil]fenil borónico



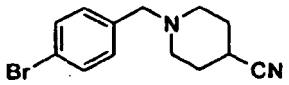
Una mezcla de ácido 4-(bromometil)benceno borónico (473 mg, 2,20 mmol), 3-trifluorometilpiperidina (403 mg, 2,63 mmol) y carbonato potásico (910 mg, 6,60 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo resultante se suspendió en MeOH y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (MeOD, 300 MHz): 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 3,56-3,43 (m, 2H); 3,10-3,01 (m, 1H); 2,98-2,88 (m, 1H); 2,46-2,24 (m, 1H); 2,00-1,85 (m, 3H); 1,81-1,70 (m, 1H); 1,67-1,43 (m, 1H); 1,34-1,14 (m, 1H). LCMS (Método G): T_R = 1,85 min, M+H$^+$ = 288.

Preparación de ácido 4-[(3-fluoropiperidina)-metil]fenil borónico



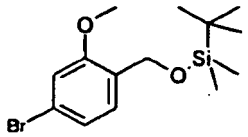
Una mezcla de ácido 4-(bromometil)benceno borónico (419 mg, 1,95 mmol), 3-fluoropiperidina (326 mg, 2,34 mmol) y carbonato potásico (1,08 g, 7,71 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo resultante se suspendió en MeOH y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (MeOD, 300 MHz): 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 4,72-4,44 (m, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,77-2,60 (m, 1H); 2,54-2,27 (m, 3H); 1,90-1,73 (m, 2H); 1,67-1,44 (m, 2H). LCMS (Método G): T_R = 1,35 min, M+H$^+$ = 238.

Preparación de 1-(4-Bromobencil)-piperidina-4-carbonitrilo



Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (1,0 g, 4,0 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) y piperidina-4-carbonitrilo (880 mg, 8,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y diclorometano (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna Biotage de 50 g, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,10 g, 99 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,46-7,41 (m, 2H); 7,21-7,15 (m, 2H); 3,44 (s, 2H); 2,70-2,57 (m, 3H); 2,38-2,22 (m, 2H); 1,99-1,74 (m, 4H). LCMS (Método B): T_R = 1,82 min, M+H$^+$ = 280.

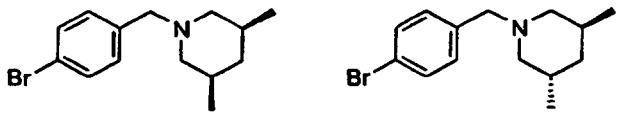
Preparación de (4-Bromo-2-metoxi-benciloxi)-*terc*-butildimetilsilano



Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,04 g, 6,9 mmol) a una mezcla de (4-bromo-2-metoxifenil)metanol (1,0 g, 4,6 mol) e imidazol (470 mg, 7,0 mmol) en DMF (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. La mezcla se concentró a aproximadamente un tercio del volumen original, después se diluyó con agua y se

extrajo con éter dietílico (x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, columna de 50 g, Si-SPE, éter dietílico al 5 % en pentano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,51 g, 98 %).RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,34 (dt, J = 8,1, 1,05 Hz, 1H); 7,11 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 4,69 (d, J = 1,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 0,97-0,94 (m, 9H); 0,13-0,08 (m, 6H).

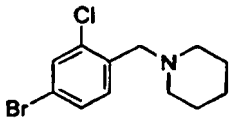
Preparación de *cis*-1-(4-Bromobencil)-3,5-dimetilpiperidina y *trans*-1-(4-Bromobencil)-3,5-dimetilpiperidina



Una suspensión de bromuro de 4-bromobencilo (4,0 g, 16,0 mmol), *cis, trans*-(3,5-dimetilpiperidina) (1,81 g, 16,0 mmol) y carbonato potásico (2,65 g, 19,2 mmol) en THF (160 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 de 50 g que se lavó con metanol y después se eluyó con amoniaco 2 N en metanol. La concentración de las fracciones básicas combinadas al vacío seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo resultante (sílice, columna de 330 g, ISCO, acetato de etilo al 0-25 % en pentano) proporcionó *cis*-1-(4-bromobencil)-3,5-dimetilpiperidina (1,60 g, 35 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,47-7,39 (m, 2H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 3,42 (s, 2H); 2,82-2,71 (m, 2H); 1,76-1,61 (m, 4H); 1,51-1,37 (m, 2H); 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

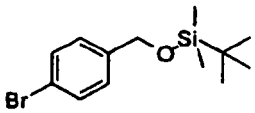
La elución adicional produjo *trans*-1-(4-bromobencil)-3,5-dimetilpiperidina (956 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 3,46-3,26 (m, 2H); 2,40-2,28 (m, 2H); 2,08-1,96 (m, 2H); 1,95-1,80 (m, 2H); 1,32-1,23 (m, 2H); 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Preparación de 1-(4-Bromo-2-cloro-bencil)-piperidina



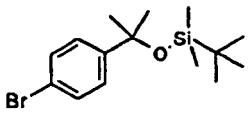
A una solución agitada previamente de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (1,01 g, 4,6 mmol) y piperidina (500 µl, 5,0 mmol) en DCM (20 ml) a 0 ºC se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,46 g, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con carbonato sódico acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 de 20 g que se lavó con metanol y después con amoniaco 2 N en metanol. La concentración de las fracciones básicas combinadas al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,15 g, 87 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,50-7,48 (m, 1H); 7,40-7,33 (m, 2H); 3,50 (s, 2H); 2,46-2,38 (m, 4H); 1,62-1,53 (m, 4H); 1,49-1,40 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,03 min, $M+H^+$ = 288.

Preparación de (4-Bromobenciloxi)-*terc*-butildimetilsilano



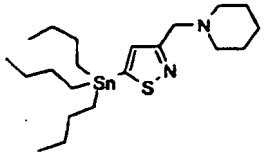
Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,42 g, 16 mmol) a una mezcla de (4-bromofenil)metanol (2,0 g, 107 mmol) e imidazol (1,09 g, 16 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se concentró a un tercio del volumen original, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, columna de 50 g, Si-SPE, éter dietílico al 0-5 % en pentano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,21 g, 100 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,45-7,42 (m, 2H); 7,21-7,17 (m, 2H); 4,68 (s, 2H); 0,93 (s, 9H); 0,09 (s, 6H).

Preparación de [1-(4-Bromofenil)-1-metiletoxi]-*terc*-butildimetilsilano

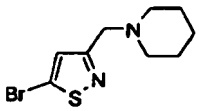


Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,10 g, 14 mmol) a una mezcla de 2-(4-bromofenil)-propan-2-ol (2,0 g, 9,3 mmol) e imidazol (0,95 g 14 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 24 h. La mezcla se concentró a un tercio del volumen original, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, columna de 50 g, Si-SPE, éter dietílico al 0-5 % en pentano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,39 g, 46 %). RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz): 7,46-7,37 (m, 4H); 1,56 (s, 6H); 0,95-0,91 (m, 9H); 0,06 (s, 6H).

Preparación de 1-(5-Tributilestannanilisotiazol-3-ilmetil)-piperidina

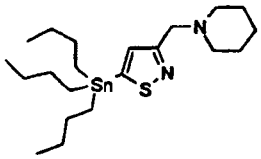


Etapa 1: 1-(5-Bromoisotiazol-3-ilmetil)-piperidina



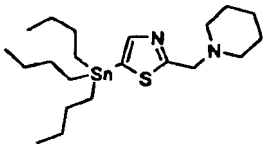
Se agitaron 5-bromo-3-bromometilisotiazol (1,92 g, 7,5 mmol), trietilamina (1,57 ml, 11,2 mmol) y piperidina (1,5 ml, 15,0 mmol) en DCM (10 ml) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,49 g, 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,25 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,46-2,33 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 2H).

Etapa 2: 1-(5-Tributilestannanilisotiazol-3-ilmetil)-piperidina



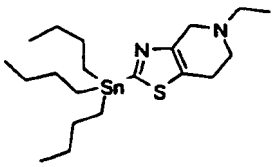
A una solución fría (-78 ºC) de nBuLi (2,5 M en hexanos, 0,88 ml, 0,35 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió diisopropilamina (0,32 ml, 2,2 mmol). La solución se dejó calentar a -20 ºC durante 30 minutos y después se enfrió a -78 ºC antes de la adición de una solución de (1-(5-bromoisotiazol-3-ilmetil)-piperidina (600 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (5 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetona al 0-40 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (110 mg, 73 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,23 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,49-2,36 (m, 4H), 1,69-1,50 (m, 10H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,39-1,19 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 6H), 0,95-0,86 (m, 9H).

Preparación de 1-(5-Tributilestannaniltiazol-2-ilmetil)-piperidina



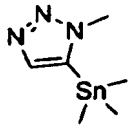
A una solución fría (-78 ºC) de 1-tiazol-2-ilmetilpiperidina (2,73 g, 15,0 mmol) THF anhidro (100 ml) se le añadió *n*-butil litio (8,95 ml, 16,5 mmol). Después de 30 minutos, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de tributilestaño (4,93 ml, 18,2 mmol) en THF anhidro (40 ml). Después de 10 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con *terc*-butilmetil éter (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite incoloro que después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-40 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,1 g, 72 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H), 1,69-1,49 (m, 10H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 6H), 1,15-1,08 (m, 6H), 0,95-0,85 (m, 9H).

Preparación de 5-Etil-2-tributilestannanil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5c]piridina



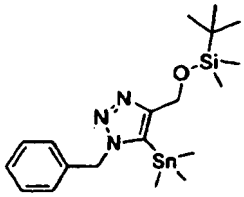
A una solución fría (-78 ºC) de 5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo-[4,5-c]piridina (262 g, 1,56 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 0,68 ml, 1,72 mmol). Después de 30 minutos, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de tributilestaño cloruro (0,51 ml, 1,87 mmol) en THF anhidro (5 ml). Después de 10 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite incoloro (450 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 3,78 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,62-1,49 (m, 6H), 1,36-1,12 (m, 12H), 0,94-0,82 (m, 12H).

Preparación de 1-Metil-5-(trimetilestannil)-1H-1,2,3-triazol

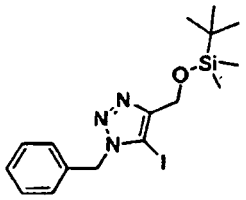


A una solución agitada de 1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,5 g, 6,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota *n*-butil litio (solución 2,5 M en hexanos, 2,6 ml, 6,6 mmol) durante diez minutos. Tras la adición completa, la reacción se dejó calentar a -30 ºC y se agitó durante 2 h. Se añadió gota a gota una solución de clorotrimetilestannano (1,3 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) durante 10 minutos y después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y después se diluyó con agua (20 ml). El disolvente se evaporó al vacío y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (1,4 g, 90 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6,400 MHz): 7,61 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 0,40 (s, 9H).

Preparación de 1-Bencil-4-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-5-(trimetilestannil)-1H-1,2,3-triazol

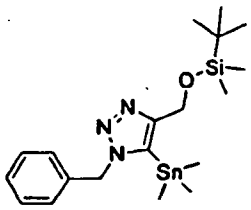


Etapa 1: 1-Bencil-4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol



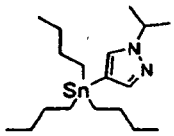
Una mezcla de *terc*-butildimetil(prop-2-iniloxi)silano (1,2 ml, 5,9 mmol), (azidometil)benceno (0,81 ml, 6,5 mmol), *N*-bromosuccinimida (1,25 g, 7,0 mmol), yoduro de cobre (I) (1,23 g, 6,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,9 mmol) en tetrahidrofurano (48 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua (50 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-25 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (970 mg, 40 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 7,34 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 2: 1-Bencil-4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-(trimetilestannil)-1H-1,2,3-triazol



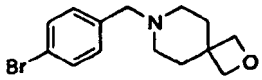
Una mezcla desgasificada de 1-bencil-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol (450 mg, 1,0 mmol), dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (37 mg, 0,05 mmol), hexametilditina (0,65 ml, 3,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se calentó a 105 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-25 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (270 mg, 55 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz,): 7,31 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,20 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Preparación de 1-Isopropil-4-tributilestannanil-1H-pirazol



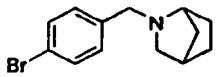
Se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 1,38 ml, 3,45 mmol) durante 15 min a una solución de 4-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol (500 mg, 2,65 mmol) en éter dietílico (10 ml) a -78 ºC. Después de 30 min, se añadió una solución de cloruro de tri-*n*-butilestannano (920 µl, 3,45 mmol) en éter dietílico (1 ml), la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a -78 ºC durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (40 ml) y se lavó con agua (20 ml) y después con salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un aceite incoloro (98 mg, 94 %) que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,46-7,42 (m, 1 H); 7,28 (t, J = 4,2 Hz, 1 H); 4,59-4,43 (m, 1 H); 1,58-1,42 (m, 12 H); 1,39-1,24 (m, 6 H); 1,02-0,77 (m, 15 H).

Preparación de 7-(4-Bromobencil)-2-oxa-7-aza-espiro[3,5]nonano



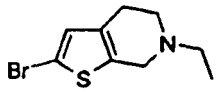
Una mezcla de bromuro de 4-bromobencilo (0,26 g, 1,04 mmol), trietilamina (0,21 ml, 2,07 mmol) y 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonano (0,50 g, 2,07 mmol) en THF (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 (10 g) y se eluyó con amoniaco 2 N en MeOH para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 97 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,47-7,41 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,40 (s, 4H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,38-2,28 (s, 2H), 1,92-1,86 (s, 4H). LCMS (Método B): T_R = 1,89 min, M+H$^+$ = 296/298.

Preparación de 2-(4-Bromobencil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano

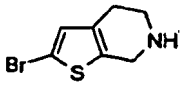


Una solución agitada de bromuro de 4-bromobencilo (66 mg, 0,26 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1,56 mmol) y 2-azabiciclo[2.2.1]heptano (71 mg, 0,52 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (70 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método B): T_R = 2,04 min, M+H$^+$ = 266/268.

Preparación de 2-Bromo-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3 c]piridina

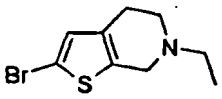


Etapa 1: Bromhidrato de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina



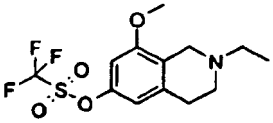
Se añadió una solución de bromo (139 mg, 0,87 mmol) en ácido acético (0,5 ml) a una solución de clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (150 mg, 0,85 mmol) en ácido acético (3 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (230 mg, 90 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,19 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 1,65 min, M+H$^+$ = 218/220.

Etapa 2: 2-Bromo-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina

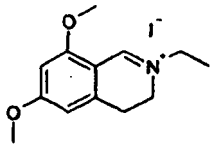


Se añadió borohidruro sódico (146 mg, 3,85 mmol) a una suspensión enfriada (0 ºC) de bromhidrato de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (230 mg, 0,77 mmol) en ácido acético (1,5 ml) y tetrahidrofurano (2,8 ml). Tras la adición completa, la mezcla se calentó a 60 ºC durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 10 mediante la adición de una solución 3 N de hidróxido sódico y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (181 mg, 96 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 6,93 (s, 1H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,66-2,46 (m, 6H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método B): T_R = 1,79 min, M+H$^+$ = 246/248.

Preparación de 2-etil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

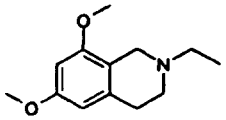


Etapa 1: Yoduro de 2-etil-6,8-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio



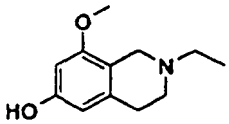
Se añadió yoduro de etilo (0,6 ml, 7,32 mmol) a una solución de 6,8-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (700 mg, 3,66 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la mezcla se dejó en agitación en la oscuridad durante 20 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (750 mg, 95 %). RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz): 8,96 (s, 1H), 6,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 7H), 3,18 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,03 (s, 5H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-Etil-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



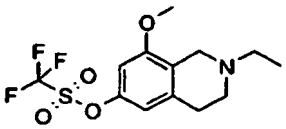
Se añadió borohidruro sódico (260 mg, 6,86 mmol) a una solución enfriada (0 ºC) de yoduro de 2-etil-6,8-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio (1,19 g, 3,43 mmol) en metanol (15 ml). Tras la adición completa, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo resultante se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (741 mg, 98 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 6,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,60 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método B): T_R = 1,62 min, M+H$^+$ = 222.

Etapa 3: 2-Etil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol



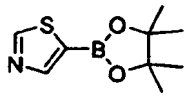
Una mezcla de 2-etil-6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (280 mg, 1,27 mmol) en ácido bromhídrico acuoso al 48 % (3 ml) se calentó a 65 ºC durante 24 h. La mezcla se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, (amoniaco 2 N en MeOH) al 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (153 mg, 58 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 6,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 6H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método B): T_R = 1,58 min, M+H$^+$ = 208.

Etapa 4: 2-etil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



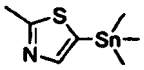
Se añadió gota a gota anhídrido tríflico (0,54 ml, 3,2 mmol) durante 15 minutos a una suspensión de 2-etil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol (328 mg, 1,6 mmol) en piridina (0,52 ml, 6,4 mmol) y DCM (15 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (60 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en pentano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (341 mg, 63 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 6,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,36-3,10 (s, 4H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método B): T_R = 2,39 min, M+H$^+$ = 340.

Preparación de 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol



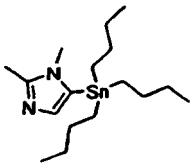
Una mezcla de 5-bromotiazol (0,54 ml, 6,1 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1,56 g, 6,1 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (250 mg, 0,3 mmol) y acetato potásico (1,8 g, 18,3 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 100 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida a través de un lecho fino de sílice eluyendo con DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional.

Preparación de 2-Metil-5-(trimetilestannil)tiazol



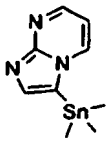
A una solución enfriada (-78 ºC) de 2-metiltiazol (1,0 g, 10 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota *n*-butil litio (solución 2,5 M en hexanos, 5,2 ml, 13 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se dejó calentar a 0 ºC y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -78 ºC y se añadió gota a gota una solución de clorotrimetilestannano (1,8 g, 9,0 mmol) en éter dietílico anhidro (10 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

Preparación de 1,2-Dimetil-5-(tributilestannil)-1H-imidazol



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 5-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol y tributilcloroestannano.

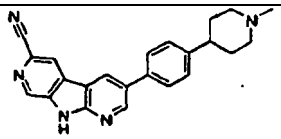
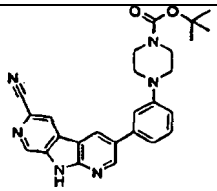
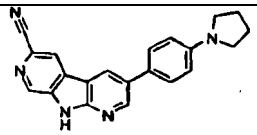
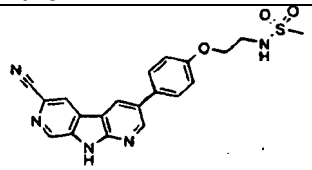
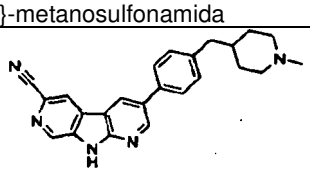
Preparación de 3-(Trimetilestannil)imidazo[1,2-a]pirimidina

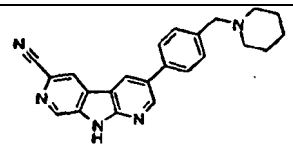
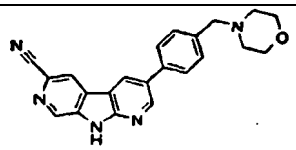
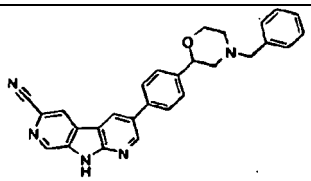
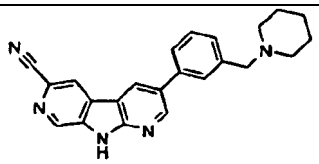
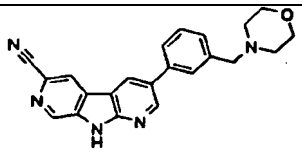
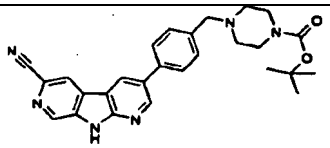


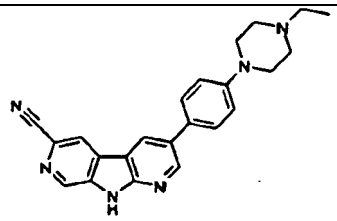
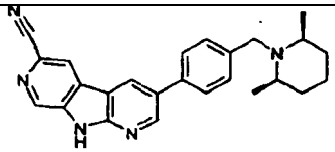
A una solución enfriada (-78 ºC) de 3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidina (1,0 g, 5,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 2,8 ml, 5,6 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 2 h y después se añadió gota a gota una solución de clorotrimetilestannano (1,1 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional.

Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 1 se fabricaron a través de los procedimientos que se han descrito anteriormente usando los materiales de partida, reactivos apropiados y las condiciones de Suzuki generales.

TABLA 1

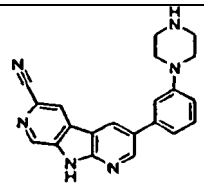
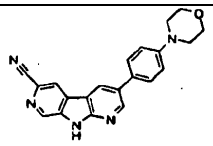
Ejemplo	Estructura/Nombre	Método de preparación general de ácido borónico/éster	Método de acoplamiento	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^{1}H (ppm)
1	 3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	A	E^2	5,8, 368, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,87 (s a, 1H), 9,05-9,02 (m, 2H), 8,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H).
2	 éster terc-butílico del ácido 4-[3-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-fenil]-piperazin-1-carboxílico	A	A	G	11,6, 455, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,02-8,95 (m, 3H), 8,85 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).
3	 3-(4-Pirrolidin-1-il-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	A	ninguno	11,7, 340, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,78 (s a, 1H), 9,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,95-8,91 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,33-3,25 (m, 4H), 2,01-1,95 (m, 4H).
4	 N-{2-[4-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-fenoxi]-etil}-metanosulfonamida	A	A	B	8,4, 408, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,85 (s, 1H), 9,05-9,00 (m, 2H), 8,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94-8,91 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,98 (s, 3H).
5	 3-[4-(1-Metil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	A	E^3	6,24, 382, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,80 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,30-1,10 (m, 2H).

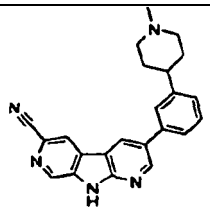
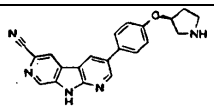
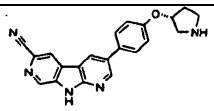
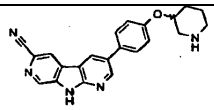
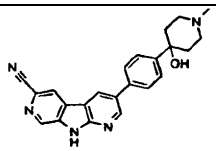
6	 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	A	B	5,83, 368, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,09-9,01 (m, 3H), 8,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,41 (m, 2H).
7	 3-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	A	H^1	5,43, 370, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,09-9,01 (m, 3H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,40 (m, 4H).
8	 3-[4-(4-Bencil-morfolin-2-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	A	A^3	6,77, 446, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,90 (s a, 1H), 9,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,29-7,24 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,72 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,20 (td, J = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H).
9	 3-(3-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	A	B^1	5,94, 368, A	($CDCl_3$, 300 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H) 7,66 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).
10	 3-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	A	B^1	5,59, 370, A	($CDCl_3$, 300 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,52 (t a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,54 (m, 4H).
11	 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-bencil)-piperazin-1-carboxílico	A	A	B^1	6,75, 469, A	($CDCl_3$, 300 MHz): 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 7,65 (d a, J = 7,9 Hz, 2H); 7,50 (d a, J = 7,9 Hz, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,55-3,44 (m, 4H); 2,47 (m, 4H); 1,46 (s, 9H)

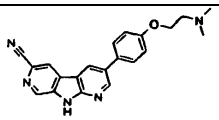
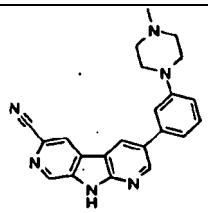
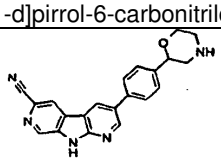
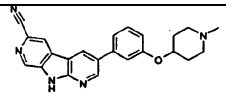
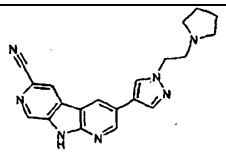
12	 3-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	A	B[1]	5,83, 383, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,76 (s, 1H); 9,00-8,86 (m, 4H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 3,18 (m, 4H); 2,48 (m, 4H); 2,34 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
13	 3-[4-((2S,6R)-2,6-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	A	B	6,26, 396, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,55-2,42 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 3H), 1,37-1,20 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

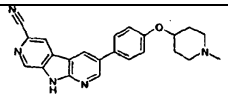
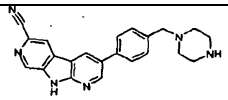
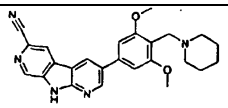
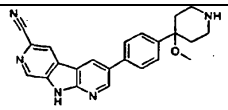
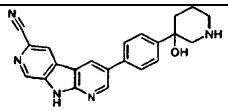
Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 2 se prepararon a través de los procedimientos que se han descrito anteriormente usando los materiales de partida apropiados, reactivos y condiciones de Suzuki generales.

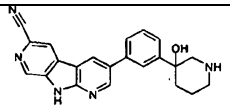
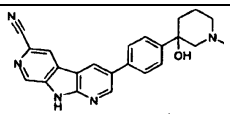
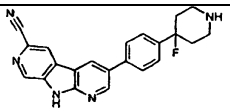
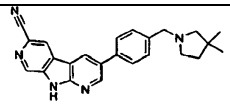
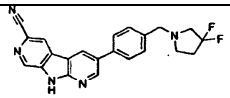
Tabla 2

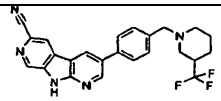
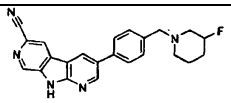
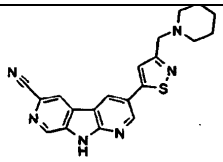
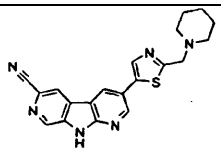
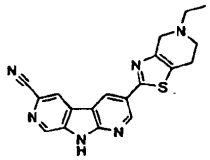
Ejemplo	Estructura/Nombre	Método de preparación general de ácido borónico/éster	Método de acoplamiento	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^{1}H (ppm)
14	 3-(3-Piperazin-1-il-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	Del Ejemplo 1	N/A	A	G[1]	5,81, 355, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,99 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 9,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,06-9,01 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,26 (s, 4H).
15	 3-(4-Morfolin-4-il-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	NA	D	A	G[1]	9,1, 356, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,88 (s, 1H), 9,04-9,02 (m, 2H), 8,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,24 (t, J = 4,6 Hz, 4H).

16	 3-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	A	F	6,1, 368, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,13-2,04 (m, 4H).
17	 3-[4-((S)-Pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	D	B	C, E	5,64, 356, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,99-8,93 (m, 2H), 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,92-4,85 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,94-2,71 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H).
18	 3-[4-((R)-Pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	D	B	C, E	5,64, 356, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H).
19	 3-[4-(Piperidin-3-iloxi)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	D	B	C, E	5,85, 370, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,37-4,29 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 2H).
20	 3-[4-(4-Hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	A	A	5,3, 384, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,80 (s a, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H),9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H),8,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,99 (s, 1H), 2,71 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,67 (d, J = 13,0 Hz, 2H).

21	 3-(4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	NA	D	A	A	5,6, 358, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,75 (s a, 1H), 9,05-9,02 (m, 2H), 8,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H).
22	 3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	A	A	B	5,86, 368, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,09-8,98 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 4H), 2,50 (s, 4H), 2,25 (s, 3H).
23	 3-(4-Morfolin-2-il-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	Del Ejemplo 8	NA	C	C^2	5,57, 356, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,47 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (dt, J = 10,9, 2,2 Hz, 1H), 3,58-3,69 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 12,3, 2,5 Hz, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H).
24	 3-[3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	A	G, E	6,15, 384, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,90 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,63-4,43 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,30-2,13 (m, 5H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H).
25	 3-[1-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	D	A	E, K	5,07, 358, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,88 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,70 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H).

26	 3-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	A	G, E	6,05, 384, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,82 (s, 1H), 9,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,49-4,42 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 5H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H).
27	 3-(4-Piperazin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	A	B	B^1, $F^{1,2,5}$	4,92, 369, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,54 (s a, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,83 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,69 (t, J = 5,1 Hz, 4H).
28	 3-(3,5-Dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	NA	A	A	E	6,42, 428, A	(DMSO-D5, 300 MHz): 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 2,41-2,36 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 4H), 1,29-1,38 (m, 2H).
29	 3-[4-(4-Metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	B	D	5,99, 384, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,07-9,05 (m, 2H), 8,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H).
30	 3-[4-(3-Hidroxi-piperidin-3-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	B	D	5,51, 370, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H).

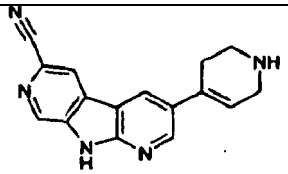
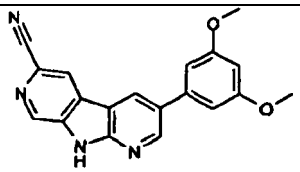
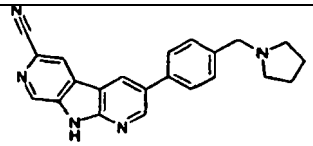
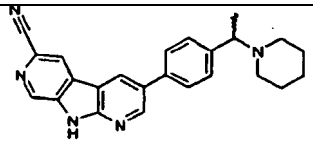
31	 3-[3-(3-Hidroxi-piperidin-3-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	B	D	5,77, 370, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,07 (td, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H).
32	 3-[4-(3-Hidroxi-1-metil-piperidin-3-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	B	B	5,58, 384, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,20-1,99 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H).
33	 3-[4-(4-Fluoro-piperidin-4-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	B	B	6,15, 372, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,14-2,95 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H).
34	 3-[4-(3,3-Dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	A	-	B	6,32, 382, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s a, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,07 (s, 6H).
35	 3-[4-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	D	-	B, S	6,44, 390, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,99 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,91 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,34-2,21 (m, 2H).

36	 3-[4-(3-Trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C*	D	-	B[8]	6,67, 436, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H).
37	 3-[4-(3-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C*	D	-	B	5,76, 386, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,74-4,57 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,91-1,65 (m, 2H), 1,62-1,41 (m, 2H).
38	 3-(3-Piperidin-1-ilmetil-isotiazol-5-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo monoformiato		Stille B	-	D	5,70, 375, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,99-2,86 (m, 4H), 1,85-1,74 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 2H).
39	 3-(2-Piperidin-1-ilmetil-tiazol-5-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo		Stille B	-	[5]	5,55, 375, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,06-9,02 (m, 3H), 8,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,56-2,49 (m, 4H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 2H).
40	 3-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo		Stille B	-	B[4]	5,62, 360, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,90 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,77-2,65 (m, 4H), 2,57 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

*no se usó yoduro sódico en esta reacción

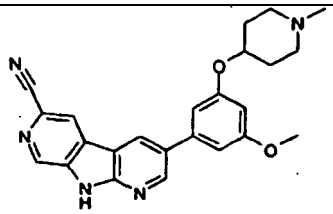
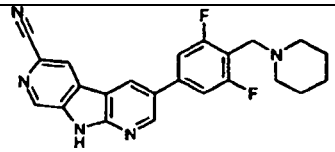
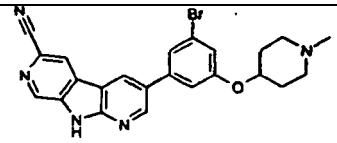
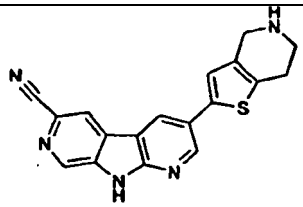
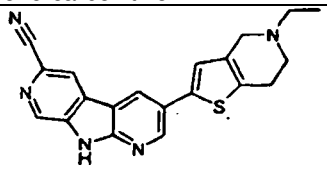
Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 3 se prepararon a través de los procedimientos de Suzuki generales que se han descrito anteriormente, empleando ácidos borónicos disponibles en el mercado.

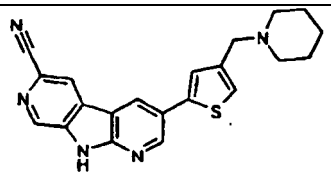
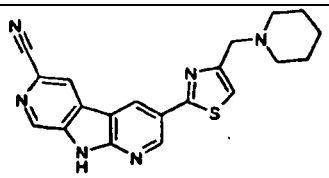
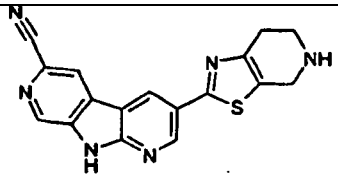
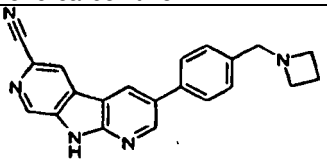
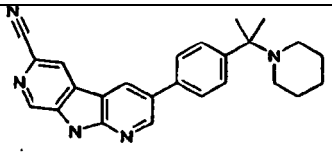
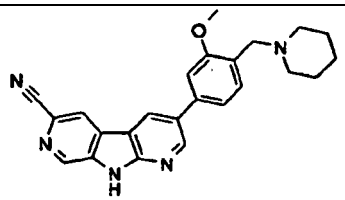
Tabla 3

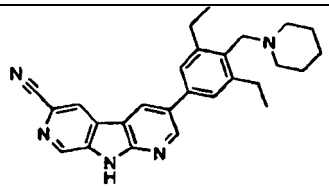
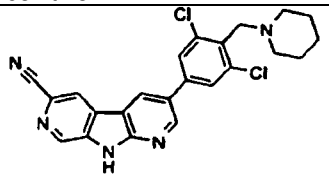
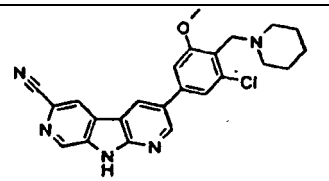
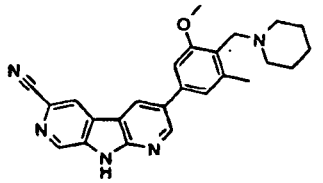
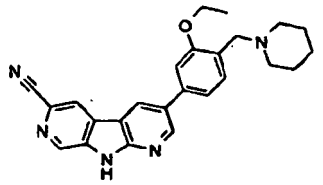
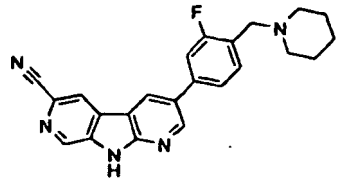
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de acoplamiento	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
41	 3-(1,2,3,6-Tetrahidro-piridin-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	E	A	E, H	4,38, 276, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,42-3,35 (s, 2H), 2,89-2,81 (s, 2H).
42	 3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	A	G^2, J	10,0, 331, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05-9,03 (m, 2H), 8,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,57 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 6H).
43	 3-[4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	NA	B	5,69, 354, A	(CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 4H).
44	 3-[4-(1-Piperidin-1-il-etil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	NA	B	2,28, 382, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 9,02 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,91 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,67 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 2,68-2,50 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 4H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50-1,44 (m, 2H).

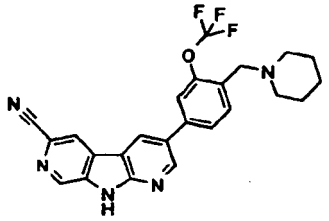
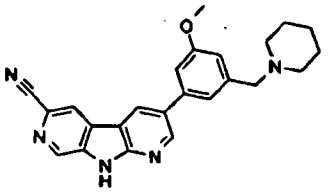
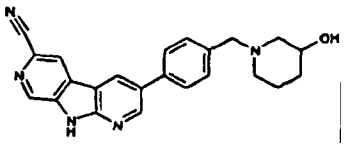
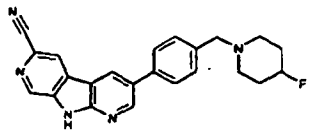
Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 4 se fabricaron a través de los procedimientos que se han descrito anteriormente usando los materiales de partida apropiados, reactivos y métodos de Suzuki generales.

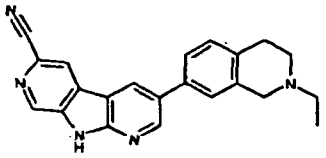
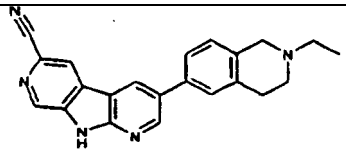
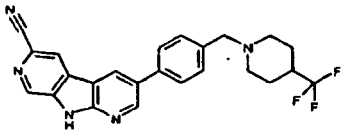
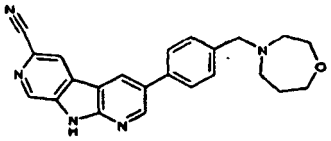
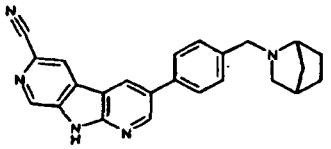
Tabla 4

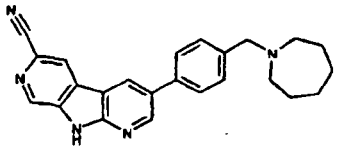
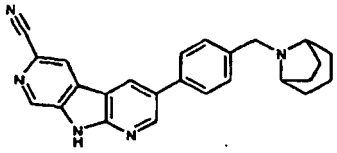
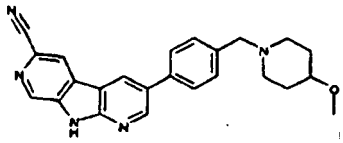
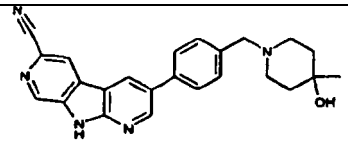
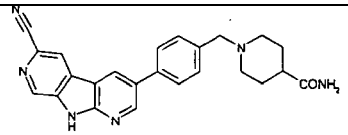
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de acoplamiento	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
45	 3-[3-Metoxi-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b; 4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	A	E[5]	6,4, 414, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,85 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04-9,02 (m, 2H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 9,8, 1,8 Hz, 2H), 6,57 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 5H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H).
46	 3-(3,5-Difluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	B	5,87, 404, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,43-2,37 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 4H), 1,39-1,32 (m, 2H).
47	 3-[3-Bromo-5-(1-metil-piperidin-4-iloxi-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	A	G[3], E	7,1, 462, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,85 (s, 1H), 9,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,06-9,04 (m, 2H), 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,6, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,1, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,2, 1,7 Hz, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 5H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H).
48	 3-(4,5,6,7-Tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	A	H, B	5,33, 332, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,44 (s a, 1H), 9,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,94-8,93 (m, 2H), 8,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H).
49	 3-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	A	H, B	2,17, 360, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,51 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,40-3,14 (m, 5H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

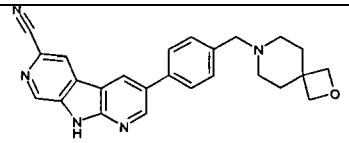
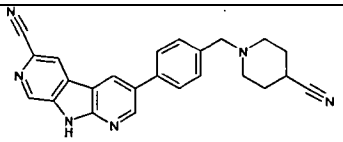
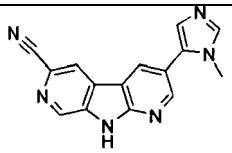
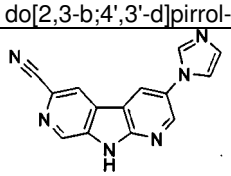
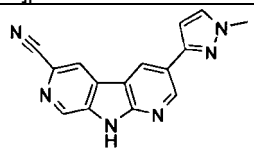
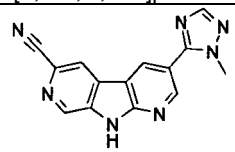
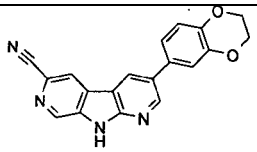
50	 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	$J^{3,5}$	5,8, 374, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,90 (s a, 1H), 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,40-2,33 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 4H), 1,42-1,37 (m, 2H).
51	 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-tiazol-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	E	5,45, 375, A	($CDCl_3$, 300 MHz): 9,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,63-2,55 (m, 4H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,54-1,46 (m, 2H).
52	 3-(4,5,6,7-Tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	E	4,66, 333, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,29 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H).
53	 3-(4-Azetidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,48, 340, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 2,02 (p, J = 7,0 Hz, 2H).
54	 3-[4-(1-Metil-1-piperidin-1-il-etil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	6,24, 396, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 2,02 (p, J = 7,0 Hz, 2H).
55	 3-(3-Metoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	K	D	B, G^4	6,29, 398, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,58-2,45 (s, 4H), 1,65-1,56 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 2H)

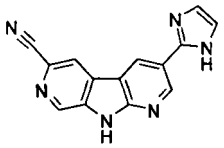
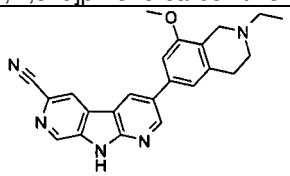
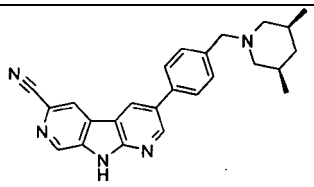
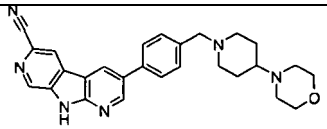
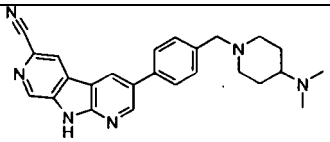
56	 3-(3,5-Dietil-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B^4	2,53, 424, B	($CDCl_3$, 300 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,89 (c, J = 7,5 Hz, 4H), 2,51-2,38 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 6H), 1,36-1,22 (m, 6H).
57	 3-(3,5-Dicloro-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	K	D	B^4	6,55, 436, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,64-2,52 (s, 4H), 1,64-1,53 (m, 4H), 1,51-1,38 (m, 2H).
58	 3-(3-Cloro-5-metoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	K	D	B^4	6,80, 432, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,70-2,55 (m, 4H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,51-1,37 (m, 2H).
59	 3-(3-Metoxi-5-metil-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	K	D	B^4	6,68, 412, A	($CDCl_3$, 300 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,82-8,80 (m, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,48-2,34 (m, 7H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 2H).
60	 3-(3-Etoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B^4	6,78, 412, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,94 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,72-1,50 (m, 4H), 1,49-1,33 (m, 5H).
61	 3-(3-Fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B^4	6,13, 386, A	(DMSO-D_6 más TFA-D, 400 MHz): 9,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 2,96-3,09 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,20-1,34 (m, 1H).

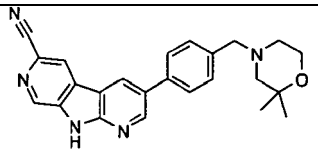
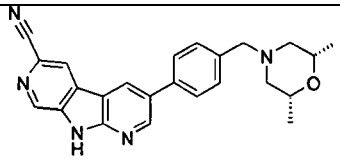
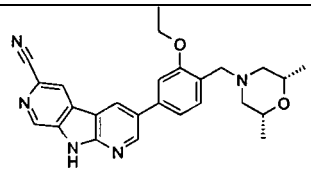
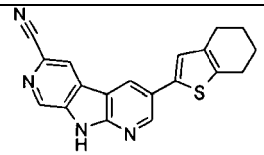
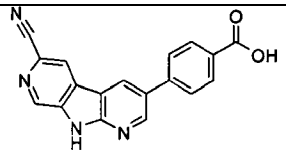
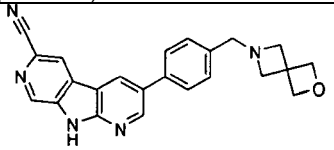
62	 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-3-trifluorometoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B^4	6,91, 452, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s a, 1H), 9,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,06-9,04 (m, 2H), 8,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,43-2,35 (m, 4H), 1,57-1,48 (m, 4H), 1,46-1,36 (m, 2H).
63	 3-(3-Metoxi-5-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B^4	6,37, 398, A	($CDCl_3$ plus DMSO-D_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,91-8,87 (m, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,53-2,39 (s, 4H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,54-1,42 (m, 2H).
64	 3-[4-(3-Hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B^4	5,39, 384, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 10,4, 3,9 Hz, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,13-1,02 (m, 1H).
65	 3-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B^4	5,95, 386, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,81-4,60 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,62-2,49 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,80-1,67 (s, 2H).

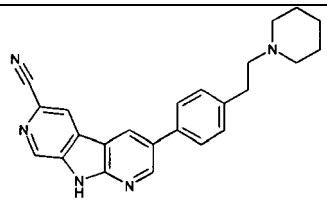
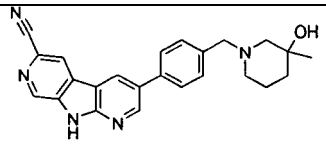
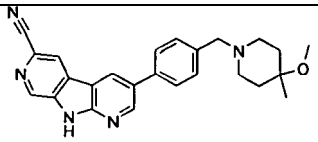
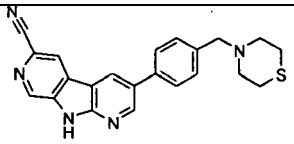
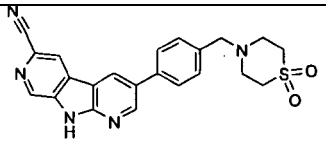
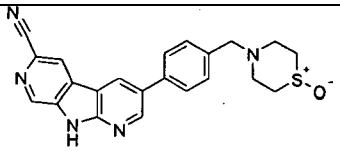
66	 3-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B^4	5,53, 354, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,86 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
67	 3-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,68, 354, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
68	 3-[4-(4-Trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	6,58, 436, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 3H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H).
69	 3-(4-[1,4]Oxazepan-4-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,68, 384, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (s, 1 H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,81-3,74 (m, 4H), 2,84-2,69 (m, 4H), 2,02-1,90 (s, 2H).
70	 3-[4-(2-Aza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	6,11, 380, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,03-9,00 (m, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 2H).

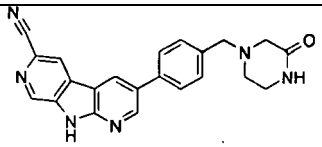
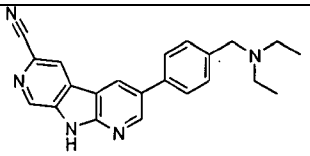
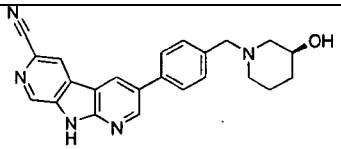
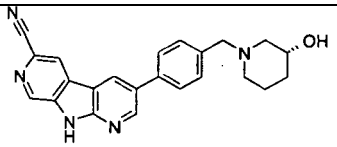
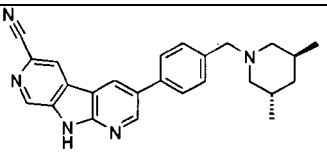
71	 3-(4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-9H-dipiridо[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	6,36, 382, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02-9,00 (m, 1H), 8,91-8,89 (m, 1H), 8,71-8,68 m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 5H), 1,74-1,62 (m, 3H).
72	 3-[4-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	6,31, 394, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 2H).
73	 3-[4-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,89, 398, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H).
74	 3-[4-(4-Hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,69, 398, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02-9,01 (m, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,26 (s, 3H).
75	 Amida del ácido 1-[4-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	G	D	B	5,58, 411, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H).

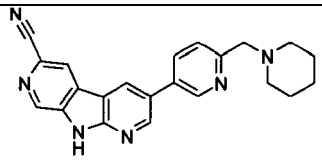
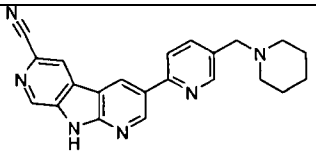
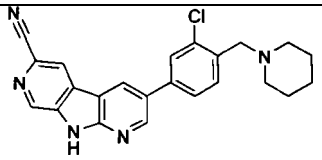
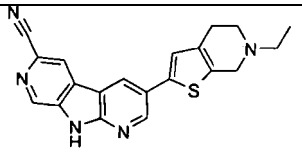
76	 3-[4-(2-Oxa-7-aza-espiro[3,5]non-7-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,77, 410, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,45 (s, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,48-2,31 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 4H).
77	 3-[4-(4-Ciano-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,86, 393, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,77-2,66 (m, 3H), 2,49-2,36 (s, 2H), 2,03-1,86 (m, 4H).
78	 3-(3-Metil-3H-imidazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	L, G	4,33, 275, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,98 (s a, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).
79	 3-Imidazol-1-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	Buchwald A	D	L^4	4,16, 261, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 13,35 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).
80	 3-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	L^4	7,44, 275, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,88 (s a, 1H), 9,14 (s, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).
81	 3-(2-Metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	L^4	6,05, 276, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 13,16 (s a, 1H), 9,24-9,19 (m, 1H), 9,13-9,06 (m, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,09 (s, 3H).
82	 3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	A^4	9,72, 329, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,86 (s a, 1H), 8,87-9,07 (m, 4H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H).

83	 3-(1H-Imidazol-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	D	L, B	4,32, 261, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,93 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 9,26 (m, 2H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (s, 1H).
84	 3-(2-Etil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	D	L, B	6,04, 384, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,70 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
85	 3-[4-((3S,5R)-3,5-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	D	L, B	6,68, 396, A	(DMSO-D_6 más TFA-D, 400 MHz): 13,00 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7, 9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,39-4,32 (m, 2H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).
86	 3-[4-(4-Morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	E^5	4,7, 453, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,97-8,96 (m, 1H), 8,65 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 3,73 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,57 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H).
87	 3-[4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	E^3	4,6, 411, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,84 (s a, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,10-2,01 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 2H).

88	 3-[4-(2,2-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G[a]	D	R, B[3]	5,95, 398, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).
89	 3-[4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G[a]	D	B[3]	5,98, 398, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
90	 3-(4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-3-etoxi-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G[a]	D	R, B	7,51, 442, F	($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 9,02 (d, J = 1, Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
91	 3-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F	D	A, H[7]	12,5, 331, A;	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,90 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 8,93 (d, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 4H).
92	 Ácido 4-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-benzoico	F[b]	D	B[9], H[9]	7,93, 315, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 13,00 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H).
93	 3-[4-(2-Oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	F[c]	D	H[3]	5,57, 382, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,90 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,63 (s, 4H), 3,56 (s, 2H).

94	 3-[4-(2-Piperidin-1-il-etil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B,[3]	6,23, 382, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,01 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,54 (s, 4H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,56-1,46 (m, 2H).
95	 (Z)-3-{5-[4-(3-Hidroxi-3-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-2-metilenoamino-acrilonitrilo	G	D	E	5,48, 416 (M + 18), A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,46-1,38 (m, 4H), 1,08 (s, 3H).
96	 3-[4-(4-Metoxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	6,27, 412 (M + 18), A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).
97	 3-(4-Tiomorfolin-4-ilmetil-fenil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,98, 386, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 3,62 (s, 2H), 2,81-2,76 (m, 4H), 2,75-2,69 (m, 4H).
98	 3-[4-(1,1-Dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	L, B[3,1]	7,43, 418, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,18-3,10 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 4H).
99	 3-[4-(1-Oxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,34, 402, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,97-2,84 (m, 4H), 2,82-2,62 (m, 4H).

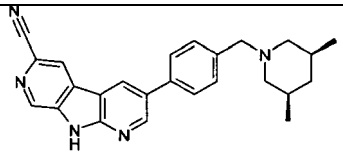
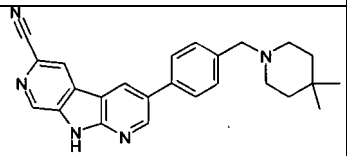
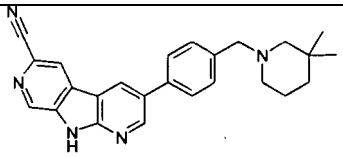
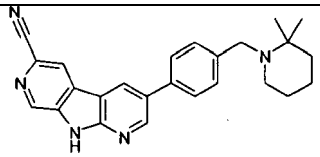
100	 3-[4-(3-Oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	5,50, 383, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H).
101	 3-(4-Dietilaminometil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B, B^3	5,90, 356, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,66-2,54 (m, 4H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
102	 3-[4-((S)-3-Hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B, B^3	5,45, 384, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02-9,00 (m, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 1H), 1,48-1,34 (m, 1H).
103	 3-[4-((R)-3-Hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B, B^3	5,54, 384, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,02-9,00 (m, 1H), 8,90-8,87 (m, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,37-2,22 (s, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 1H).
104	 3-[4-((3S,5S)-3,5-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	G	D	B	7,17, 396, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,54-3,40 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

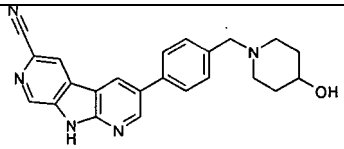
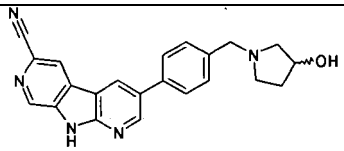
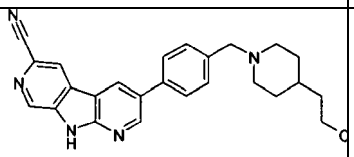
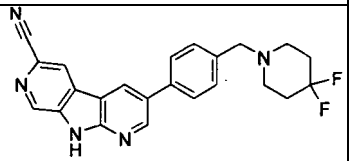
105	 3-(6-Piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-9 H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbo nitrilo	F	B	R^3	5,51, 369, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,99 (s, 1H), 9,16 (dd, J = 5,4, 2,3 Hz, 1H), 9,09-9,07 (m, 2H), 8,95-8,93 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,56 (p, J = 5,5 Hz, 4H), 1,47-1,41 (m, 2H).
106	 3-(5-Piperidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-9 H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbo nitrilo	F	B	R^6	5,46, 369, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,99 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,58-1,50 (m, 4H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 2H).
107	 3-(3-Cloro-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carb onitrilo	G	D	$R^{3/7}$	6,38, 402, A	(CD_3OD, 400 MHz): 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,71 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 4H), 2,33-2,23 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 4H).
108	 3-(6-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	H	D	B	5,62, 360, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,90 (s a, 1H); 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 8,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 3,64 (s, 2H); 2,76-2,66 (m, 4H); 2,57 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 1,11 (t, J = 7,15 Hz, 3H).

[a]1-1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) usado como catalizador
[b]Yoduro de arilo usado en el acoplamiento
[c]THF usado como disolvente

Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 5 se prepararon a partir de aminas disponibles en el mercado usando los métodos de desplazamiento de mesilato generales que se han descrito anteriormente.

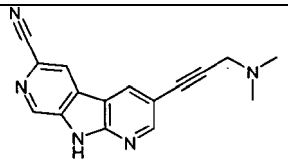
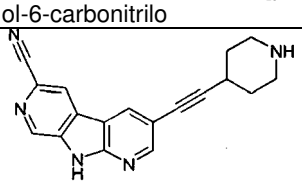
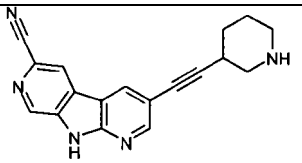
Tabla 5

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de desplazamiento de mesilato	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
109	 3-[4-((3S,5R)-3,5-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	6,10, 396, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 9,00 (dd, J = 1,1, 0,5 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 1,1, 0,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,55 (t, J = 11 Hz, 2H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
110	 3-[4-(4,4-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	6,60, 396, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,56-2,48 (m, 4H), 1,47 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 0,96 (s, 6H).
111	 3-[4-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	L	6,34, 396, A	($CDCl_3$, 300 MHz): 10,69 (s, 1H), 9,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).
112	 3-[4-(2,2-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	B	2,31, 396, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,07 (s a, 1H), 9,09 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,44-2,39 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,16 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

113	 3-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	5,41, 384, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H).
114	 3-[4-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	5,41, 370, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,74-3,54 (m a, 1H), 2,94 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,25 (dt, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H).
115	 3-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B[6]	5,62, 412, A	(CD_3OD, 400 MHz): 9,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,68-2,49 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,52 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H).
116	 3-[4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	D	L	5,93, 404, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,58-2,51 (m, 4H), 2,05-1,92 (m, 4H).

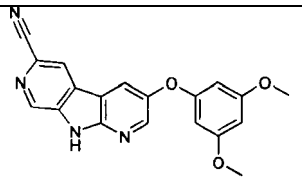
Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 6 se prepararon a partir de alquinos usando el método general de Sonagashira que se ha descrito anteriormente.

Tabla 6

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de acoplamiento de Sonagashira	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
117	 3-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	M	4,60, 276, A	($CDCl_3$, 400 MHz): 9,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,56-3,60 (m, 2H), 0,94-0,98 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).
118	 3-Piperidin-4-iletinil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	A	I	5,22, 302, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H).
119	 3-Piperidin-3-iletinil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	A	I	5,25, 302, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,71-2,52 (m, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 7 se prepararon a partir de fenoles o bromuros de arilo disponibles en el mercado los métodos generales de Ullmann que se han descrito anteriormente.

Tabla 7

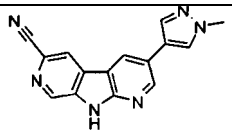
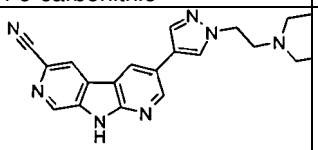
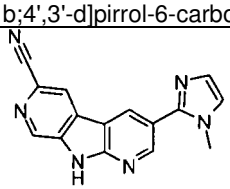
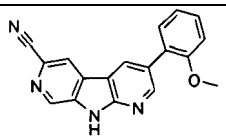
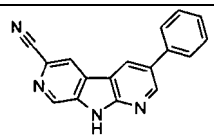
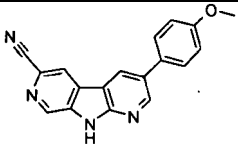
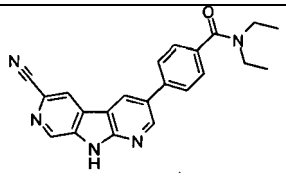
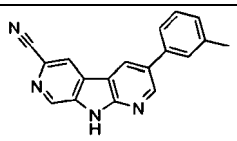
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de acoplamiento de Ullmann	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
120	 3-(3,5-Dimetoxi-fenoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	D	I	10,1, 347, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,09 (s, 1H), 9,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H).

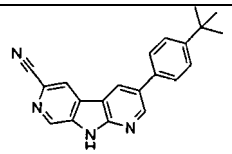
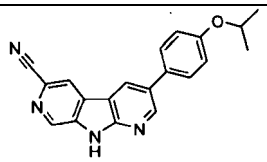
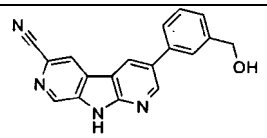
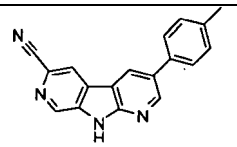
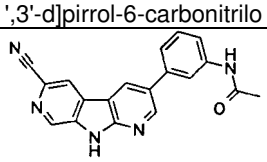
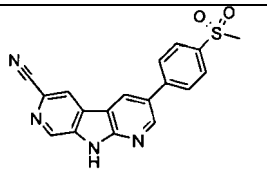
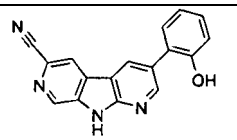
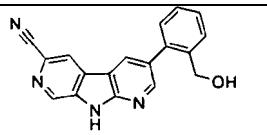
121	3-(3-Piperazin-1-il-fenoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	A	B	6,1, 371, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 3,33-3,28 (m, 4H), 3,18-3,12 (m, 4H).
122	3-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	A	B	5,7, 386, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,35 (t, J = 4,2 Hz, 4H).
123	3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	D	B	6,0, 384, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 9,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 4H), 1,54-1,43 (m, 4H), 1,43-1,33 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

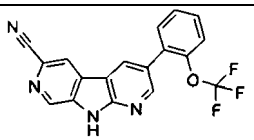
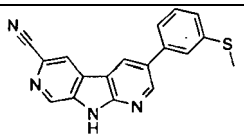
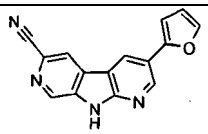
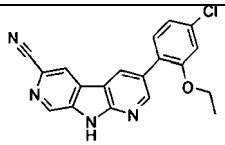
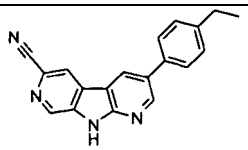
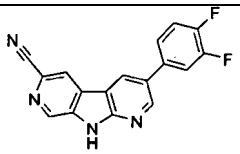
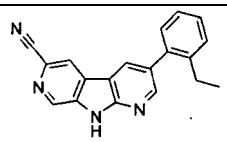
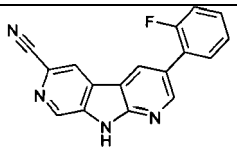
Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 8 se prepararon a partir de ácidos borónicos disponibles en el mercado.

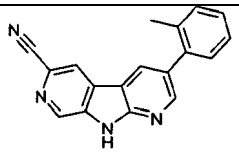
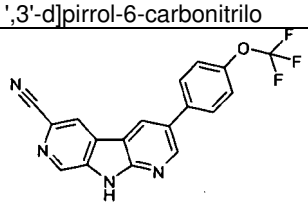
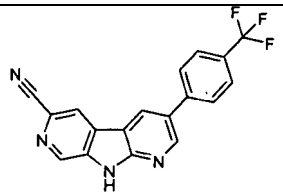
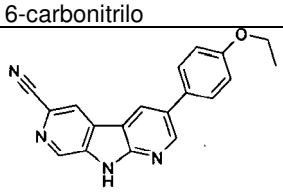
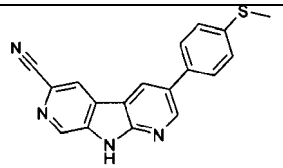
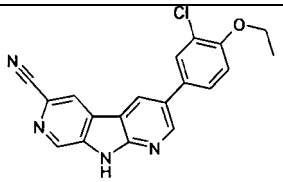
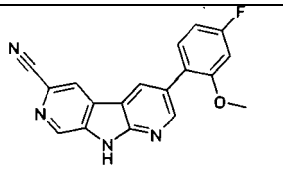
Tabla 8

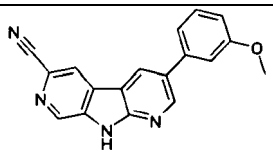
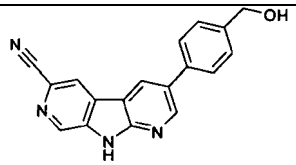
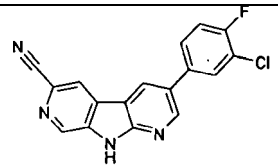
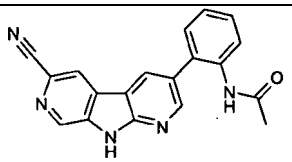
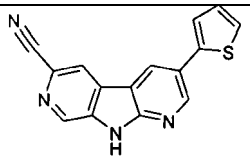
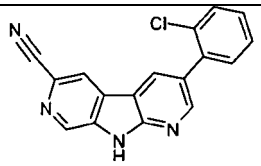
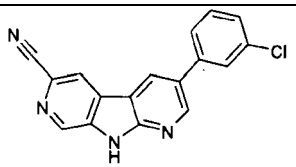
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de acoplamiento	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
124	3-(4-Fluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	B, H	9,94, 289, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,09-9,00 (m, 3H), 8,95-8,90 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,46-7,33 (m, 2H).
125	3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	B	5,66, 369, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,84 (s, 1H), 9,03-8,93 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,54-2,46 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

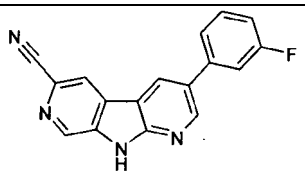
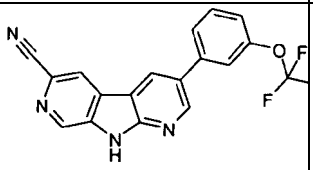
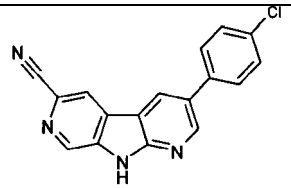
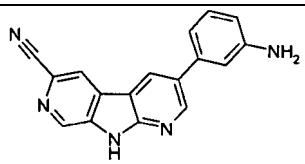
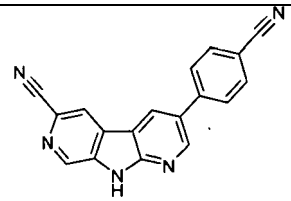
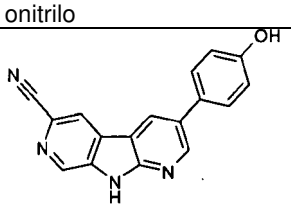
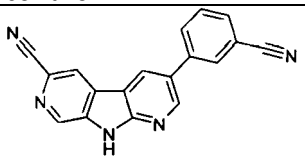
126	 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	G^4	6,90, 275, A	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,79 (s, 1H), 9,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).
127	 3-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazo-4-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	D	5,0, 374, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,98 (s, 1H), 9,04-9,02 (m, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,96-8,94 (m, 1H), 8,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46 (m, 4H).
128	 3-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	Stille A	D	4,1, 275, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,52 (s a, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,18 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).
129	 3-(2-Metoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,17, 301, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 3,77 (s, 3H)
130	 3-Fenil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,18, 271, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,06-9,01 (m, 3H), 8,99-8,91 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H)
131	 3-(4-Metoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,42, 301, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,15-8,89 (m, 4H), 7,70 (a, 2H), 7,12 (a, 2H), 3,75 (s, 3H)
132	 4-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-N,N-dietil-benzamida	C	HPLC Preparativa	1,20, 370, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,85-7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49-7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 1,20-1,08 (m, 6H)
133	 3-m-Tolil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,25, 285, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,90 (s, 1H), 9,04-8,97 (m, 3H), 8,92 (s, 1H), 7,06-7,56 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 2,40 (s, 3H)

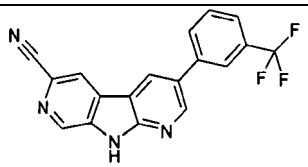
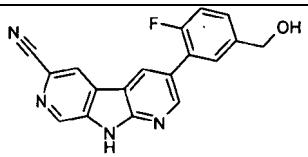
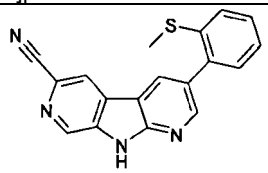
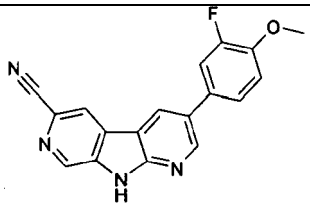
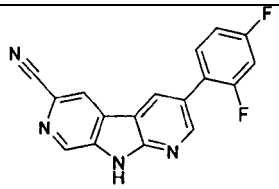
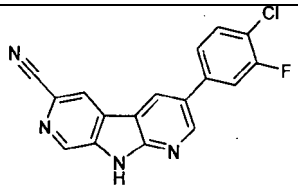
134	 3-(4-terc-Butil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,40, 327, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,03-9,02 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H)
135	 3-(4-Isopropoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,28, 329, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,01-8,91 (m, 4H), 7,70-7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07-7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,71-4,65 (m, 1H), 1,29-1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H)
136	 3-(3-Hidroximetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,26, 301, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,28 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 5,50 (a, 1H), 4,61 (s, 2H)
137	 3-p-Tolil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,24, 285, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,04-8,93 (m, 4H), 7,70-7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H)
138	 N-[3-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-fenil]-acetamida	C	HPLC Preparativa	1,27, 328, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,04-8,98 (m, 3H), 8,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 2,07 (s, 3H)
139	 3-(4-Metanosulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,26, 349, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 4H), 3,28 (s, 3H)
140	 3-(2-Hidroxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,05, 287, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H)
141	 3-(2-Hidroximetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,02, 301, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,69-7,44 (m, 3H), 5,32-5,29 (m, 1H), 4,53-4,52 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

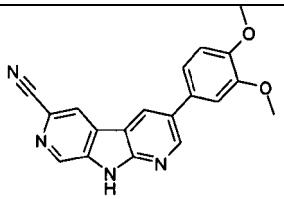
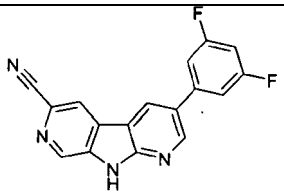
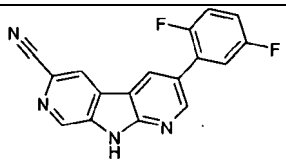
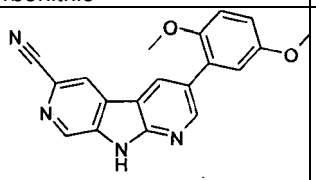
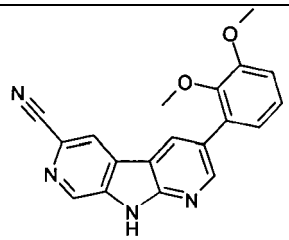
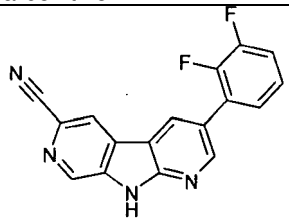
142	 3-(2-Trifluorometoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,25, 355, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,05 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H)
143	 3-(3-Metilsulfanil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,24, 317, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 2,57 (s, 3H)
144	 3-Furan-2-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,10, 261, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,00-8,99 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,06-7,05 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,65-6,55 (m, 1H)
144	 3-(4-Cloro-2-etoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,30, 349, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,18-7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 3H)
145	 3-(4-Etil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,56, 299, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,04-9,02 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38-7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 3H)
146	 3-(3,4-Difluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,48, 307, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,04-9,03 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H)
147	 3-(2-Etil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,27, 299, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 1,04-1,01 (m, 3H)
148	 3-(2-Fluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,29, 289, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,96-8,94 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H)

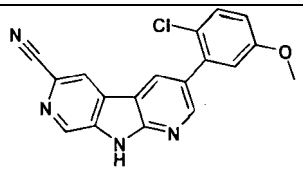
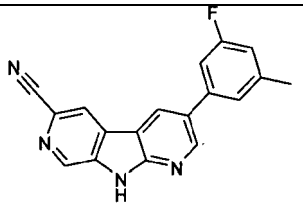
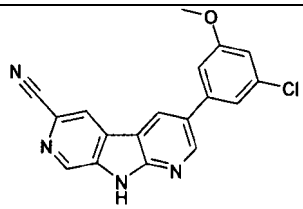
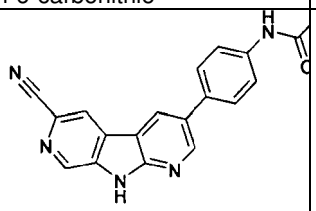
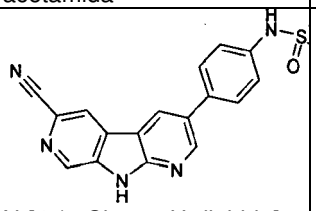
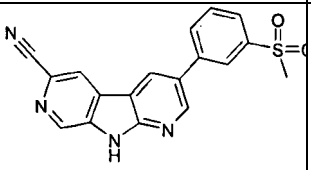
149	 3-o-Tolil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,22, 285, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 2,29 (s, 3H)
150	 3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,56, 355, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,05-9,02 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H)
151	 3-(4-Trifluorometil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,54, 339, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,25 (s, 1H), 9,16-9,12 (m, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98-7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H)
152	 3-(4-Etoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,23, 315, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,02-9,00 (m, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08-7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 1,37-1,34 (m, 3H)
153	 3-(4-Metilsulfanil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con THF y metanol	1,24, 317, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43-7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H)
154	 3-(3-Cloro-4-etoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,27, 323, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,73 (s, 1H), 8,89-8,82 (m, 3H), 8,72 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58-7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 1,25-1,14 (m, 3H)
155	 3-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,48, 319, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 3,82 (s, 3H)

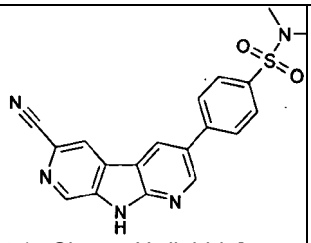
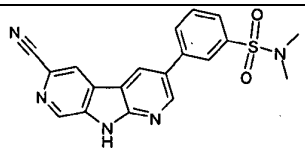
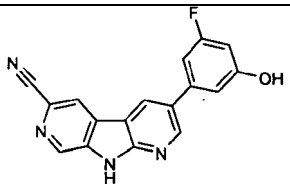
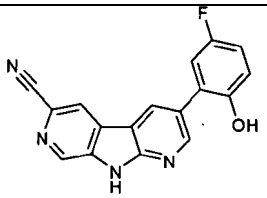
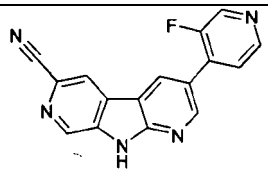
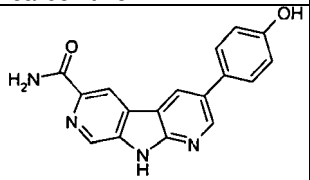
156	 3-(3-Metoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,44, 301, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 1H), 3,81 (s, 3H)
157	 3-(4-Hidroximetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,24, 301, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,11-9,08 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,35-5,20 (s, 1H), 4,65 (s, 2H)
158	 3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,24, 317, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,03-9,02 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H)
159	 N-[2-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-fenil]-acetamida	C	HPLC Preparativa	1,22, 328, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 1,93 (s, 3H)
160	 3-Tiofen-2-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con THF y metanol	1,46, 277, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,13 (s, 1H), 9,23-9,21 (m, 3H), 9,19-9,15 (m, 1H), 7,81-7,80 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H)
161	 3-(2-Cloro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con THF y metanol	1,33, 305, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,63-7,16 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H)
162	 3-(3-Cloro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con THF y metanol	1,28, 305, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,02-9,01 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78-7,76 (m 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H)

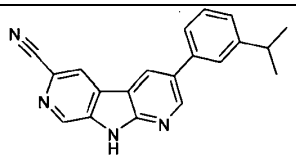
163	 3-(3-Fluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con metanol	1,31, 289, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,09 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,95-8,94 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 7,82-7,81 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H)
164	 3-(3-Trifluorometoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,57, 355, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,04-9,02 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,73-7,41 (m, 1H)
165	 3-(4-Cloro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con THF y metanol	1,57, 305, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,01-8,99 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59-7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H)
166	 3-(3-Aminofenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con metanol	0,83, 286, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 9,07-9,03 (m, 2H), 8,95-8,94 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66-7,62 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H)
167	 3-(4-Ciano-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con metanol y DMF	1,12, 296, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 4H)
168	 3-(4-Hidroxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con metanol	1,13, 287, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,80 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,60-7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90-6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H)
169	 3-(3-Ciano-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con metanol y DMF	ninguno	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,10 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,26-9,22 (m, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H)

170	 3-(3-Trifluorometil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Precipitado en DMF	1,39, 339, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,79 (s, 2H)
171	 3-(2-Fluoro-5-hidroximetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	1,30, 319, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,83 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,55-4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H)
172	 3-(2-Metilsulfanil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,34, 317, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 2,38 (s, 3H)
173	 3-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol y DMF	1,50, 319, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,02-8,99 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,61-7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 3,90 (s, 3H)
174	 3-(2,4-Difluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol y después purificado adicionalmente por HPLC preparativa	1,32, 307, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H)
175	 3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol y DMF	1,41, 323/ 325, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,04-9,01 (m, 2H), 8,87 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H)

176	 3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol y DMF	1,11, 331, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,02-8,97 (m, 3H), 8,88 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,08-7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)
177	 3-(3,5-Difluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,35, 307, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,16 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H)
178	 3-(2,5-Difluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,20, 307, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H)
179	 3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,29, 331, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,87 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,11-7,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)
181	 3-(2,3-Dimetoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,28, 331, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (s, 3H)
182	 3-(2,3-Difluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,32, 307, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,23 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,55-7,54 (m, 1H)

183	 3-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol y DMF	1,24, 335, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,19 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 3,97 (s, 3H)
184	 3-(3-Fluoro-5-metil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol y DMF	1,27, 303, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50-7,47 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,11-7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H)
185	 3-(3-Cloro-5-metoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol y DMF	1,40, 335, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,11 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,22-9,19 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,04 (s, 3H)
186	 N-[4-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-fenil]-acetamida	D	HPLC Preparativa	0,98, 328, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,92 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,74 (s, 4H), 2,07 (s, 3H)
187	 N-[4-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-fenil]-metanosulfonamida	D	Lavado con THF y agua y después MeCN	1,15, 364, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,01-9,00 (m, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36-7,33 (d, J = 8,4, 2H), 3,02 (s, 3H)
188	 3-(3-Metanosulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	Lavado con metanol	1,15, 349, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98-7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 3,33 (s, 3H)

189	 4-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-N,N-dimetil-benceno sulfonamida	C	HPLC Preparativa	1,11, 378, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91-7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,66 (s, 6H)
190	 3-(6-Ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il)-N,N-dimetil-benceno sulfonamida	C	HPLC Preparativa	1,22, 378, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,01 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80-7,84 (m, 2H), 2,68 (s, 6H)
191	 3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,21, 305, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,92 (s, 1H), 9,04-9,00 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,62-6,59 (m, 1H)
192	 3-(5-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,21, 305, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,86 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,94-8,92 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 2H)
193	 3-(3-Fluoro-piridin-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	Lavado con metanol	1,06, 290, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,15 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,00-8,99 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H)
194	 3-(4-Hidroxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	HPLC Preparativa	0,85, 305, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,15 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87-8,86 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,91-6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

195	 3-(3-Isopropil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	HPLC Preparativa	0,98, 313, C	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,02-8,99 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,30-7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 1,28-1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

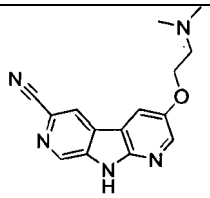
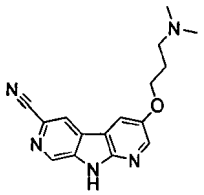
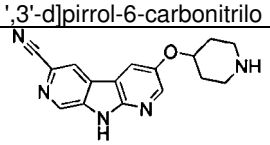
Condición de HPLC preparativa usada en la Tabla 8:

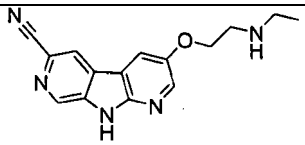
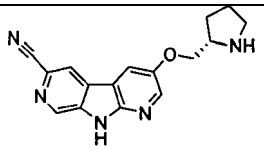
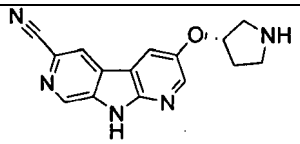
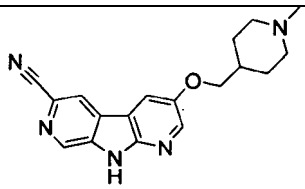
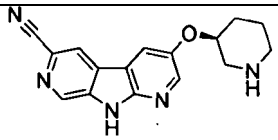
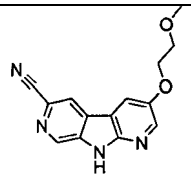
Sistema de autopurificación equipado con una columna YMC s-5 μ RP (12 μm, 250 x 20 mm; caudal, 15 ml/min; disolvente A: TFA al 0,1 %/agua; disolvente B: TFA al 0,1 %/CH_3CN; gradiente: 30-60 % de B durante 13 min; recogida de fracción de detector UV.

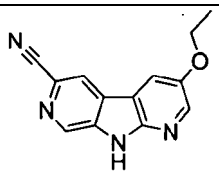
Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Disolvente A %	Disolvente B %
0	15	30	70
12	15	60	40
12,2	18	100	0
15,2	18	100	0
17	15	30	70

Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 9 se prepararon a través de los métodos generales de Mitsunobu seguidos de los métodos generales de desprotección que se han descrito anteriormente.

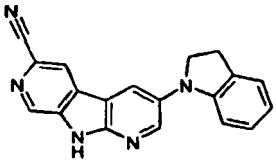
Tabla 9

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de Mitsunobu	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
196	 3-[2-(dimetilamino) etoxi]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6 carbonitrilo	B	F	I	2,70, 282, E	(400 MHz, DMSO-D_6): 12,66 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H).
197	 3-[3-(dimetilamino) propoxi]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	2,79, 296, E	(400 MHz, DMSO-D_6): 12,65 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,94 (p, J = 6,8 Hz, 2H).
198	 3-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	6,46, 294, D	400 MHz, DMSO-D_6): 8,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,43-8,35 (m, 2H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,99 (dt, J = 12,9, 4,1 Hz, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 2H), 1,18 (m, 1H).

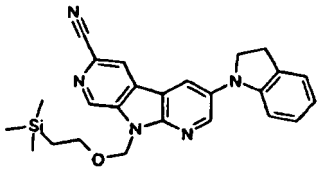
199	 3-(2-(etilamino)etoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	6,04, 282, D	(400 MHz, DMSO-D_6): 8,99 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
200	 3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	2,77, 294, E	(500 MHz, DMSO-D_6): 8,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,58 (m, 1H).
201	 3-((S)-Pirrolidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	2,65, 280, E	(400 MHz, DMSO-D_6): 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H).
202	 3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	7,06, 322, D	(400 MHz, DMSO-D_6): 12,65 (s, 1H), 8,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,10-3,93 (m, 2H), 2,84 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,21-1,06 (m, 1H).
203	 3-(piperidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	6,48, 294, D	(400 MHz, DMSO-D_6): 8,96 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 2H).
204	 3-(2-metoxietoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	9,04, 269, D	(400 MHz, DMSO-D_6): 12,66 (s, 1H), 8,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

205	 3-etoxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	F	I	10,53, 239, D	(400 MHz, DMSO-D_6): 8,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 206: 3-(2,3-Dihidroindol-1-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

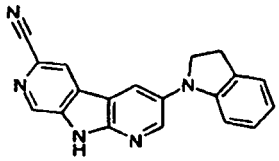


Etapa 1: 3-(2,3-Dihidro-indol-1-il)-9-(2-trimetilsilanil-etoxietil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



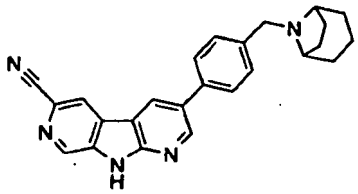
Se añadió indolina (67 mg, 0,56 mmol) a una solución de 3-bromo-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (210 mg, 0,52 mmol), fosfato potásico tribásico (164 mg, 0,77 mmol) y diciclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (88 mg, 0,19 mmol) en tolueno anhidro (5,0 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, se calentó a 110 ºC durante 18 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-40 % en ciclohexano) y el sólido aislado se trituró con éter dietílico/pentano y se seco al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (124 mg, 54 %). LCMS (Método B): T_R = 4,83 min, $M+H^+$ = 442.

Etapa 2: 3-(2,3-Dihidroindol-1-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

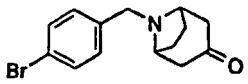


Se sometió 3-(2,3-dihidroindol-1-il)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (124 mg) al Método A de desprotección general. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, MeOH al 0-20 % en DCM) y después por HPLC (MeCN al 20-90 % durante 30 min, 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (10,5 mg). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,70 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,76 (td, J = 7,1, 1,4 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 8,4 Hz, 2H). LCMS (Método A): T_R = 10,52 min, $M+H^+$ = 311.

Ejemplo 207: 3-[4-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

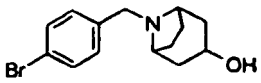


Etapa 1: 8-(4-Bromobencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona



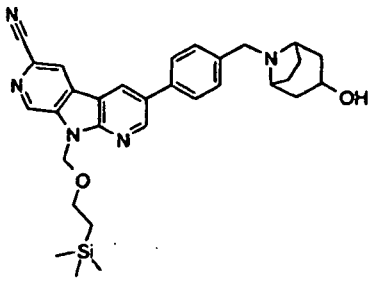
Una solución agitada de 1-bromo-4-bromometilbenceno (0,39 g, 1,56 mmol), trietilamina (0,45 ml, 3,20 mmol) y 8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona (0,33 ml, 2,32 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, DCM al 0-100 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (400 mg, 90 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,48-7,43 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 16,0, 4,3 Hz, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,66-1,56 (s, 2H). LCMS (Método B): T_R = 1,86 min, M+H$^+$ = 294/296.

Etapa 2: 8-(4-Bromobencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



Se añadió borohidruro sódico (95 mg, 1,50 mmol) a una solución de 8-(4-bromobencil)-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-ona (0,22 g, 0,75 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (200 mg, 90 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,43 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 3H), 7,29-7,23 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,16-1,40 (m, 8H). LCMS (Método B): T_R = 1,90 min, M+H$^+$ = 296/298.

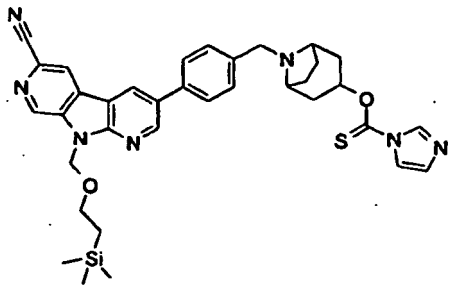
Etapa 3: 3-[4-3-Hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-fenil]-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una mezcla desgasificada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9Hdipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (217 mg, 0,48 mmol), 8-(4-bromobencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (157 mg, 0,53 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (33 mg, 5 % en mol) y carbonato de cesio (157 mg, 0,48 mmol) en una mezcla de DME (5 ml), IMS (2 ml) y agua (1,3 ml) se calentó con irradiación en microondas a 100 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, (amoniaco 2 N en MeOH) al 0-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (155 mg, 60 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,21-9,17 (m, 1 H), 8,95 (d, J = 2,1 Hz, I H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 4H), 6,04 (s, 2H), 3,70-3,58 (m, 4H), 3,35-3,15 (m, 2H), 2,20-1,60 (m, 10H), 0,95 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 0,00

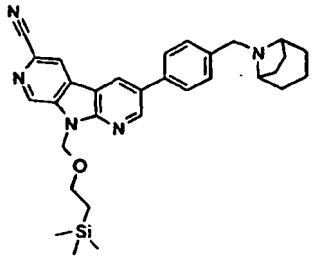
(s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 2,92 min, $M+H^+$ = 540.

Etapa 4: O-(8-{4-[6-ciano-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il) éster del ácido imidazol-1-carbotioico



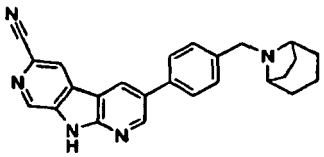
Una solución de 3-[4-(3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-fenil]-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (155 mg, 0,29 mmol), DMAP (5 mg, catalítico) y *N,N'*-tiocarbonildiimidazol (455 mg, 8,76 mmol) en DCM (10 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción enfriada se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (182 mg, 97 %). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,28-9,25 (m, 1H), 9,04 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 8,69-8,66 (m, 1H), 8,51 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,47-8,39 (m, 1H), 7,81-7,61 (m, 5H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,76-3,61 (m, 4H), 2,32-2,17 (m, 4H), 2,13-1,93 (m, 5H), 1,08-0,96 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 3,13 min, $M+H^+$ = 650.

Etapa 5: 3-[4-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-fenil]-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



A una solución de O-(8-{4-[6-ciano-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-3-il]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il) éster del ácido imidazol-1-carbotioico (182 mg, 0,28 mmol) y AIBN (60 mg, 0,36 mmol) en tolueno (10 ml) en una atmósfera de argón se le añadió hidruro de tributilestaño (0,58 ml,1,85 mmol). Tras la adición completa, la reacción se calentó a 110 ºC durante 15 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (123 mg, 84 %). RMN ^1H (CDCh, 300 MHz): 9,26 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72-7,60 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 3,74-3,65 (m, 4H), 3,37-3,22 (m, 2H), 2,16-1,40 (m, 10H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 2,96 min, $M+H^+$ = 524.

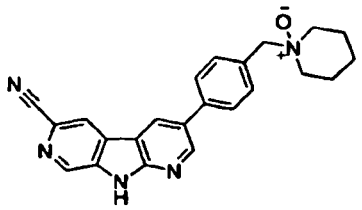
Etapa 6: 3-[4-(3-Hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una solución de 3-[4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-fenil]-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

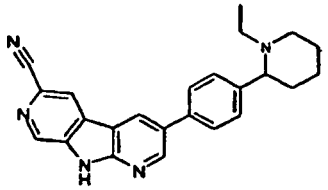
(120 mg, 0,23 mmol) en TBAF (1 N en THF, 3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante 16 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, MeOH al 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (85 mg, 94 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58-7,51 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,68-1,33 (m, 6H). LCMS (Método A): T_R = 6,31 min, $M+H^+$ = 394.

Ejemplo 208: 6-Ciano-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-N-óxido

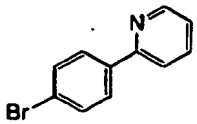


Una mezcla de 6-ciano-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (110 mg, 0,30 mmol) y 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina (102 mg, 0,39 mmol) en DCM (5,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con DCM (3 x 20 ml) para proporcionar un sólido de color amarillo brillante (100 mg, 90 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6): 8,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,66 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,34 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 8,82 min, $M+H^+$ = 384.

Ejemplo 209: 3-[4-(1-Etil-piperidin-2-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

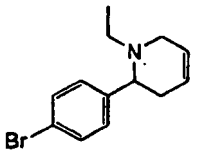


Etapa 1: 2-(4-Bromofenil)piridina



Se disolvió 1,4-dibromobenceno (5,90 g, 25,0 mmol) en éter dietílico anhidro (40 ml) y se lavó abundantemente con argón antes de enfriar la solución a -78 ºC y se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 10,2 ml, 25,6 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura por debajo de -70 ºC. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después se añadió gota a gota 2-fluoropiridina (1,72 ml, 20,0 mmol), la agitación continuó a -78 ºC durante 1 h, después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl al 5 % (3 x 200 ml), después el pH de la fase acuosa se ajustó a 10 mediante la adición de hidróxido potásico y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, 58 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,71-8,66 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H).

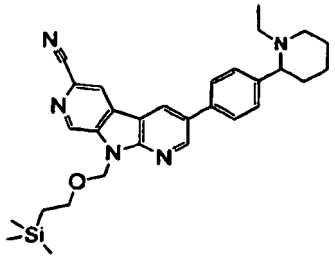
Etapa 2: 2-(4-Bromofenil)-1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



A una solución de 2-(4-bromofenil)piridina (2,7 g, 11,5 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió yoduro de etilo (1,9 ml, 23,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla se enfrió, después se evaporó y el residuo resultante se disolvió en metanol (100 ml) antes de la adición en porciones de borohidruro sódico (1,5 g, 39,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se evaporó y se añadió una solución

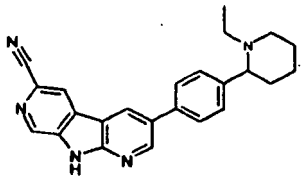
acuosa saturada de carbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna Biotage de 100 g, acetato de etilo al 50 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 29 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,47-7,42 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 5,86-5,74 (m, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,64-2,46 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: 3-[4-(1-Etilpiperidin-2-il)-fenil]-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



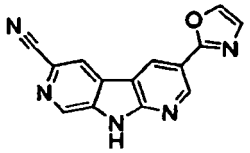
Una mezcla desgasificada de 2-(4-bromofenil)-1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,13 g, 0,49 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9-(2-trimetil silaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (0,20 g, 0,44 mmol), carbonato de cesio (0,15 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg) en DME (5 ml), IMS (2 ml) y agua (1,3 ml) se calentó en irradiación con microondas a 140 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna Biotage de 50 g, (metanol al 5 % en DCM) al 0-100 %) para proporcionar un residuo incoloro (95 mg). El residuo resultante se disolvió en IMS (10 ml) y el matraz se desgasificó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 11 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 16 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (85 mg) que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CHCl_3$, 400 MHz,): 9,18 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,68-7,6 1 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,37-2,16 (m, 2H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 2H), 1,05-0,78 (m, 3H), -0,07 (s, 9H).

Etapa 4: 3-[4-(1-Etilpiperidin-2-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una solución de 3-[4-(1-etil-piperidin-2-il)-fenil]-9-(2-trimetilsilaniletoxi metil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (75 mg, 0,147 mmol) en TBAF (1 M en THF, 1,5 ml, 1,47 mmol) se calentó a 55 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un sólido de color amarillo. El sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna Biotage de 50 g, (metanol al 10 % en DCM) al 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,89 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,54-2,42 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 3H), 1,63-1,20 (m, 3H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método A): T_R = 6,23 min; $M+H^+$ = 382

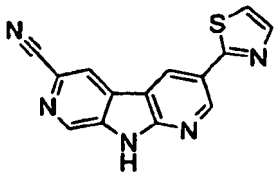
Ejemplo 210: 3-(Oxazol-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una solución de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (101 mg, 0,369 mmol) y cloruro de litio (46,9 mg, 1,11 mmol) en DMF (0,63 ml) se trató con DIPEA (161 µl, 0,922 mmol) y 2-(tri-*n*-butilestannil)oxazol (232 µl, 1,11 mmol), y después se desgasificó mediante el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió

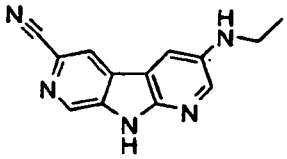
tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,3 mg, 18,4 μmol, 5,0 % en mol) y la mezcla se calentó a 165 ºC durante 15 horas. La mezcla se dejó enfriar y se trató con una solución acuosa saturada de fluoruro potásico a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se lavó con metanol al 20 % en DCM y agua. El filtrado se filtró a través de una capa de celite, lavando con metanol al 20 % en DCM. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo en metanol al 20 % en DCM, y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en AcOH con sonicación y calentamiento, se filtraron en caliente, y se dejaron enfriar. La suspensión resultante se trató con agua y después se filtró para recoger el sólido de color castaño-gris, que se disolvió de nuevo en DMF y se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 2-60 %/agua modificado con hidróxido de amonio al 0,1 %] para proporcionar un sólido de color castaño (43,5 mg, 45 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6): 9,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,43 (m, 1H). LCMS (Método D): T_R = 8,29 min, M+H$^+$ = 262.

Ejemplo 211: 3-(Tiazol-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

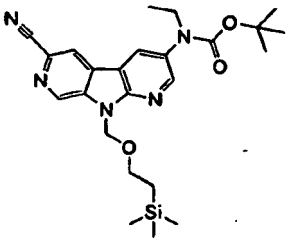


Una solución de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,366 mmol) y cloruro de litio (46,6 mg, 1,10 mmol) en DMF (0,63 ml) se trató con DIPEA (159 ul, 0,915 mmol) y 2-(tri-*n*-butilestannil)tiazol (345 ul, 1,10 mmol), y después se desgasificó mediante el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (21,2 mg, 18,3 umol, 5,0 % en mol) y la mezcla se calentó a 165 ºC durante 15 horas. La mezcla se dejó enfriar y se trató con una solución acuosa saturada de fluoruro potásico a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se lavó con metanol al 20 % en DCM y agua. El filtrado se filtró a través de una capa de celite, lavando con metanol al 20 % en DCM. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo en metanol al 20 % en DCM, y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en AcOH con sonicación y calentamiento, se filtró en caliente y se dejó enfriar. La suspensión resultante se trató con agua y después se filtró para recoger el sólido de color blanquecino. Este sólido se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 0-30 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 %] para proporcionar un polvo sólido de color blanquecino (5,0 mg, 18 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6): 9,26 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H). LCMS (Método D): T_R = 9,31 min, M+H$^+$ = 278.

Ejemplo 212: 3-Etilamino-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

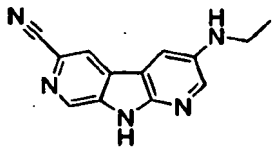


Etapa 1: 3-(*terc*-Butilcarbonil)etilamino-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



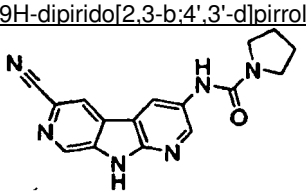
A una solución de 3-*terc*-butil-carbonilamino-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (108 mg, 0,25 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió hidruro sódico (14,2 mg, 0,59 mmol). Después del cese del burbujeo, se añadió yodoetano (47,3 μl, 0,592 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y EtOAc, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo en EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se absorbió sobre gel de sílice para su purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, Biotage, EtOAc al 1-50 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo (96 mg, 83 %).

Etapa 2: 3-etilamino-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

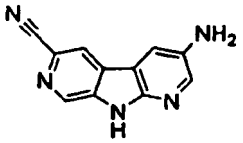


Una solución de 3-(*terc*-butilcarbonil)etilamino-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (161 mg, 0,345 mmol) en 1,4-dioxano (500 µl) se trató con ácido bromhídrico acuoso al 48 % (500 µl) y se calentó a 75 ºC durante 10 min. La mezcla de reacción enfriada se basificó a pH 12 con una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico y después se ajustó a pH 7-9 con la adición gota a gota de ácido clorhídrico 1 N. El sólido se recogió a través de centrifugación, el sobrenadante acuoso se descartó, y el sólido se disolvió en 1-2 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-85 % en agua (NH_4OH al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (22 mg, 26 %). RMN ^1H (DMSO-D_6, 500 MHz): 8,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,76 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,20-3,07 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método E): T_R = 2,69 min, $M+H^+$ = 238,1.

Ejemplo 213: 3-(1-Pirrolidinilcarbonilamino)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

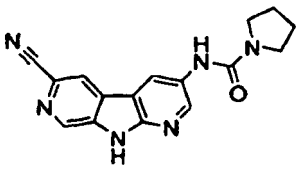


Etapa 1: 3-Amino-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



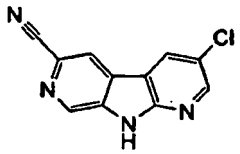
Una solución de 3-*terc*-butil-carbonilamino-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (101 mg, 0,229 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se trató con una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml). Después de 1 h, a la mezcla de reacción se le añadió una porción más de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1,5 ml). Después de 4,5 h a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó para proporcionar un sólido de color naranja (70 mg, rendimiento cuantitativo). El sólido se usó sin purificación.

Etapa 2: 3-(1-Pirrolidinilcarbonilamino)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



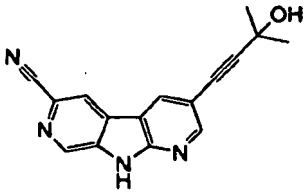
Una solución de 3-amino-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (47,9 mg, 0,229 mmol) en piridina (6,1 ml) se trató con cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (83,4 µl, 0,755 mmol) y se calentó a 60 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se diluyó con MeOH al 20 % en DCM y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con MeOH al 20 % en DCM, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM/metanol, se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 4 g, Biotage, metanol al 1-20 % en DCM que contenía amoniaco 7 N al 0 1 % en MeOH). La recogida de fracciones apropiadas proporcionó un sólido de color amarillo que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (MeCN al 5-85 % en agua (NH_4OH al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (8,0 mg, 11 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D_6): 12,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,92 (m, 2H). LCMS (Método E): T_R = 3,36 min, $M+H^+$ = 307.

Ejemplo 214: 3-Cloro-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

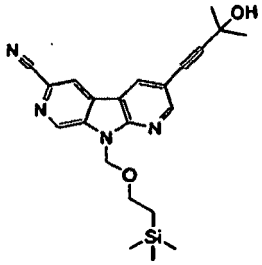


Una solución de 3-cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (24,2 mg, 67,4 μmol) en THF (1,3 ml) se trató con TBAF (398 μl, 1,35 mmol) y se calentó a 60 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM/EtOAc, se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 4 g, Biotage, metanol al 1-20 % en DCM que contenía amoniaco 7 N al 0 1 % en MeOH). La recogida de las fracciones apropiadas proporcionó un sólido que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (MeCN al 5-85 % en agua (NH_4OH al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 66 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D_6): 13,07 (s, 1H), 9,05 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H). LCMS (Método E): T_R = 3,98 min, $M+H^+$ = 229.

Ejemplo 215: 3-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

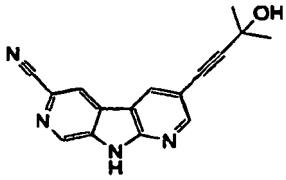


Etapa 1: 3-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



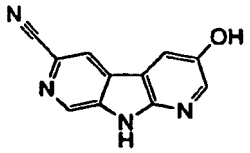
En un matraz secado a la llama, una mezcla de 3-bromo-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (203 mg, 0,503 mmol) y yoduro de cobre (I) (9,58 mg, 50,3 μmol) en 1,4-dioxano (5,3 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (58,1 mg, 50,3 μmol) y 2-metil-3-butin-2-ol (244 μl, 2,52 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se calentó a 105 ºC durante 70 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo en DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se absorbió sobre gel de sílice para la purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 25 g, Biotage, EtOAc al 1-100 % en heptano) para proporcionar más compuesto del título en forma de un sólido de color blanco-amarillo (254 mg, 124 %). El sólido se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (DMSO-D_6, 400 MHz,): 9,33 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,57 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 0,82 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,16 (s, 9H).

Etapa 2: 3-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



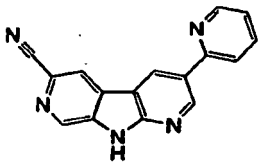
Una solución de 3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (254 mg, 0,624 mmol) en THF (12 ml) se trató con TBAF (3,7 ml, 12,5 mmol) y se calentó a 60 ºC durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM, se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, 25 g, EtOAc al 1-100 % en heptano). El sólido de color naranja claro se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (MeCN al 5-85 % en agua (NH_4OH al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 mg, 12 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz,): 12,99 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 1,55 (s, 6H). LCMS (Método D): T_R = 9,66 min, M+H$^+$ = 277.

Ejemplo 216: 3-Hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una solución de 3-hidroxi-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (90,9 mg, 0,267 mmol) en 1,4-dioxano (500 µl) se trató con ácido bromhídrico acuoso al 48 % (500 µl) y se calentó a 75 ºC durante 10 min. La mezcla de reacción enfriada se basificó a pH 12 con una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico y después se ajustó a pH 7-9 con la adición gota a gota de ácido clorhídrico 1 N. El sólido se recogió a través de la centrifugación, el sobrenadante acuoso se descartó, y el sólido se disolvió en 1-2 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (19 mg, 33 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz,): 12,51 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H). LCMS (Método E): T_R = 2,90 min, M+H$^+$ = 211.

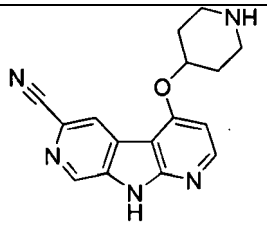
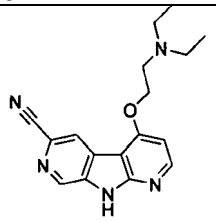
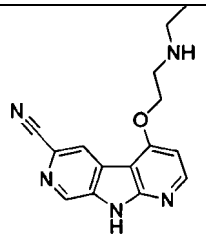
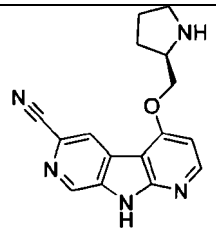
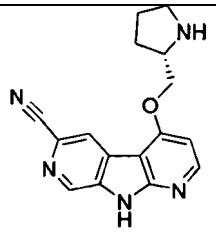
Ejemplo 217: 3-(Piridin-2-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

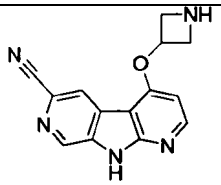
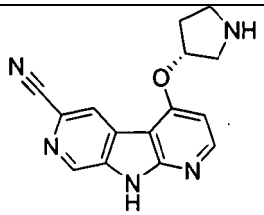
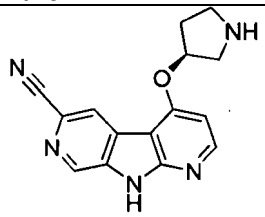
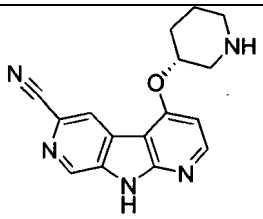
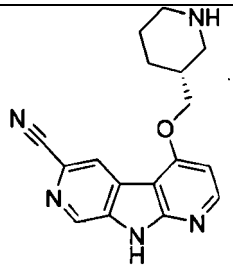


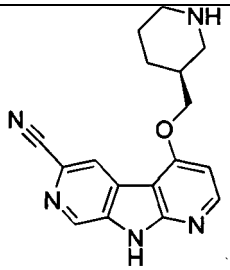
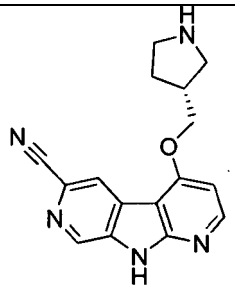
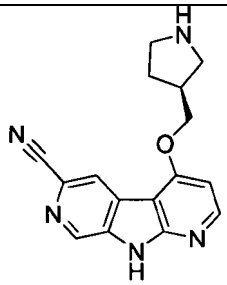
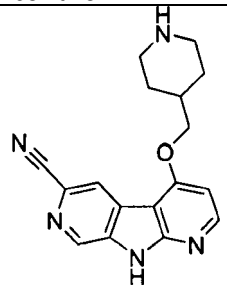
Una solución de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (150 mg, 0,549 mmol) y cloruro de litio (69,9 mg, 1,65 mmol) en DMF (0,94 ml) se trató con DIPEA (239 µl, 1,37 mmol) y 2-(tributilestannil)piridina (607 µl, 1,65 mmol), y después se desgasificó mediante el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (31,7 mg, 27,5 µmol, 5,0 % en mol) y la mezcla se calentó a 165 ºC durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar y se trató con fluoruro potásico acuoso saturado a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se lavaron con metanol al 20 % en DCM y agua. El filtrado se filtró a través de una capa de celite, lavando con metanol al 20 % en DCM. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo en metanol al 20 % en DCM, y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo sólido. Este sólido se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar un polvo sólido de color blanquecino (8,9 mg, 6,0 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz,): 13,01 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,04 (dd, J = 11,6, 0,8 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 6,7, 4,9 Hz, 1H). LCMS (Método D): T_R = 7,26 min, M+H$^+$ = 272.

Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 10 se fabricaron a través de procedimientos que se han descrito anteriormente usando los materiales de partida apropiados, reactivos y siguiendo los procedimientos descritos en los métodos generales.

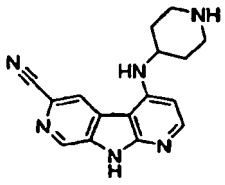
Tabla 10

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método general de Alquilación	Método general de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
218	 4-(Piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido [2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	5,67, 294, D	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,10 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 2H).
219	 4-[2-(dietilamino)etoxi]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	6,00, 310, D	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,76 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,06 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,65 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
220	 4-(2-(etilamino)etoxi]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	5,68, 282, D	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,05 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,72 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
221	 (R)-4-(Pirrolidin-2-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	5,94, 294, D	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,41 (m, 4,4 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 1H).
222	 (S)-4-(Pirrolidin-2-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	5,87, 294, D	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 1H).

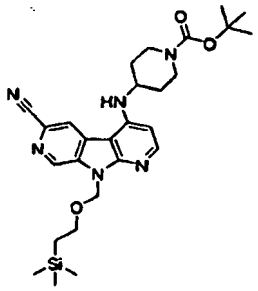
223	 4-(Azetidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	5,27, 266, D	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,46-5,30 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 2H).
224	 (R)-4-(Pirrolidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	5,56, 280, D	(DMSO-D_6, 500 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).
225	 (S)-4-(Pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	5,53, 280, D	(DMSO-D_6, 500 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H).
226	 (R)-(Piperidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	6,10, 294, D	(DMSO-D_6, 500 MHz): 8,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,53 (m, 1H).
227	 (R)-4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	6,26, 308, D	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,02 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,4 Hz, 2H),[delta] 3,16 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,57-1,19 (m, 3H).

228	 (S)-4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	6,31, 308, D	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,54-1,20 (m, 3H).
229	 (R)-4-(Pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	2,61, 294, E	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).
230	 (S)-4-(Pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	2,66, 294, E	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,91 (m, 9,1, 1H), 2,88-2,64 (m, 3H), 1,98 (m, 7,9, 1H), 1,56 (m, 1H).
231	 4-(Piperidin-4-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	F	T	2,67, 308, E	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,05 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,41-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 232: 4-(Piperidin-4-ilamino)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

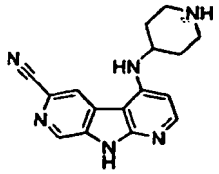


Etapa 1: 4-{6-ciano-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-4-ilamino}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo con 4-cloro-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (6,5:1, 85 mg, 0,24 mmol), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 1,2 mmol), 4,5-*bis*(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (20 mg, 0,04 mmol), *tris*(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (16 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 110 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío y se purificó cromatografía ultrarrápida (sílice, 40 g, ISCO, acetato de etilo al 5-75 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 60 %).

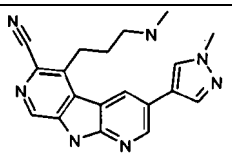
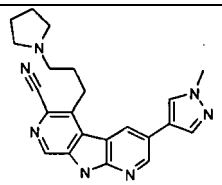
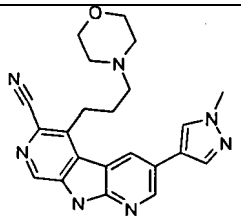
Etapa 2: 4-(Piperidin-4-ilamino)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

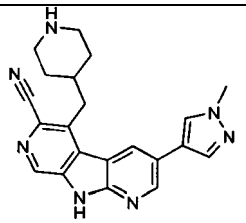
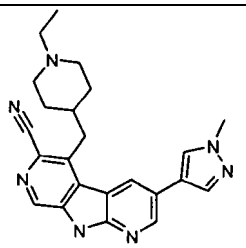
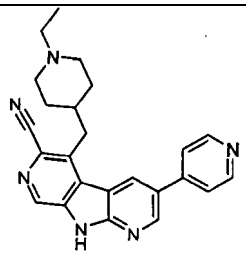


Se disolvió 4-{6-ciano-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-4-ilamino}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml), después se trató con HBr al 48 % (ac.) (0,5 ml) y se calentó a 75 ºC durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción enfriada se basificó a pH ~12 mediante la adición gota a gota de hidróxido sódico 6 N y después se acidificó inmediatamente a pH -8-9 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado, produciendo un precipitado turbio. El sólido se recogió por centrifugación, se disolvió en dimetilsulfóxido (2 ml), y se purificó por HPLC preparativa (metanol al 5-85 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (20 mg, 30 % en dos etapas). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). LCMS (Método E): T_R = 2,28 min, $M+H^+$ = 293,

Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 11 se prepararon a través de los procedimientos de Suzuki generales que se han descrito anteriormente.

Tabla 11

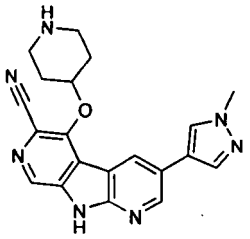
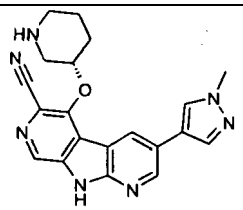
Ejemplo	Estructura/Nombre	Método de acoplamiento	Desplazamiento de haluro o mesilato	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
233	 5-(3-Metilamino-propil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	L	D/E	-	B	5,21, 346, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H).
234	 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3-pirrolidin-1-il-propil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	L	D	-	B	5,35, 385, A	(CD_3OD, 400 MHz): 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,53 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,09 (m, J = 7,7 Hz, 2H), 1,78-1,71 (m, 4H).
235	 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3-orfolin-4-il-propil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	L	D/E	-	B	5,50, 402, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,83 (s, 1H), 8,96 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 3H), 3,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,47 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,03-1,93 (m, 2H).

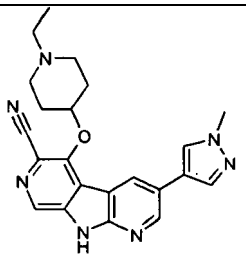
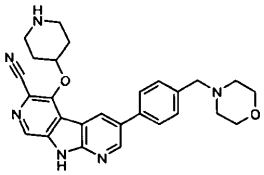
236	 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-piperidin-4-ilmetil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	M	NA	E	B	6,08, 372, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,99 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,90 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 13,0 Hz, 2H).
237	 5-(1-Etil-piperidin-4-ilmetil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	M	F	D	C	5,96, 400, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,82 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,82-1,61 (m, 5H), 1,55-1,41 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
238	 5-(1-Etil-piperidin-4-ilmetil)--piridin-4-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	M^+	F	D	C	3,73, 397, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 9,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75-8,70 (m, 2), 7,94-7,89 (m, 2H), 3,46 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,24 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,59 (m, 5H), 1,57-1,42 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3).

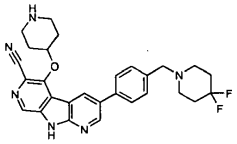
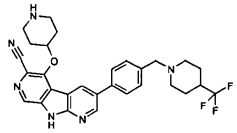
[+]Desviación del método: Se usó 9-Bencenosulfonil 5-bromo-3-piridin-4-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo en lugar de 9-bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo.

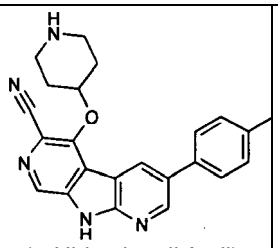
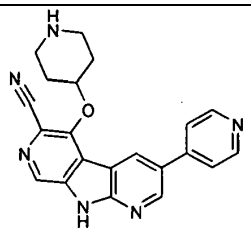
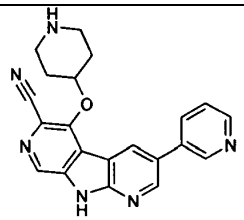
Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 12 se prepararon a través de procedimientos generales de Mitsunobu seguidos del acoplamiento general de Suzuki que se ha descrito anteriormente.

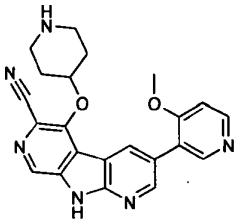
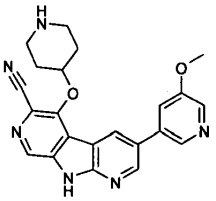
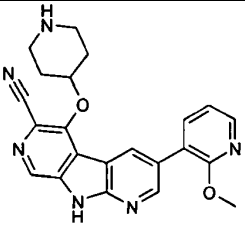
Tabla 12

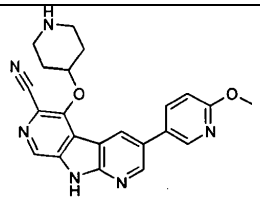
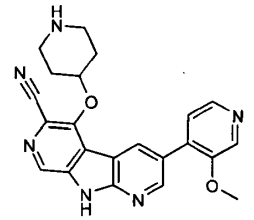
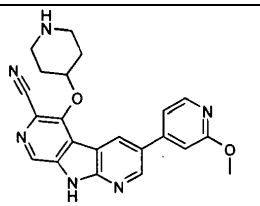
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Amino alcohol	Método de Mitsunobu	Método de acoplamiento	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
239	 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	F	R^3	5,38, 374, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,07 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,42 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,34-2,18 (m, 4H).
240	 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-((S)-piperidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 3-(S)-Hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	F	R^3	5,37, 374, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,14 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,13-1,93 (m, 2H), 1,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H).

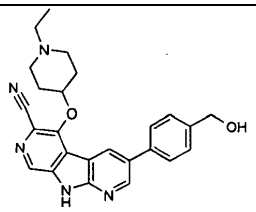
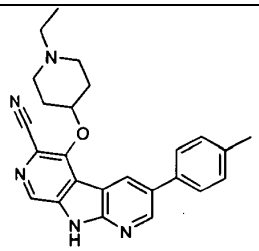
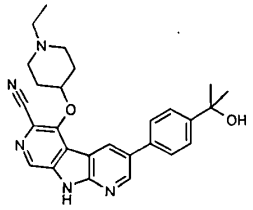
241	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N	NA	E^2	5,44, 402, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,92 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 11,7 Hz, 4H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
242	 3-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-Hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	S	4,55, 469, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,23 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,42 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,28 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,33-2,16 (m, 4H).

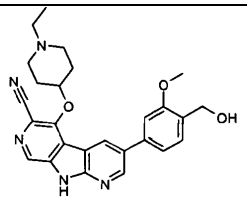
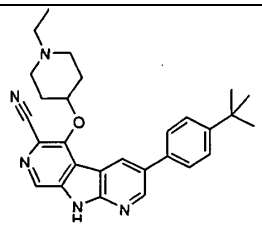
243	 3-[4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-Hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	S	4,93, 503, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,21 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 9,10-8,96 (m, 3H), 8,86-8,82 (m, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,52-3,30 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,10 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33-2,17 (m, 5H).
244	 5-(Piperidin-4-iloxi)-3-[4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	S	5,14, 535, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,25 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,39 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,19-2,96 (m, 4H), 2,69 (s, 1H), 2,35-2,19 (m, 4H), 2,10-1,91 (m, 4H).

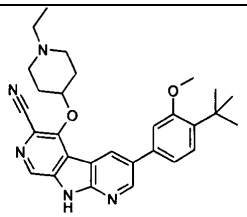
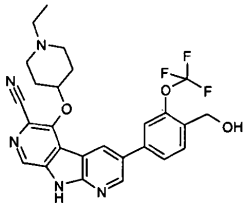
245	 3-(4-Hidroximetil-fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	S	5,62, 400, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,17 (s, 1H) 9,07 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 9,02 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,95-8,84 (m, 1H), 8,91-8,82 (m, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,10 (d, J = 11,3 Hz, 2H) 2,31-2,12 (m, 4H).
246	 5-(Piperidin-4-iloxi)-3-piridin-4-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	R′	4,16, 371, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,52 (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H); 9,19 (s, 1H), 8,96 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,94-8,90 (m, 2H), 8,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,12-5,03 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 2,34-2,28 (m, 4H).
247	 5-(Piperidin-4-iloxi)-3-piridin-3-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	R′	4,58, 371, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,36 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,16 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,84-8,77 (m, 3H), 7,95 (dd, J = 8,1, 5,3 Hz, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 3,38 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,31-2,22 (m, 4H).

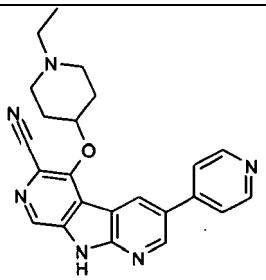
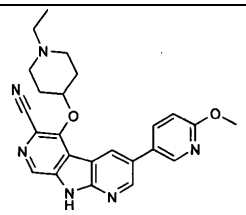
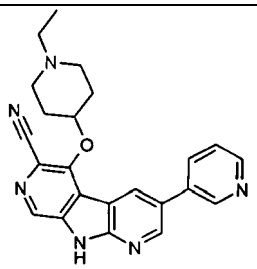
248	 3-(4-Metoxi-piridin-3-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	R^7	4,11, 401, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,35 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 8,95-8,93 (m, 1H), 8,91-8,82 (m, 2H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,09 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,32-2,16 (m, 4H).
249	 3-(5-Metoxi-piridin-3-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	R^7	5,23, 401, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,35 (s, 1H), 9,16 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,90-8,86 (m, 2H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,11 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,34-2,17 (m, 4H).
250	 3-(2-Metoxi-piridin-3-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	B	C^2	5,78, 401, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,86 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 3H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,06 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H).

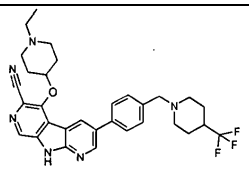
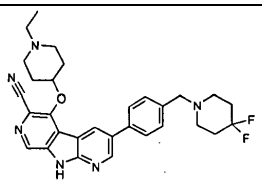
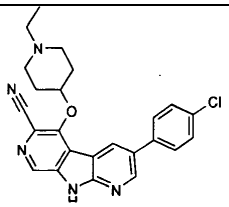
251	 3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	B	C^2	7,36, 401, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,07 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H).
252	 3-(3-Metoxi-piridin-4-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	A	R^1	5,10, 401, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,38 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 9,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,4 Hz, 1H) 5,03-4,96 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,08 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,32-2,14 (m, 4H).
253	 3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	B	E^5	7,33, 401, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,08 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H).

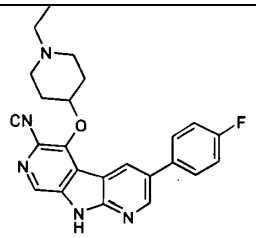
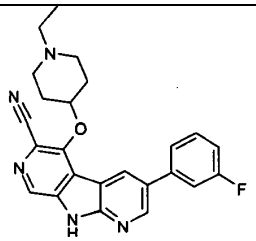
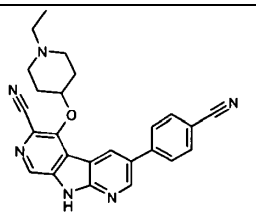
254	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(4-hidroximetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	D	B^8	6,89, 428, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 400 MHz): 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 5,04-4,94 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,49 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38-2,19 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
255	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-p-tolil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	D	B^5	8,41, 412, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 400 MHz): 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,06-4,96 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 5H), 2,38-2,20 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
256	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	D	B^5	7,87, 456, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 400 MHz): 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,68-7,67 (s, 4H), 5,06-4,95 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,50 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38-2,20 (m, 4H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

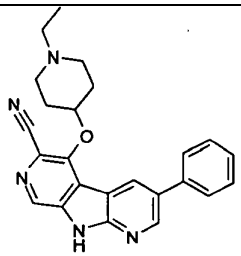
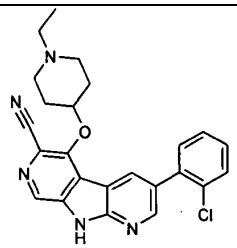
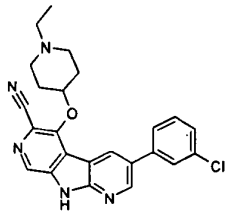
257	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(4-hidroximetil-3-metoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	D	B^5	7,29, 458, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 400 MHz): 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,49 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
258	 3-(4-terc-Butil-fenil)-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	D	B^5	9,86, 454, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 z, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 4H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

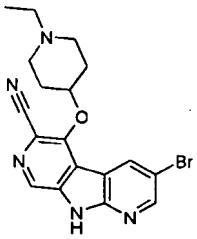
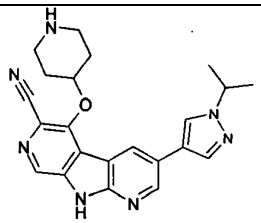
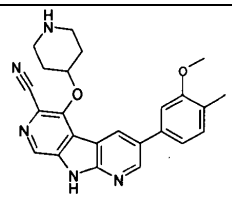
259	 3-(4-terc-Butil-3-metoxi-fenil)-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	D	B^5	10,17, 484, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,05 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,21-2,05 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).
260	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(4-hidroximetil-3-trifluorometoxi-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	D	B^1	8,49, 512, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,10 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,46 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,86-2,76 (m, 2,H), 2,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,23-2,04 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

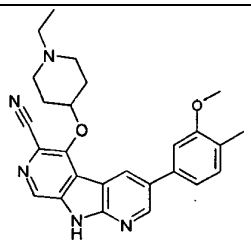
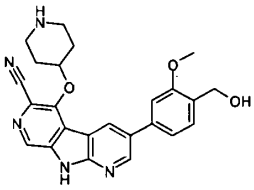
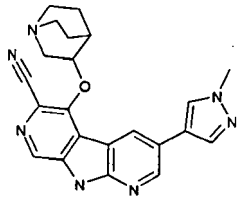
261	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-piridin-4-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N	NA	B/ C^2	4,42, 399, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,07 (s, 1H), 9,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,84-8,79 (m, 2H), 8,72 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 4,89-4,80 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,36 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,23-2,06 (m, 4H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
262	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N	NA	B^2	7,45, 429, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,02 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21-2,04 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
263	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-piridin-3-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N	NA	$B^{2/6}$	5,53, 399, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,21 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 8,66 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 4,95 (s, 1 H), 3,22-2,63 (m, 4H), 2,38-2,03 (m, 4H), 1,27-1,06 (m, 3H).

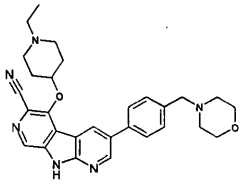
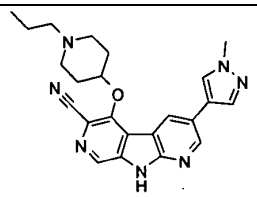
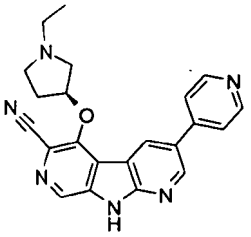
264	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-[4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B^8	5,68, 563, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 4H), 2,16-1,98 (m, 5H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 3H).
265	 3-[4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B	5,46, 531, F	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,67 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1H) 8,78 (s, 1,H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,11-5,01 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,56-2,42 (m, 2H), 2,37-2,18 (m, 4H), 2,17-1,98 (s, 6H), 1,18-1,05 (m, 3H).
266	 3-(4-Cloro-fenil)-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B	8,58, 432, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 400 MHz): 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H), 5,08-4,97 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 4H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 3H).

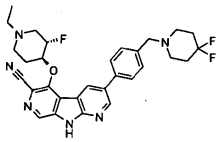
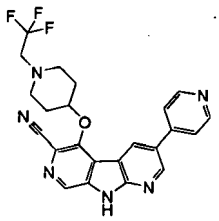
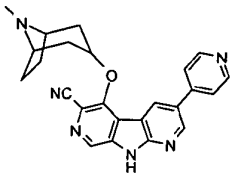
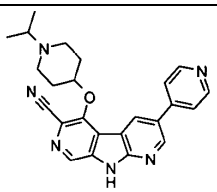
267	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(4-fluoro-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B^3	8,04, 416, F	($CDCl_3$ y DMSO-D_6, 400 MHz): 12,39 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,53-2,39 (m, 2H), 2,30-1,99 (m, 6H), 1,16-1,04 (m, 3H).
268	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(3-fluorofenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B	8,23, 416, F	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,20 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,36 (dt, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 4H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
269	 3-(4-Ciano-fenil)-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B^3	7,51, 423, F	($CDCl_3$ y DMSO-D_6, 400 MHz): 12,54 (s, 1H) 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77-8,68 (m, 1H), 7,87-7,74 (m, 4H), 5,05-4,92 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,57-2,37 (m, 2H), 2,35-1,97 (m, 6H), 1,22-1,02 (m, 3H).

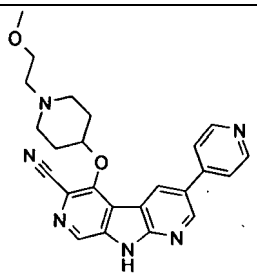
270	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-fenil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B^3	7,92, 398, F	($CDCl_3$ y DMSO-D_6, 400 MHz): 12,37 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75-8,65 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,55-2,37 (m, 2H), 2,34-2,05 (m, 6H), 1,21-1,03 (m, 3H).
271	 3-(2-Cloro-fenil)-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B^3	8,08, 432, F	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,64 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 5,08-4,96 (m, 1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,53-2,38 (m, 2H), 2,32-2,00 (m, 6H), 1,16-1,01 (m, 3H).
272	 3-(3-Cloro-fenil)-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N^2	NA	B^3	8,66, 432, F	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,34 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56-7,41 (m, 3H), 5,17-5,05 (m, 1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,56-2,40 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 4H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,17-1,05 (m, 3H).

273	 3-Bromo-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N A	D	B	6,43, 400/ 402, F	(400 MHz, CD_3OD): 8,71 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,51 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
274	 3-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	Stille C	B	[1]C	7,27, 402, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,03 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
275	 3-(3-Metoxi-4-metil-fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	B	[2]C	8,66, 414, F	(CD_3OD y $CDCl_3$, 400 MHz): 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H).

276	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(3-metoxi-4-metil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N	NA	B	8,79, 442, F	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,81 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,09-2,88 (m, 2H), 2,57-2,40 (m, 3H), 2,38-2,05 (m, 8H), 1,20-1,02 (m, 3H).
277	 3-(4-Hidroximetil-3-metoxi-fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina carboxílico	A	N	B	C	5,86, 430, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 9,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H).
278	 5-(1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-iloxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	3-Quinuclininol	A	N	NA	C[8]	6,25, 400, F	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,90 (s, 1H); 8,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,45-3,26 (m, 1H), 3,17-2,95 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,29-2,10 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 2H).

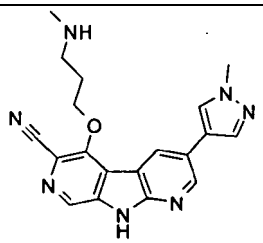
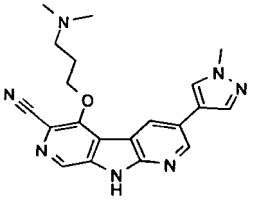
279	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Etil 4-hidroxi-piperidina	A	N	NA	B[5]	4,72, 497, F	($CDCl_3$, 400 MHz): 10,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84-8,71 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 5,12-5,01 (m, 1H), 3,77 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,57-2,41 (m, 5H), 2,37-2,00 (m, 4H), 1,73-1,50 (s a, 4H), 1,20-1,04 (s a, 2H).
280	 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(1-propil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N-Propil 4-hidroxi-piperidina	A	N	NA	Q	6,75, 416, F	(DMSO-D_6, 300 MHz): 12,91 (s a, 1H), 8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1 H), 7,99 (s, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,18-1,88 (m, 6H), 1,51-1,35 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
281	 5-((S)-1-Etil-pirrolidin-3-iloxi)-3-piridin-4-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	(R)-1-Etil-pirrolidin-3-ol	A	N	NA	B	3,40, 385, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 13,11 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 2H), 5,49-5,44 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,55-2,22 (m, 5H), 2,21-2,11 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

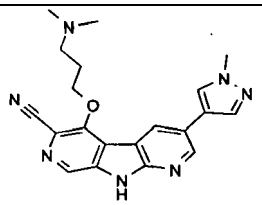
282	 trans-3-[4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-(-1-etil-3-fluoro-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	cis-1-Etil-3-fluoro-piperidin-4-ol	A	N	NA	B[4]	4,73, 340, F	($CDCl_3$ 400 MHz): 10,70 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,14-4,79 (m, 2H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,38-3,23 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,74-2,41 (m, 6H), 2,26-1,96 (m, 6H), 1,69-1,48 (m, 2H), 1,18-1,03 (m, 3H).
283	 3-Piridin-4-il-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	1-(2,2,2-Tri-fluoroetil) piperidin-4-ol	A	N	NA	B, Q[1]	9,41, 453, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 300 MHz): 9,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,74-8,67 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 2H), 5,09-4,96 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 4H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,32-2,07 (m, 4H).
284	 5-(8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-3-piridin-4-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	8-Metil-8-azabiciclo[3,2,1] octan-3-ol	A	N	NA	E[1]	4,40, 411, F	(DMSO-D_6, 300 MHz): 13,03 (s a, 1H), 9,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81-8,78 (m, 2H), 8,75-8,71 (m, 2H), 7,88-7,83 (m, 2H), 5,15-4,99 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 4H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 2H).
285	 5-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-3-piridin-4-il-9H-	1-Isopropil-piperidin-4-ol	A	N	NA	E	4,93, 413, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 300 MHz): 8,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73-8,66 (m, 2H), 7,81-7,75

	dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo							(m, 2H), 5,09-4,93 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,33-2,00 (m, 4H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
286	 5-(1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-3-piridin-4-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	1-(2-Metoxi-etil)-4-piperidinol	A	N	NA	E^2	4,76, 429, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 300 MHz): 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73-8,66 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 5,08-4,95 (m, 1H), 3,56 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,65 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,31-2,07 (m, 4H).

Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 13 se prepararon a través del procedimiento general de alquilación seguido de los procedimientos generales de desplazamiento de bromuro que se han descrito anteriormente.

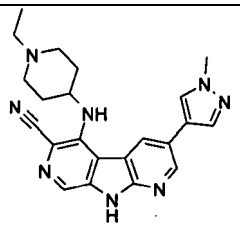
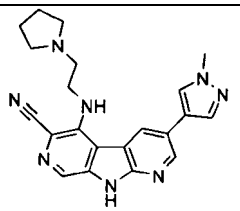
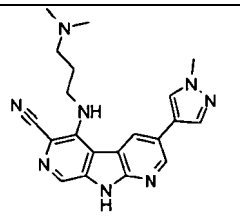
Tabla 13

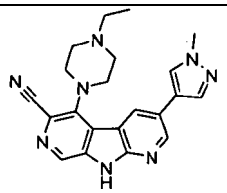
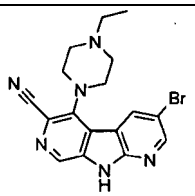
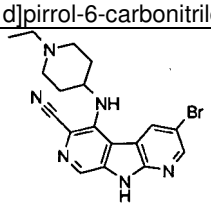
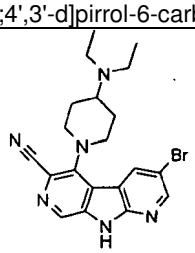
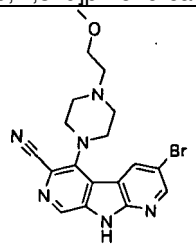
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de alquilación	Método de desplazamiento de bromuro	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
287	 5-(3-Metilamino-propoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	E	Q	5,29, 362, A	(CD_3OD, 400 MHz): 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73-8,69 (m, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,05-3,96 (m, 3H), 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H) 2,32-2,22 (m, 2H).
288	 5-(3-Dimetilamino-propoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	E	Q	4,96, 362, A	(CD_3OD, 400 MHz): 8,83 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 4,70 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,02-3,97 (m, 3H), 3,00 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 6H).

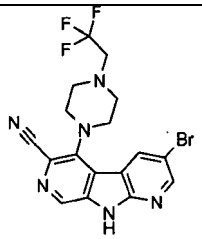
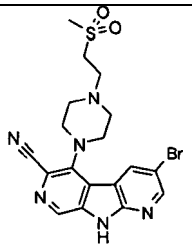
289	 5-(3-Dimetilamino-propoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	E	Q	5,20, 388, A	(DMSO-D_6, 400 MHz, DMSO-d6): 12,89 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,79-8,75 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,00 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,54 (s, 4H), 1,66-1,50 (m, 4H).

Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 14 se prepararon a través de los procedimientos generales de desplazamiento de bromuro que se han descrito anteriormente.

Tabla 14

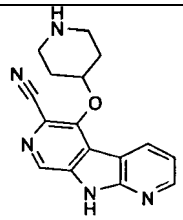
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de desplazamiento de bromuro	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^{1}H (ppm)
290	 5-(1-Etil-piperidin-4-ilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	C, Q, B	5,85, 401, F	($CDCl_3$ y MeOD, 400 MHz): 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,40 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,95 (d, J = 0,8 Hz, 1 H); 4,17-4,07 (m, 1 H); 4,02 (s, 3 H); 3,11-3,01 (m, 2 H); 2,51 (c, J = 7,2 Hz, 2 H); 2,29-2,12 (m, 4 H); 1,92-1,78 (m, 2 H); 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).
291	 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	C, B[1]	5,84, 387, F	($CDCl_3$ y MeOD, 400 MHz): 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,37 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 4,02-3,97 (m, 5 H); 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 2,76-2,68 (m, 4 H); 1,86-1,77 (m, 4 H).
292	 5-(3-Dimetilamino-propilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	B	C, B[2]	6,09, 375, F	($CDCl_3$ y MeOD, 400 MHz): 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 7,96 (d, J = 0,8 Hz, 1 H); 4,02 (s, 3 H); 3,99 (t, J = 6,9 Hz, 2 H); 2,72 (t, J = 7,1 Hz, 2 H); 2,44 (s, 6 H); 2,16-2,06 (m, 2 H).

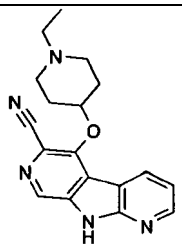
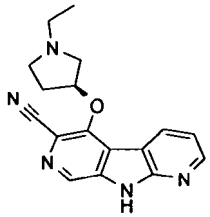
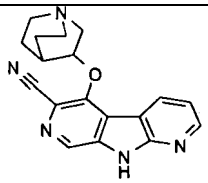
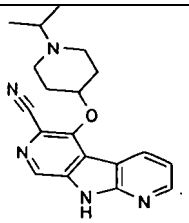
293	 5-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	Q[1]	5,15, 387, F	($CDCl_3$ y MeOD, 400 MHz): 8,82 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,74-8,71 (m, 2 H); 8,05 (s, 1 H); 7,90 (d, J = 0,8 Hz, 1 H); 4,02 (s, 3 H); 3,71-3,64 (m, 4 H); 2,94-2,84 (m, 4 H); 2,67 (c, J = 7,2 Hz, 2 H); 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).
294	 3-Bromo-5-(4-etil-piperazin-1-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	B[1]	4,62, 385, F	($CDCl_3$ y MeOD, 400 MHz): 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,75 (s, 1 H); 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 3,68-3,61 (m, 4 H); 2,90-2,81 (m, 4 H); 2,65 (c, J = 7,25 Hz, 2 H); 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).
295	 3-Bromo-5-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	C	C, Q	2,84, 399, G	($CDCl_3$ y MeOD, 400 MHz): 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,43 (s, 1 H); 4,22-4,08 (m, 1 H); 3,12-3,01 (m, 2 H); 2,52 (c, J = 7,2 Hz, 2 H); 2,31-2,14 (m, 4 H); 1,93-1,74 (m, 2 H); 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).
296	 3-Bromo-5-(4-dietilamino-piperidin-1-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	C, B	2,57, 427, G	($CDCl_3$ y MeOD, 400 MHz): 8,73-8,71 (m, 2 H); 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 3,68-3,54 (m, 4H); 2,96-2,86 (m, 1 H); 2,80 (c, J = 7,2 Hz, 4 H); 2,19-2,11 (m, 2 H); 1,99-1,86 (m, 2 H); 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 6 H).
297	 3-Bromo-5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	C, B[1]	5,42, 415, F	($CDCl_3$ y MeOD, 400 MHz): 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,74 (s, 1 H); 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 3,69-3,60 (m, 6 H); 3,42 (s, 3 H); 2,94-2,87 (m, 4 H); 2,79 (t, J = 5,45 Hz, 2 H).

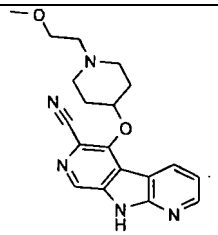
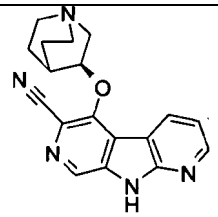
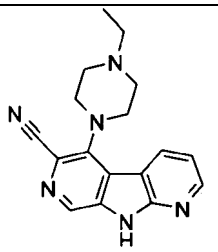
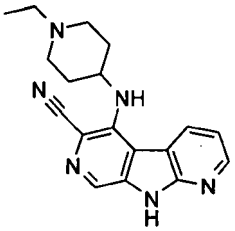
298	 3-Bromo-5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D	C, B[1]	4,60, 439, G	($CDCl_3$ y MeOD, 300 MHz): 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,75 (s, 1 H); 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 3,66-3,60 (m, 4 H); 3,25 (c, J = 9,6 Hz, 2 H); 3,10-3,04 (m, 4 H).
299	 3-Bromo-5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	D		2,45, 463, G	

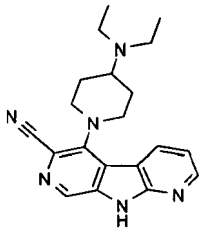
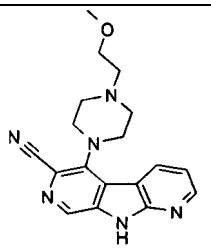
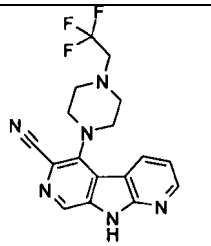
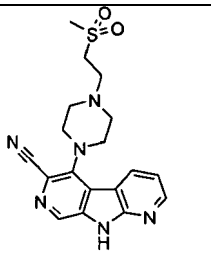
Los compuestos de los Ejemplos en la Tabla 15 se prepararon a través de los métodos generales de Mitsunobu o los métodos generales de desplazamiento de bromuro seguidos del procedimiento general de reducción que se ha descrito anteriormente.

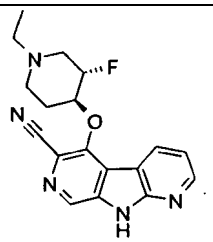
Tabla 15

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de Mitsunobu	Método de desplazamiento de bromuro	Método de reducción	Método de desprotección	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^1H (ppm)
300	 5-(Piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	A	B	C[2]	4,74, 294, F	(MeOD y $CDCl_3$, 300 MHz): 8,73 (s, 1 H); 8,66 (s, 1 H); 8,65-8,63 (m, 1 H); 7,46-7,41 (m, 1 H); 4,96-4,87 (m, 1 H); 3,21-3,13 (m, 2 H); 2,72-2,62 (m, 2 H); 2,23-2,13 (m, 2 H); 1,99-1,88 (m, 2 H).

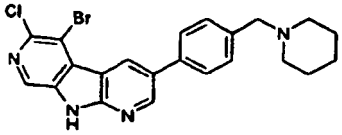
301	 5-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	A	E	B^4	5,10, 322, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,94 (s, 1H); 8,79 (s, 1 H); 8,71 (dd, J = 6,0, 1,7 Hz, 1 H); 8,60 (dd, J = 9,4, 1,7 Hz, 1 H); 7,47 (dd, J = 12,5, 4,7 Hz, 1 H); 4,78-4,66 (m, 1 H); 2,90-2,78 (m, 2 H); 2,34 (c, J = 7,2 Hz, 2 H); 2,13-2,00 (m, 4 H); 1,99-1,86 (m, 2 H); 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).
302	 5-((S)-1-Etil-pirrolidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	E	B^2	4,28, 308, F	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,92 (s, 1 H); 8,78 (s, 1 H); 8,74-8,68 (m, 2 H); 7,45 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1 H); 5,43-5,36 (m, 1 H); 3,05-2,94 (m, 2 H); 2,71-2,62 (m, 1 H); 2,57-2,42 (m, 2 H); 2,41-2,26 (m, 2 H); 2,21-2,09 (m, 1 H); 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).
303	 5-(1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	E	C, Q^2	4,88, 320, F	(DMSO-D_6, 300 MHz): 13,27-12,47 (s a, 1 H); 8,76 (s, 1 H); 8,70 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H); 8,53 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H); 7,48 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1 H); 5,09-4,98 (m, 1 H); 3,11-2,97 (m, 2 H); 2,89-2,54 (s, 4 H); 2,26-2,18 (m, 1 H); 2,17-2,03 (m, 1 H); 1,76 (m, 1 H); 1,56-1,39 (m, 2 H).
304	 5-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	E	C, Q^2	2,25, 336, H	($CDCl_3$ y MeOD, 300 MHz): 8,74 (s, 1 H); 8,68-8,66 (m, 1 H); 8,65 (s, 1 H); 7,46-7,40 (m, 1 H); 4,99-4,86 (m, 1 H); 3,05-2,94 (m, 2 H); 2,87-2,74 (m, 1 H); 2,50-2,38 (m, 2 H); 2,29-2,02 (m, 4 H); 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

305	 5-[1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	E	C, Q^2	5,46, 352, F	($CDCl_3$ y MeOD, 300 MHz): 8,74 (s, 1 H); 8,68-8,63 (m, 2 H); 7,45-7,40 (m, 1 H); 5,00-4,86 (m, 1 H); 3,57 (t, J = 5,5 Hz, 2 H); 3,37 (s, 3 H); 3,07-2,97 (m, 2 H); 2,66 (t, J = 5,55 Hz, 2 H); 2,44-2,31 (m, 2 H); 2,28-2,04 (m, 4 H).
306	 5-[(S)-(1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) oxi]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	B	E	B^1	5,02, 320, F	(DMSO-D_6, 300 MHz): 13,01 (s a, 1 H); 8,82 (d, J = 0,5 Hz, 1 H); 8,73 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H); 8,56 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H); 7,49 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1 H); 5,27-5,17 (m, 1 H); 4,14-3,99 (m, 1 H); 3,83-3,69 (m, 1 H); 3,55-2,92 (m, 5 H); 2,42-2,23 (m, 1 H); 1,97-1,62 (m, 3 H).
307	 5-(4-Etil-piperazin-1-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N A	C	A	N A	R^7	3,29, 307, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 400 MHz): 8,86 (s, 1 H); 8,84 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H); 8,69 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H); 7,50 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1 H); 4,01-3,76 (m, 4 H); 3,74-3,57 (m, 4 H); 3,42 (c, J = 7,3 Hz, 2 H); 1,49 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).
308	 5-(1-Etil-piperidin-4-il amino)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N A	C	A	N A	R^7	4,27, 321, F	($CDCl_3$ y CD_3OD, 400 MHz): 8,71 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,62 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1 H); 8,53 (s, 1 H); 7,43 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1 H); 4,44-4,32 (m, 1 H); 3,74-3,61 (m, 2 H); 3,27-3,03 (m, 4 H); 2,56-2,41 (m, 2 H); 2,30-2,14 (m, 2 H); 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

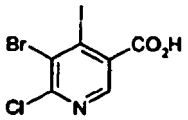
309	 5-(4-Dietilamino-piperidin-1-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N A	D	A	N A	R′	5,05, 349, F	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 8,78 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 3,75-3,61 (m, 5H), 3,46-3,35 (m, 4H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 6H).
310	 5-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N A	D	A	N A	R′	4,17, 337, F	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 3,87-3,76 (m, 6H), 3,66-3,50 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,45-3,36 (m, 2H).
311	 5-[4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N A	D	A	N A	R′	10,56, 361, F	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 6,3, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,24 (c, J = 9,7 Hz, 2H), 3,10-3,05 (m, 4H).
312	 5-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	N A	D	A	N A	R′	4,53, 385, F	($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 8,77 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 6,2, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 3,73-3,62 (m, 4H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 4H), 3,10-2,94 (m, 5H).

313	 trans-5-(-1-Etil-3-fluoro-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo	A	NA	A	E	R^5	4,73, 340, F	($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 5,15-4,74 (m, 2H), 3,36-3,23 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,62-2,35 (m, 3H), 2,28-2,04 (m, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 314: 5-Bromo-6-cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

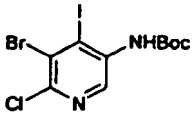


Etapa 1: Ácido 5-bromo-6-cloro-4-yodonicotínico



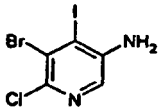
Se añadió *n*-butil litio (1,6 M en hexanos, 172 ml, 276 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (48,5 ml, 285 mmol) en THF anhidro (200 ml) a -50 ºC. Después de 20 min, se añadió en porciones ácido 5-bromo-6-cloronicotínico sólido (21,6 g, 92 mmol) y la suspensión resultante se dejó calentar a -20 ºC durante 1 h y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a -60 ºC y se transfirió mediante una cánula a una solución de yodo (70 g, 276 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -60 ºC a tal velocidad que la temperatura interna de la solución permaneció por debajo de -40 ºC. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la suspensión de color rojo oscuro resultante se disolvió en agua (500 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 200 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M y el precipitado de color beige resultado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (17,7 g, 53 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 8,30 (s, 1H).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (5-Bromo-6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico



Se añadió trietilamina (20,6 ml, 147 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-6-cloro-4-yodo-nicotínico (17,7 g, 49 mmol) y difenilfosforazida (15,8 ml, 73 mmol) en tolueno (100 ml) y *t*-BuOH (90 ml) y la solución resultante se calentó a 110 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 330 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21,1 g, 90 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 1,47 (s, 9H).

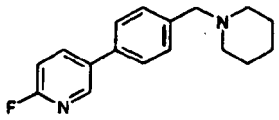
Etapa 3: 5-Bromo-6-cloro-4-yodo-piridin-3-ilamina



Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido

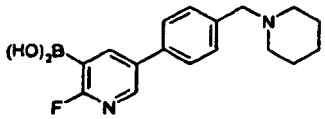
(5-bromo-6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (19,0 g, 44 mmol) en DCM (120 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 (70 g) eluyendo con acetonitrilo (100 ml) y después con amoniaco 2 N en metanol (100 ml). La fracción básica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (11,5 g, 78 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 7,23 (s, 1H), 5,92 (s, 2H).

Etapa 4: 2-Fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-piridina



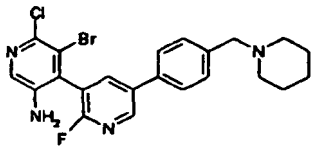
Una mezcla desgasificada de 5-bromo-2-fluoropiridina (578 µl, 5,60 mmol), ácido 4-piperidin-1-ilmetil-borónico (1,23 g, 5,6 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (205 mg, 5 % en mol) en una solución 1 N de fluoruro potásico (4 ml) y acetonitrilo (9 ml) se calentó en irradiación con microondas a 100 ºC durante 15 min. La mezcla en bruto resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, (amoniaco 2 N en MeOH) al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,27 g, 84 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,96 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, I H), 3,52 (s, 2H), 2,40 (s a, 4H), 1,59 (p, J = 6,0 Hz, 4H), 1,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,05 min, M+H$^+$ = 271.

Etapa 5: 5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-piridina del ácido 2-fluoro-3-borónico



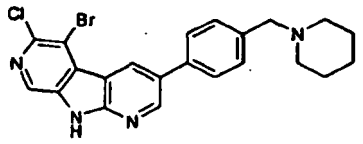
Se añadió di*iso*propilamina de litio (7,1 ml, 14,1 mmol) a una solución de 2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-piridina (1,27 g, 4,70 mmol) y borato de triisopropilo (3,26 ml, 14,1 mmol) en THF anhidro (12 ml) a -10 ºC. La solución resultante se agitó entre -10 ºC y 0 ºC durante 1 h, y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El aceite en bruto se trituró con ciclohexano:DCM (3: 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (677 mg, 46 %). RMN ^{1}H (DMSOD6, 300 MHz): 8,53 (s, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,54-3,42 (m, 2H), 2,44-2,24 (m, 4H), 1,57-1,45 (m, 4H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 2H). LCMS (Método B): T_R = 1,79 min, M+H$^+$ = 315.

Etapa 6: 5'-Bromo-6'-cloro-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



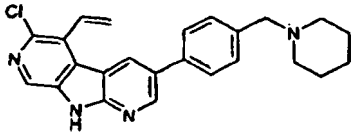
Una mezcla de 5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-piridina del ácido 2-fluoro-3-borónico (515 mg, 1,6 mmol), 5-bromo-6-cloro-4-yodo-piridin-3-ilamina (546 mg, 1,6 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) (60 mg, 5 % en mol) en una solución 1 N de fluoruro potásico (5 ml) y acetonitrilo (15 ml) se calentó con irradiación en microondas a 110 ºC durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (189 mg, 24 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,57 (dd, J = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,41 (s a, 4H), 1,64-1,58 (m, 4H), 1,48-1,44 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,41 min, M+H$^+$ = 475/477.

Etapa 7: 5-Bromo-6-cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

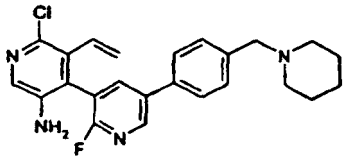


Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódico (3,9 ml, 3,90 mmol) a una solución de 5'-bromo-6'-cloro-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (187 mg, 0,39 mmol) en THF anhidro (7,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM:MeOH (4:1, 3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 4 g, ISCO, MeOH al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo beige (30 mg, 17 %).RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,51-2,47 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 4H), 1,51-1,45 (m, 2H). LCMS (Método A): T_R = 7,10 min, M+H$^+$ = 455/457.

Ejemplo 315: 6-Cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-5-vinil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

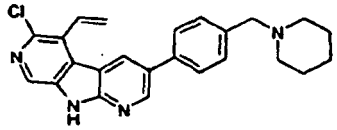


Etapa 1: 6'-Cloro-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-5'-vinil-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



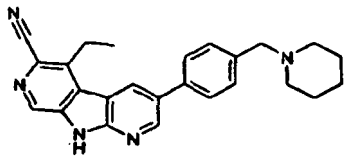
Una mezcla de 5'-bromo-6'-cloro-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (93 mg, 0,19 mmol), viniltributil estaño (63 µl, 0,21 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg, 5 % en mol) y cloruro de litio (25 mg, 0,59 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 4 g, ISCO, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo beige (77 mg, 82 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,50 (dd, J = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 18,0, 11,5 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 11,5, 1,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 18,0, 1,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,50-1,44 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,32 min, M+H$^+$ = 423/425.

Etapa 2: 6-Cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-5-vinil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

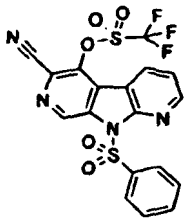


Se añadió *bis*(trimetilsilil)amida sódica (1,3 ml, 1,3 mmol) a una solución de 6'-cloro-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-5'-vinil-[3,4'] bipiridinil-3-ilamina (53 mg, 0,13 mmol) en THF anhidro (1 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo beige (13 mg, 26 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,47-2,37 (m, 4H), 1,64-1,59 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 2H). LCMS (Método A): T_R = 6,81 min, M+H$^+$ = 403/405.

Ejemplo 316: 5-Etil-3-(4-iperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

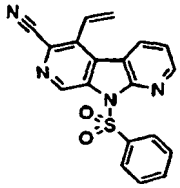


Etapa 1: 9-bencenosulfonil-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



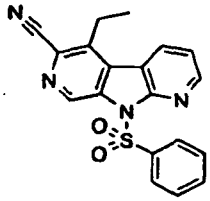
Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,91 g, 0,54 ml, 3,22 mmol) a una suspensión de 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (1,03 g, 2,93 mmol) en piridina (1,2 ml, 14,7 mmol) y DCM seco (20 ml) a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, columna de 5 g, Si-SPE, DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (855 mg, 60 %). LCMS (Método B): T_R = 4,22 min, $M+H^+$ = 483.

Etapa 2: 9-bencenosulfonil-5-vinil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



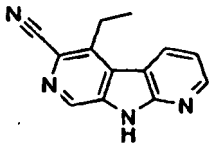
Una mezcla de 9-bencenosulfonil-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (150 mg, 0,31 mmol), tributil(vinil)estannano (102 µl, 0,35 mmol), cloruro de litio (40 mg, 0,93 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (7,0 mg, 6,0 µmol) en dioxano (1,5 ml) se desgasificó con argón y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con DCM (9 ml) y metanol (1 ml). El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, columna 2 g, Si-SPE, MeOH al 0-2 % en DCM) y se trituró con pentano (2 x 2 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 52 %). LCMS (Método B): T_R = 3,73 min, $M+H^+$ = 361.

Etapa 3: 9-bencenosulfonil-5-etil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



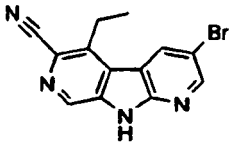
Una mezcla de 9-bencenosulfonil-5-vinil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (60 mg 0,16 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (20 mg) en THF (4 ml) y IMS (3 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y después la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con DCM y después el acetato de etilo y el filtrado combinado se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (60 mg, 99 %). LCMS (Método B): T_R = 3,78 min, $M+H^+$= 363.

Etapa 4: 5-Etil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



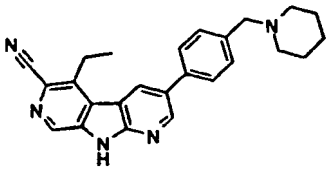
Una mezcla de 9-bencenosulfonil-5-etil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (60 mg, 0,16 mmol), DCM (3,0 ml) y amoniaco 7 N en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con metanol (2 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 81 %). LCMS (Método B): T_R = 2,81 min, $M+H^+$= 223.

Etapa 5: 3-Bromo-5-etil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



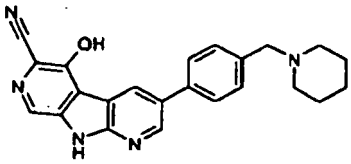
A una solución de 5-etil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (48 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió NBS (54 mg, 0,30 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con carbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se lavó con DCM (2 x 10 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2 x 10 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 79 %). LCMS (Método B): T_R = 3,34 min, $M+H^+$ = 301/303.

Etapa 6: 5-Etil-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrolo-6-carbonitrilo

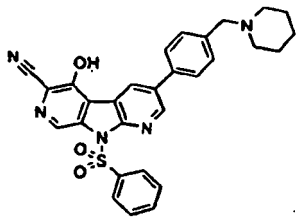


Una mezcla de 3-bromo-5-etil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (48 mg, 0,16 mmol), ácido 4-piperidin-1-ilmetil-fenil borónico (56 mg, 0,26 mmol), [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (12 mg, 0,016 mmol) en carbonato sódico acuoso 2 N (0,5 ml) y acetonitrilo (0,63 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 35 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna 2 g, ISCO, metanol al 0-5 % en DCM) y trituración con éter dietílico (2 x 1 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (29 mg, 46 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,93 (s a, 1H), 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,53-3,43 (m, 4H), 2,42-2,33 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 4H), 1,46-1,37 (m, 5H). LCMS (Método A): T_R = 6,23 min, $M+H^+$= 396.

Ejemplo 317: 5-Hidroxi-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

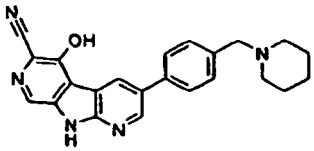


Etapa 1: 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-3-(4-piperidin-1-ilmetil fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



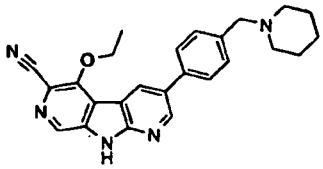
Una mezcla de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (150 mg, 0,35 mmol), ácido 4-piperidin-1-ilmetilfenil borónico (126 mg, 0,6 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (27 mg, 0,04 mmol) en acetato potásico acuoso 2 N (1,1 ml) y acetonitrilo (1,4 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) dando como resultado la formación de un precipitado. Las aguas madre de sobrenadante se decantaron y el precipitado se disolvió en metanol al 10 % en DCM. Las aguas madre decantadas se repartieron y la fase acuosa se lavó con metanol al 10 % en DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice, cartucho de 2 g, Si-SPE, MeOH al 0-20 % en DCM) que proporcionó el producto en bruto que se trituró con acetonitrilo (1 ml) y metanol (1 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (60 mg, 31 %). LCMS (Método B): T_R = 2,65 min, $M+H^+$ = 524.

Etapa 2: 5-Hidroxi-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Se disolvió 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (50 mg, 0,01 mmol) en una solución 0,15 N de hidróxido potásico en metanol (7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h y después se trató con una solución de fosfato potásico monobásico (136 mg, 1,0 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con agua (5 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, DCM y THF. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 500 mg, Si-SPE, metanol al 10-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal clorhidrato (25 mg, 63 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 11,86 (s a, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,92-2:83 (m, 2H), 1,85-1,63 (m, 5H), 1:45-1,31 (m, 1H). LCMS (Método A): T_R = 5,32 min, $M+H^+$ = 384.

Ejemplo 318: Clorhidrato de 5-etoxi-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

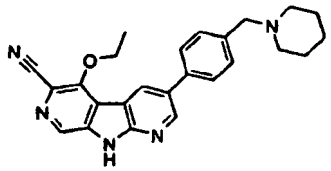


Etapa 1: 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-etoxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

Una solución de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (120 mg, 0,28 mmol) en THF anhidro (5 ml) se enfrió a 0 ºC y se trató con hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral; 12 mg, 0,30

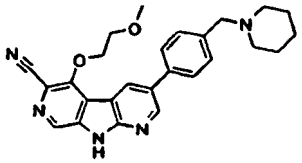
mmol). Después de que se detuvo el desprendimiento de gas, se añadió yodoetano (424 µl, 4,10 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a 60 ºC durante 5 h. Después, la reacción se dejó enfriar, se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, columna 2 g, Si II SPE, acetato de etilo al 10-100 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 23 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 4,75 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método B): T_R = 3,30 min, M+H$^+$= 457/459.

Etapa 2: Clorhidrato de 5-etoxi-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

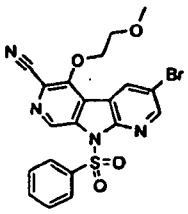


Una mezcla desgasificada de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-etoxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'd]pirrol-6-carbonitrilo (60 mg, 0,13 mmol), ácido 4-piperidin-1-ilmetilfenil borónico (48 mg, 0,22 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (10 mg, 0,013 mmol) en carbonato sódico acuoso 2 N (0,42 ml) y acetonitrilo (0,53 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y THF (5 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato sódico (5 ml). La fase acuosa se extrajo con THF (2 x 5 ml) y después la capa orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en 1:1 de DCM:MeOH que contenía 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 M y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna 2 g, Si-SPE, metanol al 5-25 % en DCM) y trituración con acetonitrilo y MeOH al 20 % en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato en forma de un polvo de color pardo (24 mg, 41 %). RMN ^{1}H (DMSOD6, 400 MHz): 8,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,64 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,54-3,45 (m, 4H), 3,44-3,26 (m, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 1,91-1,66 (m, 4H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método A): T_R = 4,94 min, M+H$^+$ = 412.

Ejemplo 319: 5-(2-Metoxietoxi)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

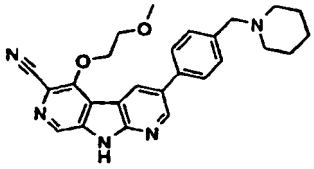


Etapa 1: 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-(2-metoxi-etoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



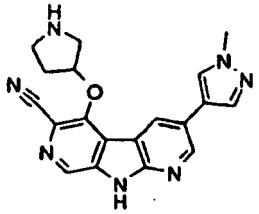
Una solución de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (120 mg, 0,28 mmol), 2-metoxietanol (128 µl, 1,60 mmol) y trifenilfosfina (315 mg, 1,60 mmol) en DMF anhidra (1,25 ml) se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo (252 µl, 1,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, columna de 5 g, Si-SPE, DCM al 30-50 % en pentano) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 37 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,58 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,22-8,00 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 4,74-4,69 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). LCMS (Método B): T_R = 4,25 min, M+H$^+$ = 487/489.

Etapa 2: 5-(2-Metoxietoxi)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

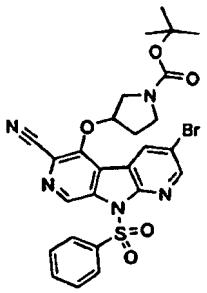


Una mezcla desgasificada de 3-bromo-5-(2-metoxi-etoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (50 mg, 0,10 mmol), ácido 4-piperidin-1-ilmetilfenil borónico (31 mg, 0,14 mmol), [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (9 mg, 0,012 mmol) en una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (0,42 ml) y acetonitrilo (0,53 ml) se calentaron con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 500 mg, Si-SPE, metanol al 0-20 % en DCM). El residuo resultante se disolvió en una solución 0,15 M de hidróxido potásico en metanol (7 ml) y se agitó durante 45 minutos. Se añadió dihidrogenofosfato potásico 1 N (1 ml) y después la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7 mediante la adición de dihidrogenofosfato potásico 1 N. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y etanol al 20 % en DCM (10 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 500 mg, Si-SPE, metanol al 2-4 % en DCM) y trituración con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (14 mg, 32 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,91 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,75-4,69 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,51-2,37 (in, 4H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 2H). LCMS (Método A): T_R = 6,27 min, $M+H^+$ = 442.

Ejemplo 320: Clorhidrato de 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(pirrolidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

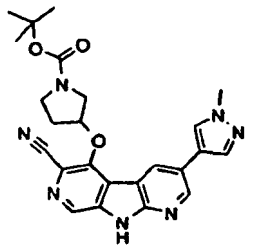


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-(9-bencenosulfonil-3-bromo-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico



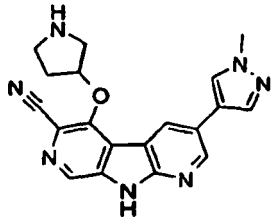
Una solución de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (200 mg, 0,46 mmol), éster terc-butílico del ácido 3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (670 mg, 3,56 mmol) y trifenilfosfina (724 mg, 2,76 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se trató gota a gota con azodicarboxilato de dietilo (0,53 ml, 3,40 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se dejó en reposo durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 20 g, Si-SPE, metanol al 0-20 % en DCM). La recogida de las fracciones apropiadas proporcionó el compuesto del título (160 mg, 57 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,57 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24-8,23 (m, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 5,88-5,83 (m, 1H), 4,36-4,11 (m, 1H), 3,87-3,36 (m, 2H), 2,48-2,26 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). LCMS (Método B): T_R = 4,51 min, $M+H^+$ = 598/600.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3-[6-Ciano-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico



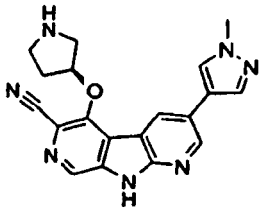
Una mezcla desgasificada de éster terc-butílico del ácido 3-(3-bromo-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-iloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (160 mg, 0,20 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (54 mg, 0,26 mmol), [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (20 mg, 0,026 mmol) en fluoruro potásico acuoso 1 N (0,60 ml, 0,60 mmol) y acetonitrilo (0,60 ml) se calentó a 130 ºC con irradiación en microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente diluida con agua (5 ml) y carbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna 2 g, cartucho Si-SPE, acetato de etilo al 0-100 % en DCM y después metanol) y trituración con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 30 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,78-8,71 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 5,81 (s, 0,5H), 5,73 (s, 0,5H), 4,01 (s, 3H), 3,86-3,57 (m, 3H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 1,39 (s, 4H), 1,33 (s, 5H). LCMS (Método B): T_R = 3,09 min, M+H$^+$ = 460.

Etapa 3: Sal clorhidrato de 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(pirrolidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



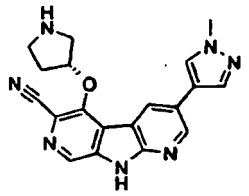
Se trató éster terc-butílico del ácido 3-[6-ciano-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico (28 mg, 0,06 mmol) con una mezcla de cloruro de acetilo y metanol (2:5, 1 ml). Después de 1 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con acetonitrilo, el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto en forma de un sólido de color amarillo (25 mg, 100 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 13,07 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 5H), 3,62-3,43 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H). LCMS (Método A): T_R = 4,97 min, M+H$^+$ = 360.

Ejemplo 321: Sal clorhidrato de 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



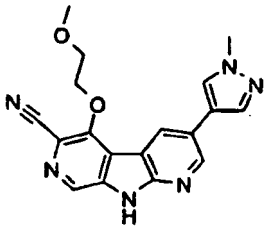
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 320 usando éster terc-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 13,06 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 4H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H). LCMS (Método A): T_R = 5,07 min, M+H$^+$ = 360.

Ejemplo 322: Sal clorhidrato de 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

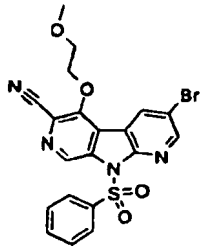


El compuesto del título se preparó usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 320 usando éster terc-butílico del ácido (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 13,07 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,68-5,61 (m, 1 H), 3,98-3,88 (m, 5H), 3,62-3,43 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H). LCMS (Método A): T_R = 4,97 min, $M+H^+$ = 360.

Ejemplo 323: 5-(2-Metoxietoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

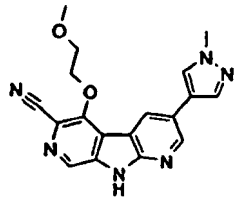


Etapa 1: 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-(2-metoxietoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una solución de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (145 mg, 0,3 mmol), 2-metoxietanol (158 µl, 2,0 mmol) y trifenilfosfina (525 mg, 2,0 mmol) en DMF anhidra (1,25 ml) se trató con azodicarboxilato de dietilo (0,315 ml, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se dejó en reposo durante 4 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml) y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 5 g, Si-SPE, acetato de etilo al 0-100 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 23 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,58 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 4,74-4,69 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,49 (s, 3H).

Etapa 2: 5-(2-Metoxietoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

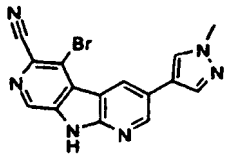


Una mezcla de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-(2-metoxietoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (35 mg, 0,07 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20 mg, 0,096 mmol), [1,1'-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg) en una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (0,30 ml) y acetonitrilo (0,30 ml) se

desgasificó y se calentó con irradiación en microondas a 130 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (5 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) y se dejó secar al aire. El sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 500 mg, Si-SPE, MeOH al 10 % en DCM) y trituración con acetonitrilo (2 x 0,25 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (12 mg, 50 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,91 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,36 (s, 3H). LCMS (Método A): T_R = 7,66 min, M+H$^+$= 349.

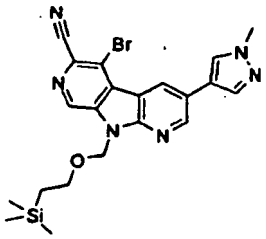
Ejemplo 324: 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(piperidin-4-ilsulfanil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

Etapa 1: 5-Bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



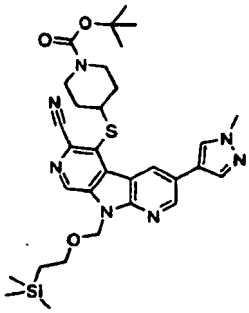
Una mezcla de 9-bencenosulfonil-5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-bipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (575 mg, 1,2 mmol) y fluoruro de *tetra*butilamonio (1,0 M en THF, 25 ml, 25 mmol) en THF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se suspendió en agua y se sonicó. El sólido resultante se recogió por filtración y se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (420 mg, 100 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

Etapa 2: 5-Bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



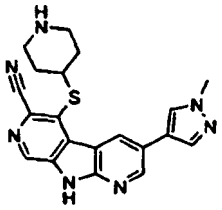
A una solución de 5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (547 mg, 1,55 mmol) en DMF (25 ml) en un flujo de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (93 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,39 mmol). Después de 20 min, se había formado una solución de color amarillo y se añadió (2-clorometoxietil)-trimetil-silano (358 µl, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se diluyó con agua y se sonicó. El sólido resultante se recogió por filtración y se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (404 mg, 54 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 6,06(s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 2 H), -0,03 (s, 9H).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[6-ciano-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico



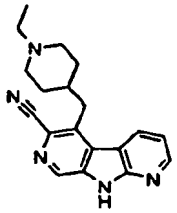
A una suspensión desgasificada de 5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9Hdipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (120 mg, 0,25 mmol), éster terc-butílico del ácido 4-mercaptopiperidina-1-carboxílico (54 mg, 0,25 mmol) y *terc*-butóxido sódico (26,4 mg, 0,28 mmol) en dimetoxietano (0,4 ml) en un vial para microondas de 5 ml cerrado herméticamente se le añadió una solución desgasificada de acetato de paladio (II) (2,2 mg, 0,01 mmol) y (*R*)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina (5,5 mg, 0,01 mmol) en dimetoxietano (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 22 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se absorbió sobre HM-N y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Si-SPE, (amoniaco 2 M en MeOH) al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (106 mg, 68 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,33 (s, 1H), 9,11-9,06 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,64-3,53 (m, 2H), 2,97-2,78 (m, 3H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,87-0,78 (m, 2H), -0,17 (s, 9H).

Etapa 4: 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(piperidin-4-ilsulfanil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

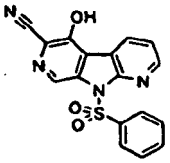


Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[6-ciano-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico (106 mg, 0,17 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre diclorometano (10 ml) y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se absorbió sobre HM-N y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 25 g, Si-SPE, (amoniaco 2 M en MeOH) al 0-13 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (21,5 mg, 25 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,02-8,97 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,54-3,21 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,65-1,47 (m, 2H). LCMS (Método F): T_R = 7,08 min, $M+H^+$= 390.

Ejemplo 325: 5-(1-Etil-piperidin-4-ilmetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

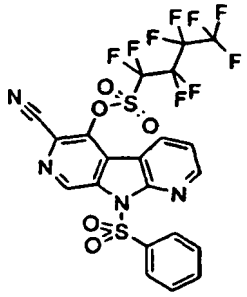


Etapa 1: 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



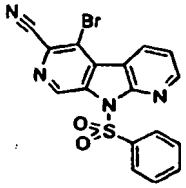
Una suspensión de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (5,0 g, 11,7 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (500 mg) en alcoholes metilados industriales (120 ml), acetato de etilo (25 ml), dimetilformamida (25 ml) y trietilamina (25 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 20 h. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y después la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo de color pardo resultante se suspendió en ácido clorhídrico acuoso (1 M, 40 ml), se sonicó durante 20 minutos y después se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (4,0 g, 98 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,27 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,73-8,65 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H).

Etapa 2: 9-bencenosulfonil-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluoro-butano-1-sulfónico



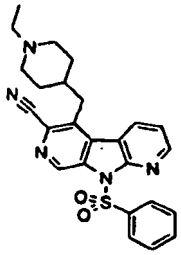
A una suspensión de 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (4,0 g, 11,4 mmol) en diclorometano (250 ml) se le añadió piridina (8,9 ml, 114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se enfrió a 0 ºC y se añadió anhídrido nonafluorobutanosulfónico (7,01 ml, 22,9 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a 0 ºC, se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 120 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Si-SPE, DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,34 g, 74 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,93 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,65 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 8,1, 1,65 Hz, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H).

Etapa 3: 9-bencenosulfonil-5-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una mezcla de 9-bencenosulfonil-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico (5,43 g, 8,4 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (10,0 g, 31 mmol) en 1,4-dioxano (175 ml) se calentó a 100 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,38 g, 68 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,74 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,29-8,22 (m, 2H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 2H).

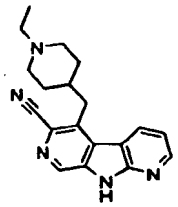
Etapa 4: 9-bencenosulfonil-5-(1-etil-piperidin-4-ilmetil)-9H-dipirido[2,3-b;4 ',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una mezcla de 1-etil-4-metileno-piperidina (540 mg, 4,32 mmol) y 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF, 8,0 ml, 4,0 mmol) se calentó a 65 ºC durante 3,5 h. Después, la solución enfriada resultante se añadió en porciones a una suspensión desgasificada de 9-bencenosulfonil-5-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (420 mg, 1 mmol), *bis*(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (90 mg, 0,11 mmol) y carbonato potásico (180 mg, 1,3 mmol) en agua (1 ml) y dimetilformamida (10 ml). La solución de color naranja resultante se calentó a 65 ºC durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (20 ml) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (15 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y la fase orgánica combinada se lavó

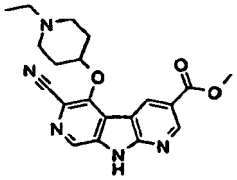
con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Si-SPE, MeOH al 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 43 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,81 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29-8,24 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 3,41 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 2,33-2,08 (m, 3H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS (Método G): T_R = 3,01 min, $M+H^+$ = 460.

Etapa 5: 5-(1-Etil-piperidin-4-ilmetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



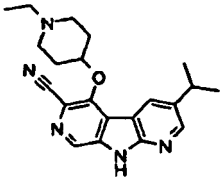
Una solución de 9-bencenosulfonil-5-(1-etil-piperidin-4-ilmetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (200 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (4 ml) en metanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 2 g, Si-SPE, MeOH al 0-20 % en DCM). El material resultante se trituró con acetonitrilo y metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 mg, 51 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,24 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,84-1,58 (m, 5H), 1,54-1,40 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Método H): T_R = 4,56 min, $M+H^+$ = 320.

Ejemplo 326: Éster metílico del ácido 6-ciano-5-(1-etilpiperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-3-carboxílico

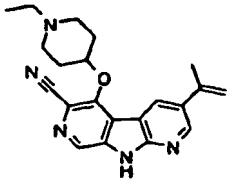


Se pusieron 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-(1-etilpiperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (150 mg, 0,278 mmol), molibdeno hexacarbonilo (73 mg, 0,278 mmol), catalizador de Herman (*trans*-di(μ-acetato)bis[(2-di*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II), 26 mg, 0,028 mmol) y *tetra*fluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (20 mg, 0,069 mmol) en un vial para microondas de 5 ml. A la mezcla se le añadieron dioxano (3 ml), metanol (1,5 ml) seguido de 1,8-diazabiciclo(5,4,0)undec-7-eno (0,12 ml, 0,833 mmol), el tubo se cerró herméticamente y se calentó con irradiación en microondas a 150 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, MeOH al 0-10 % en DCM). El material resultante se trituró con MeOH y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (29 mg, 28 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 5,21-5,06 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,07-2,88 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 2H), 2,41-2,06 (m, 6H), 1,20-1,07 (m, 3H). LCMS (Método H): T_R = 6,56 min, $M+H^+$= 380.

Ejemplo 327: 5-(1-Etilpiperidin-4-iloxi)-3-isopropil-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

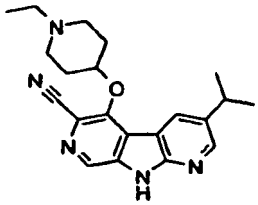


Etapa 1: 5-(1-Etilpiperidin-4-iloxi)-3-isopropenil-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



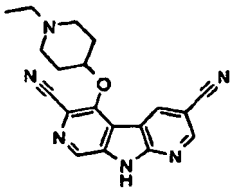
Se disolvieron 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (147 mg, 0,272 mmol) y [1,1'-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (11 mg, 0,014 mmol) en THF (9 ml), se añadió carbonato sódico acuoso 1 N (3 ml) seguido de pinacol éster del ácido isopropenilborónico (0,076 ml, 0,408 mmol) y se puso en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 50 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (4 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (163 mg) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 12,05 (s a, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (s, I H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,49 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 7H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: 5-(1-Etilpiperidin-4-iloxi)-3-isopropil-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



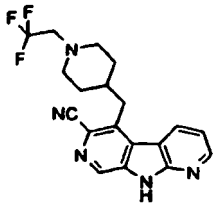
Una suspensión de 5-(1-etilpiperidin-4-iloxi)-3-isopropenil-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (98 mg, 0,271 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 mg) y trietilamina (0,5 ml) en IMS (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de un filtro PTFE y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo. El sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 27 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 12,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,11-4,77 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,14-2,90 (m, 3H), 2,42-2,18 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,29-1,17 (m, 3H). LCMS (Método H): T_R = 7,10 min, $M+H^+$ = 364.

Ejemplo 328: 5-(1-Etilpiperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-3,6-dicarbonitrilo

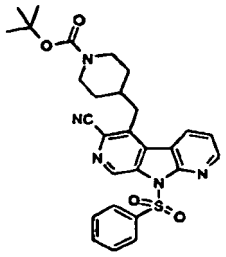


Se añadió DMF (8 ml) a una mezcla de 9-bencenosulfonil-3-bromo-5-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (200 mg, 0,37 mmol), cianuro de cinc (217 mg, 1,85 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (43 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas a 150 ºC durante 30 min. Después, se añadió trietilamina (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 24 h. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo en MeOH al 10 % en DCM (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se absorbió sobre HM-N y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (6 mg, 5 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 9,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,42 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 4H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método H): T_R = 5,27 min, $M+H^+$ = 347.

Ejemplo 329:5-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-piperidin-4-ilmetil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

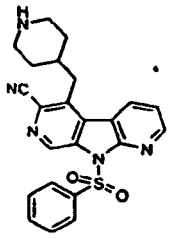


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-(9-bencenosulfonil-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico



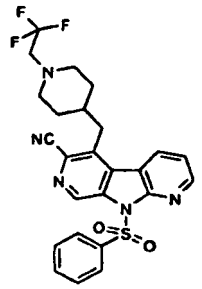
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-metileno-piperidina-1-carboxílico (0,70 g, 3,55 mmol) y 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (solución 0,5 M en THF, 7 ml, 3,5 mmol) se calentaron a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a una mezcla de 9-bencenosulfonil-5-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (0,41 g, 1,0 mmol), [1,1-*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (0,090 g, 0,11 mmol) y carbonato potásico (0,18 g, 1,3 mmol) en agua (1 ml) y DMF (10 ml) y después la mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 1,25 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción después se diluyó con agua (5 ml) y diclorometano (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con pentano (10 ml) y el material resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 5 g, SPE-Si II, metanol al 0-2 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (202 mg, 38 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,81 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,33-8,27 (m, 3H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 4,22-4,01 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,72-1,46 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2: 9-bencenosulfonil-5-piperidin-4-ilmetil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



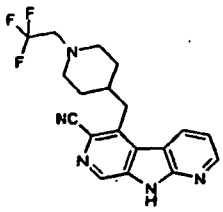
Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(9-bencenosulfonil-6-ciano-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-5-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico (202 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml), la mezcla resultante se agitó durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 5 g, SPE-NH_2, metanol al 0-8 % en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (150 mg, 80 %). LCMS (Método G): T_R = 3,07 min, $M+H^+$ = 432.

Etapa 3: 9-bencenosulfonil-5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-piperidin-4-ilmetil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



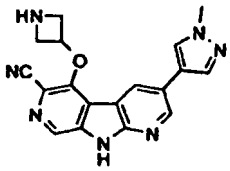
Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (100 mg, 0,77 mmol) y sulfónico 2,2,2-trifluoroetil éster del ácido trifluorometano (100 mg, 0,43 mmol) en THF (1 ml) a una solución de 9-bencenosulfonil-5-piperidin-4-ilmetil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo en THF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla se filtró a través de un cartucho SiII SPE de 2 g, eluyendo con THF. La lavados de THF se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna 2 g, Si II SPE, acetato de etilo al 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,16 g, 85 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,81 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,81-8,75 (m, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 3,35-3,27 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 5H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,86-1,60 (m, 4H).

Etapa 4: 5-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-piperidin-4-ilmetil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

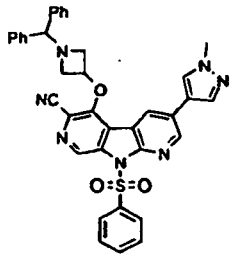


Se disolvió 9-bencenosulfonil-5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-piperidin-4-ilmetil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (0,16 g, 0,3 mmol) en fluoruro de *tetra*butilamonio (1 M en THF, 5 ml, 5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se filtró a través de un cartucho de NH_2 de 2 g, eluyendo con 1:1 de metanol/diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (10 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración. La purificación del sólido por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 5 g, SPE Si-II, metanol al 0-6 % en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 80 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,88 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72-8,64 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,09 (c, J = 10,3 Hz, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H). LCMS (Método H): TR = 9,20 min, M+H$^+$ = 374.

Ejemplo 330: 5-(Azetidin-3-iloxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

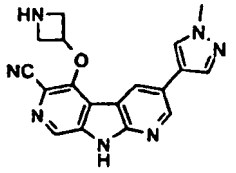


Etapa 1: 9-bencenosulfonil-5-(1-benzhidrilazetidin-3-iloxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo



Una mezcla de 9-bencenosulfonil-5-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (210 mg, 0,50 mmol), carbonato de cesio (320 mg, 0,98 mmol) y yoduro sódico (37 mg, 0,24 mmol) en DMF (10 ml) se calentaron a 130 ºC durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción después se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, SPE Si-II, metanol al 0-10 % en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (240 mg, 76 %). LCMS (Método G): T_R = 4,12 min, $M+H^+$ = 652.

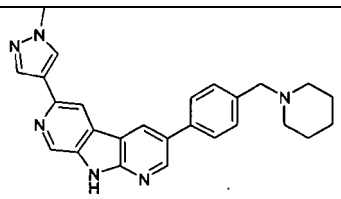
Etapa 2: 5-(Azetidin-3-iloxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo

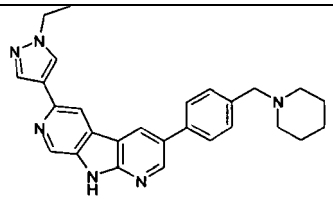
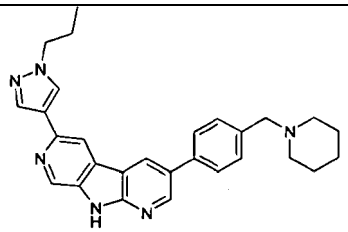
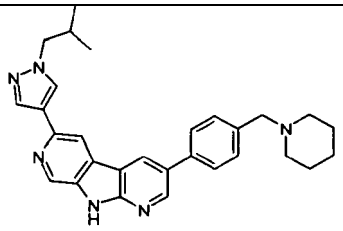
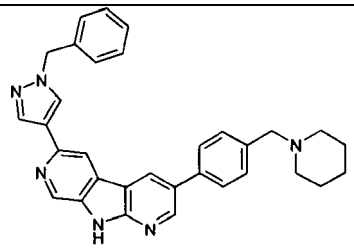
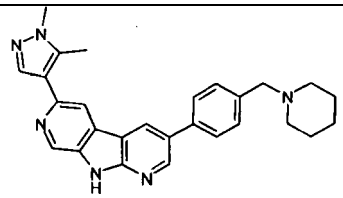


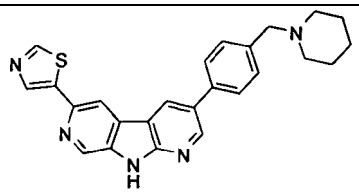
A una solución agitada de 9-bencenosulfonil-5-(1-benzhidrilazetidin-3-iloxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9Hdipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonitrilo (238 mg, 0,37 mmol) en metanol (10 ml) a 0 ºC se le añadió una solución de cloroformiato de 1-cloroetilo (120 µl, 1,1 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 40 ºC durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 11 g, SPE NH_2, metanol al 0-20 % en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 5 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,74-8,69 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,73-5,64 (m, 1H), 4,19-4,05 (m, 4H), 4,01 (s, 3H). LCMS (Método G): TR = 5,59 min, $M+H^+$ = 346,

Los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 16 se prepararon usando los métodos descritos anteriormente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado y los métodos generales de Suzuki.

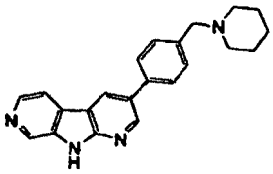
Tabla 16

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Método de acoplamiento Suzuki	Método(s) de purificación final	LCMS T_R, $M+H^+$, Método	RMN ^{1}H (ppm)
331	 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol	I	B[1]	4,7, 423, A	(CD_3OD, 300 MHz): 8,85 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,56-2,44 (m, 4H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 2H).

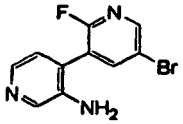
332	 6-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol	I	C, B, E, D	4,9, 437, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,12 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,21 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,41-2,34 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,47-1,37 (m, 5H).
333	 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-6-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol	I	C, B, D	951, 451, A	(DMSO-D_6, 400 MHz): 12,13 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,40-2,34 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 4H), 1,43-1,38 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
334	 6-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol	J	B	5,5, 465, A	(CD_3OD, 300 MHz): 8,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 4H), 2,35-2,19 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,59-1,48 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
335	 6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol	J	N, O, P, Q^3	5,8, 499, A	(CD_3OD, 300 MHz): 8,84 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42-7,29 (m, 5H), 5,42 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,55-2,45 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 4H), 1,53-1,47 (m, 2H).
336	 6-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol	J	O	4,7, 437, A	(CD_3OD, 300 MHz): 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,52-2,45 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H).

337	 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-6-tiazol-5-il-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol			6,02, 426, A	($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,67-2,53 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 4H), 1,59-1,47 (m, 2H) más uno intercambiable no observado.

Ejemplo 338: 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

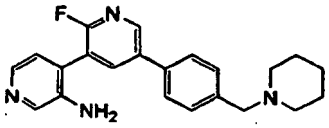


Etapa 1: 5-Bromo-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



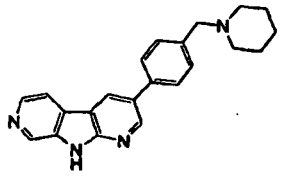
Una mezcla de 4-yodo-piridin-3-ilamina (1,027 g, 4,67 mmol), ácido 2-fluoro-5-bromopiridina-3-borónico (2,05 g, 9,33 mmol) y complejo de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (191 mg, 0,233 mmol) en acetonitrilo (12 ml) y una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (12 ml) se calentó a 95 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se trató con porciones adicionales del ácido borónico (0,5 equiv.) y de catalizador (5,0 % en mol), y se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con DCM y agua, y se filtró para retirar los sólidos. Las capas de filtrado se separaron, la fase acuosa se extrajo en DCM, y la fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en metanol al 20 % en DCM y se absorbió sobre gel de sílice para su purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 100 g, Biotage, metanol al 1-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (861 mg, 69 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 8,43 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,3 Hz, 2,5 Hz, 1H) 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H). LCMS (Método B): T_R = 0,95 min, M+H$^+$ = 268/270.

Etapa 2: 5-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



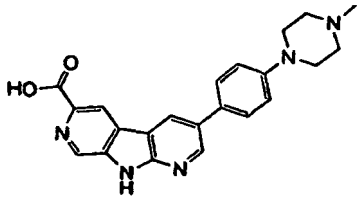
Una mezcla desgasificada de 5-bromo-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (861 mg, 3,21 mmol), ácido 4-piperidin-1-ilmetil-fenil borónico (816 mg, 3,72 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (169 mg, 0,241 mmol) en acetonitrilo (14 ml) y una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (8,0 ml) se calentó con irradiación en microondas a 100 ºC durante 25 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y metanol al 20 % en DCM, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo en metanol al 20 % en DCM. La fase orgánica combinada se concentró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en DCM/metanol, se absorbió sobre celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 100 g, Biotage, metanol al 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja oscuro (753 mg, 65 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 8,58 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 1,27 min, M+H$^+$ = 363.

Etapa 3: 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



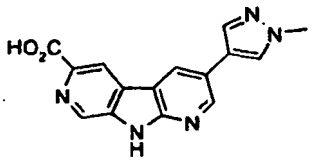
Se añadió gota a gota una solución 1 N de *bis*(trimetilsilil)amida en THF (2,78 ml, 2,80 mmol) a una solución de 5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (101 mg, 0,278 mmol) en THF (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se trató con agua. La solución de color pardo resultante se repartió entre DCM y agua, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo en metanol al 20 % en DCM. La fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, metanol al 1-20 % en DCM) para proporcionar un sólido de color naranja claro-amarillo (39,9 mg, 42 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 12,24 (s, 1H), 8,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,52 (m 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 4,64 min, M+H$^+$ = 343.

Ejemplo 339: Ácido 3-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico



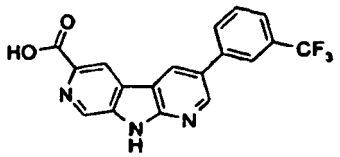
Una mezcla desgasificada de ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (37,7 mg, 0,13 mmol), ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico, pinacol éster (58,5 mg, 0,194 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (4,5 mg, 6,4 µmol) en acetonitrilo (2 ml) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido sulfúrico acuoso al 10 %, se filtró, y la solución en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,62 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,14-8,95 (m, 4H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,20 (c, J = 11,1 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H). LCMS (Método D): T_R = 5,09 min, M+H$^+$ = 388.

Ejemplo 340: Ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico



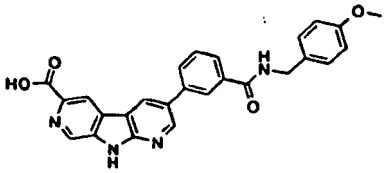
Una mezcla desgasificada de éster metílico del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (30,4 mg, 99,3 µmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (31,0 mg, 0,149 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (3,5 mg, 5,0 µmol) en acetonitrilo (2,5 ml) y una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (2,5 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido sulfúrico acuoso al 10 %, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 12,84 (s, 1 H), 9,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,92 (s, 3H). LCMS (Método D): T_R = 5,24 min, M+H$^+$ = 294.

Ejemplo 341: Ácido 3-(3-Trifluorometilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico

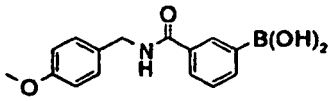


Una mezcla desgasificada de ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (20,0 mg, 68,5 µmol), ácido 3-(trifluorometil) fenilborónico (19,5 mg, 0,103 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (2,4 mg, 3,4 µmol) en acetonitrilo (0,3 ml) y una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (0,3 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido sulfúrico acuoso al 10 %. El sólido se retiró por filtración y el filtrado resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-45 % durante 45 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,75 (s, 1H), 9,38-9,00 (m, 3H), 8,21 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 10,76 min, M+H$^+$ = 358.

Ejemplo 342: Ácido 3-(3-{*N*-[(4-Metoxifenil)metil]aminocarbonil} fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico



Etapa 1: Ácido 3-{*N*-[(4-Metoxifenil)metil]aminocarbonil} fenilborónico

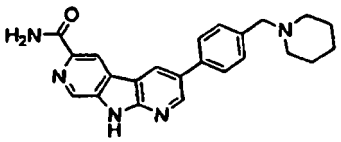


Se disolvieron ácido 3-carboxifenilborónico (140 mg, 0,84 mmol), PyBOP (376 mg, 0,72 mmol) y HOBt (97,7 mg, 0,72 mmol) en DMF (3,18 ml) y se trataron con DIPEA (420 µl, 2,41 mmol). Después de 5 min a temperatura ambiente, se añadió 4-metoxibencenometanamina (78 µl, 0,60 mmol). La mezcla de reacción homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-40 % durante 40 min, 35 ml/min) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Ácido 3-(3-{*N*-[(4-Metoxifenil)metil]aminocarbonil}fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3,-d]pirrol-6-carboxílico

Una mezcla desgasificada de éster metílico del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (40,4 mg, 0,13 mmol), ácido *N*-[(4-metoxifenil) metil]aminocarbonil} fenilborónico (41,4 mg, 0,15 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (4,6 mg, 66 mmol) en acetonitrilo (3,3 ml) y una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (3,3 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido sulfúrico acuoso al 10 %. El sólido se retiró por filtración, y el filtrado resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 5-40 % durante 40 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,74 (s, 1H), 9,28 (m, 1H), 9,13 (m, 1H), 9,07 (m, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (c, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (c, J = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H). LCMS (Método D): T_R = 9,61 min, M+H$^+$ = 423.

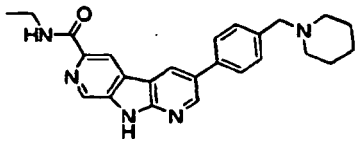
Ejemplo 343: 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxamida



Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (67,3 mg, 0,168 mmol) en amoniaco 7 M en metanol (8,0 ml) se calentó a 70 ºC durante 24 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 2-60 %/agua modificado con hidróxido de amonio al 0,1 %) para proporcionar un sólido mullido de color amarillo claro (10,3 mg, 16 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 12,56 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H),

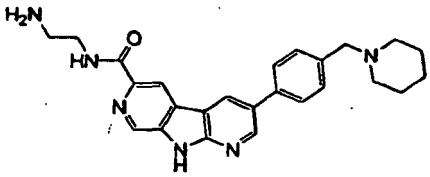
9,00 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,56-1,47 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 5,88 min, $M+H^+$ = 386.

Ejemplo 344: N-Etil-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxamida



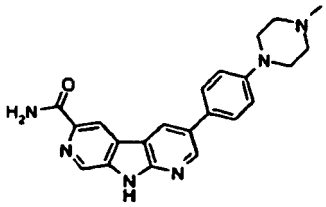
Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (152 mg, 0,380 mmol) en etilamina 2 M en THF (8,0 ml) se calentó a 80 ºC durante 4 días en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en DMSO y se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 2-60 %/agua modificado con hidróxido de amonio al 0,1 %] para proporcionar un sólido de color pardo oscuro (74,9 mg, 48 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 9,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,47-3,33 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método E): T_R = 3,30 min, $M+H^+$ = 414.

Ejemplo 345: N-(2-Aminoetil)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxamida



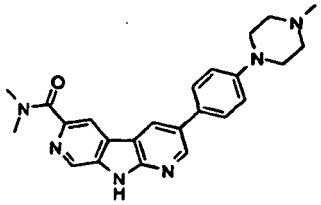
Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (152 mg, 0,380 mmol) en etilendiamina (8,0 ml) se calentó a 80 ºC durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 2-60 %/agua modificado con hidróxido de amonio al 0,1 %) para proporcionar un sólido de color pardo claro (45,4 mg, 28 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 9,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,45 min, $M+H^+$ = 429.

Ejemplo 346: Amida del ácido 3-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico



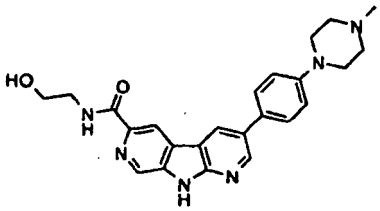
Se añadió DIPEA (14 µl, 77 µmol) a una solución de ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (20,0 mg, 51,6 µmol), PyBOP (28,2 mg, 54,2 µmol) y HOBt (8,4 mg, 62 µmol) en DMF (1 ml). Después de 10 min a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió una solución 0,5 M de amoniaco en 1,4-dioxano (500 µl, 0,258 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se acidificó con ácido sulfúrico acuoso al 10 % y se hizo homogénea con la adición de DMSO. La solución en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,48 (s, 1H), 9,11-8,89 (m, 4H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,55 (c, J = 12,2 Hz, 2H), 3,20 (c, J = 11,4 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H). LCMS (Método D): T_R = 6,35 min, $M+H^+$ = 387.

Ejemplo 347: Dimetilamida del ácido 3-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico



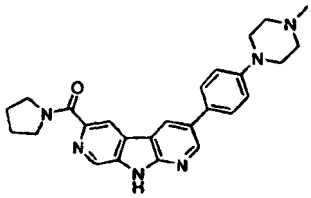
Se añadió DIPEA (14 µl, 77 µmol) a una solución de ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (20,0 mg, 51,6 µmol), PyBOP (28,2 mg, 54,2 µmol) y HOBt (8,4 mg, 62 µmol) en DMF (0,6 ml). Después de 10 min a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (20,0 mg, 0,258 mmol) y DIPEA (45 µl, 0,26 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se acidificó con ácido sulfúrico acuoso al 10 %, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,40 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,08 (m, 6H), 3,02 (m, 2H), 2,98 (s, 3H). LCMS (Método D): T_R = 6,19 min, M+H$^+$ = 415.

Ejemplo 348: (2-Hidroxietil) amida del ácido 3-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico

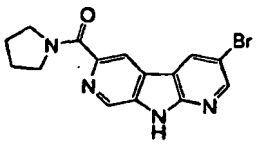


Se añadió DIPEA (13,5 µl, 77,4 µmol) a una solución de ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (20,0 mg, 51,6 µmol), PyBOP (28,2 mg, 54,2 µmol) y HOBt (8,4 mg, 62 µmol) en DMF (0,6 ml). Después de 10 min a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió etanolamina (16 µl, 0,26 mmol). Después de 30 min, la mezcla resultante se acidificó con ácido sulfúrico acuoso al 10 % y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMF, agua y ácido sulfúrico acuoso al 10 % y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,49 (s, 1H), 9,71 (s a, 1H), 9,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,89 (s. 3H), LCMS (Método D): T_R = 6,31 min, M+H$^+$ = 431.

Ejemplo 349: 6-(Pirrolidinilcarbonil)-3-[4-(4-metilpiperizin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

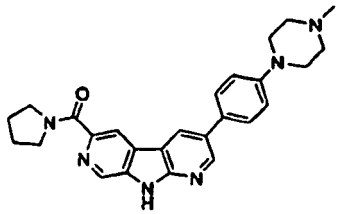


Etapa 1: 6-(Pirrolidinilcarbonil)-3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



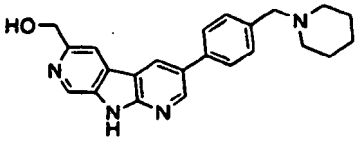
Se disolvió éster metílico del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (140 mg, 0,458 mmol) en pirrolidina (6 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío para proporcionar un sólido oleoso de color naranja brillante. El residuo se usó sin purificación.

Etapa 2: 6-(Pirrolidinilcarbonil)-3-[4-(4-metilpiperizin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



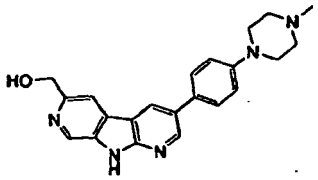
Una mezcla desgasificada de 6-(pirrolidinilcarbonil)-3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (158 mg, 0,457 mmol), ácido 4-(4-metilpiperizin-1-il)-fenil-1-borónico, pinacol éster (597 mg, 1,98 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (69,0 mg, 99,0 µmol, 5,0 % en mol) en acetonitrilo (2,5 ml) y carbonato sódico acuoso 1,0 M (2,5 ml) se calentó con irradiación en microondas a 120 ºC durante 10 minutos, se dejo enfriar y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar un sólido de color blanquecino (10,0 mg, 5 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz) 12,39 - 12,29 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 31), 8,86 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,25-3,18 (m, 4H), 2,47 (m, 3H), 2,24 (m, 4H), 1,87 (m, 4H). LCMS (Método D): T_R = 7,36 min, M+H$^+$ = 441.

Ejemplo 350: 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-metanol

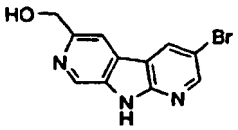


Se añadió lentamente una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (1,2 ml, 1,2 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (48,0 mg, 0,120 mmol) en THF a 0 ºC. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una porción más de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (1,2 ml, 1,2 mmol) a la mezcla homogénea de color naranja brillante-amarillo a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso y se diluyó con agua y DCM al 50 %/metanol. La mezcla resultante se trató con sal de Rochelle y se dejó en agitación vigorosamente durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración, y las capas de filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con metanol al 20 % en DCM y la fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 2-60 %/agua modificado con hidróxido de amonio al 0,1 %) para proporcionar un sólido de color amarillo claro (7,1 mg, 16 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,10 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 5,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,59-3,41 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,42 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 4,48 min, M+H$^+$ = 373.

Ejemplo 351: {3-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-metanol



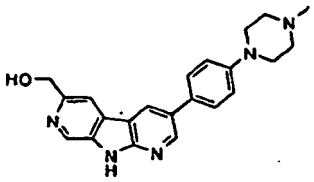
Etapa 1: 3-Bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-metanol



Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en THF, 16,3 ml, 16,3 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (500 mg, 1,63 mmol) en THF (10 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado, se diluyó con DCM y agua y el sólido se eliminó por filtración. Las capas del filtrado resultante se separaron y la fase acuosa se extrajo

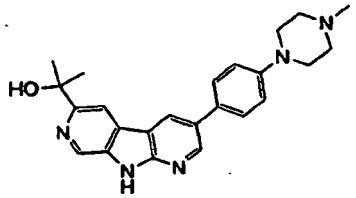
adicionalmente con DCM. La capa orgánica combinada se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, metanol al 1-15 % en DCM).

Etapa 2: {3-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-metanol

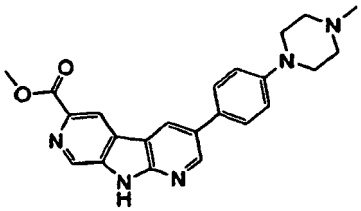


Una suspensión de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-metanol (40,7 mg, 0,146 mmol), pinacol éster del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico (46,4 mg, 0,154 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (5,1 mg, 7,3 µmol) en acetonitrilo (0,73 ml) y una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (0,73 ml) se calentó a 150 ºC con irradiación en microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con THF, el sólido se eliminó por filtración y se lavó con THF y DCM. El filtrado combinado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, (amoniaco 2 N metanol) al 1-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,46 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,38-3,30 (m, 8H), 2,89 (s, 3H). LCMS (Método D): T_R = 5,24 min, $M+H^+$ = 374.

Ejemplo 352: 2-{3-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-propan-2-ol

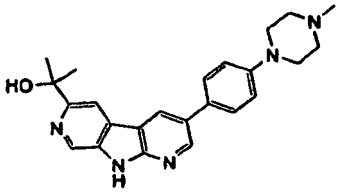


Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico



Se suspendieron éster metílico del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (100 mg, 0,327 mmol), ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico, pinacol éster (104 mg, 0,343 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (11,5 mg, 0,016 mmol) en acetonitrilo (1,8 ml) y una solución acuosa 1 N de acetato potásico (1,8 ml) y se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico y DCM, y el sólido se eliminó por filtración. Las capas del filtrado resultante se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, (MeOH que contenía trietilamina al 1 %) al 0-20 % en DCM).

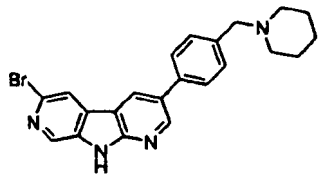
Etapa 2: 2-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-propan-2-ol



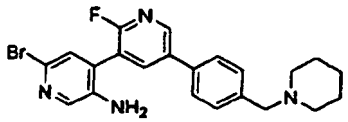
Se añadió una solución de cloruro de metilmagnesio 3 N en THF (545 µl, 1,6 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (54,7 mg, 0,136 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de

cloruro de amonio y se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en agua, DMF y ácido sulfúrico acuoso al 10 % y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % durante 40 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,85 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,15-8,84 (m, 4H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,20 (c, J = 10,0 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). LCMS (Método D): T_R = 2,91 min, M+H$^+$ = 402.

Ejemplo 353: 6-Bromo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b,4',3'-d]pirrol



Método 1: Etapa 1: 6'-Bromo-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina

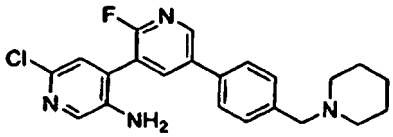


Una mezcla de 6-bromo-4-yodopiridin-3-amina (3,3 g, 8,0 mmol), 5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)piridina del ácido 2-fluoro-3-borónico (3,2 g, 10,0 mmol), y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (360 mg, 0,44 mmol) en fluoruro potásico acuoso 1 N (21 ml) y acetonitrilo (45 ml) se calentó a 90 ºC durante 4 h. La reacción enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 25 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 2 M en metanol)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/naranja (3,2 g, 91 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz,): 8,62 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 6,5 Hz), 7,35 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,34 (s, 4H), 1,51 (s, 4H), 1,40 (s, 2H).

Etapa 2: 6-Bromo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

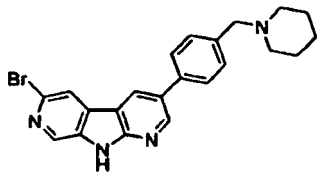
A una solución de 6'-bromo-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (1,5 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (41 ml) se le añadió *bis*(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 10,5 ml, 10 mmol) en un flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de ácido acético (1 ml). La mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 25 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 2 M en metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (620 mg, 43 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz) 12,37 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,38 (s, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 8,63 min, M+H$^+$ = 422/424.

Método 2: Etapa 1: 6'-Cloro-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



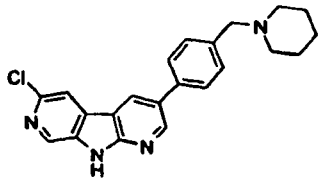
Una mezcla desgasificada de 5-bromo-6'-cloro-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (1,35 g, 4,46 mmol), bromhidrato del ácido 4-(piperidin-1-ilmetil)fenilborónico (2,28 g, 7,59 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (0,29 g, 0,35 mmol) en acetonitrilo (70 ml) y una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (12 ml) se calentó con irradiación en microondas a 100 ºC durante 30 minutos. La reacción enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 25 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 2 M en metanol)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/naranja (0,95 g, 54 %).

Etapa 2: 6-Bromo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



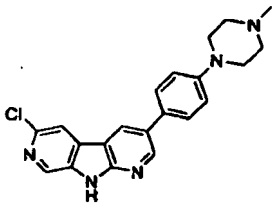
A una solución de 6'-cloro-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (1,6 g, 0,004 mol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (27 ml, 0,2 mol) que produjo inmediatamente un precipitado de color blanco. La reacción se calentó a 100 ºC durante 48 h. El sólido de la mezcla de reacción enfriada se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Después, el sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 25 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 2 M en metanol)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,1 g, 45 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz,): 8,62 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 6,5 Hz), 7,35 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,34 (s, 4H), 1,51 (s, 4H), 1,40 (s, 2H).

Ejemplo 354: 6-Cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



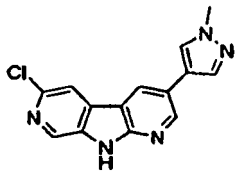
Una mezcla desgasificada de 3-bromo-6-cloro-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (1,00 g, 3,55 mmol), clorhidrato de 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina (1,24 g, 3,67 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloro paladio (II) (0,29 g, 0,35 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y una solución acuosa 2 N de fluoruro potásico (10 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida, se recogió en DCM/metanol y se cargó sobre un cartucho SCX-2 (20 g) que después se lavó con metanol (50 ml) y después con amoniaco 2 N en metanol (50 ml). Las fracciones combinadas básicas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (0,87 g, 66 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,38 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,39-2,33 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,27 min, $M+H^+$ = 377.

Ejemplo 355: 6-Cloro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



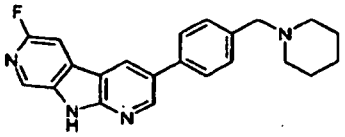
Una mezcla desgasificada de 3-bromo-6-cloro-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (43,0 mg, 0,152 mmol), ácido 4-(4-metilpiperizin-1-il)-fenil-1-borónico, pinacol éster (48,2 mg, 0,159 mmol) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (5,3 mg, 7,6 µmol, 5,0 % en mol) en acetonitrilo (0,63 ml) y acetato potásico acuoso 1 M (0,63 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos, se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, DMF y ácido sulfúrico al 10 % y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar un sólido de color amarillo claro (21,3 mg, 35 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,34 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,7, 3H), 7,09 (d, J = 8,8, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). LCMS (Método D): T_R = 8,90 min, $M+H^+$ = 378.

Ejemplo 356: 6-Cloro-3-(1-metilpirazol-4-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4'.3'-d]pirrol

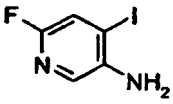


Una mezcla desgasificada de 3-bromo-6-cloro-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (34,6 mg, 0,122 mmol), 1-metil-4-(4 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (26,8 mg, 0,129 mmol) y cloruro de de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,3 mg, 6,1 µmol, 5,0 % en mol) en acetonitrilo (0,51 ml) y acetato potásico acuoso 1 M (0,51 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos, se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, DMF y ácido sulfúrico al 10 % y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar un sólido de color blanquecino (15,4 mg, 44 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,32 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,69 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,28 *(d, J* = 0,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). LCMS (Método D): T_R = 9,61 min, M+H$^+$ = 284.

Ejemplo 357: 6-Fluoro-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

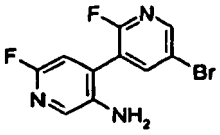


Etapa 1: 6-Fluoro-4-yodopiridin-3-ilamina



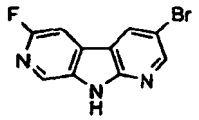
Se disolvió éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-4-yodopiridin-3-il)-carbámico (1,75 g, 5,18 mmol) en DCM (25 ml) y se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se evaporó al vacío. El residuo resultante se trató con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja, que cristalizó después de un periodo de reposo (1,23 g, 99 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 3,99 (s, 2H). LCMS (Método B): T_R = 2,52 min, M+H$^+$ = 239.

Etapa 2: 5-Bromo-2,6'-difluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



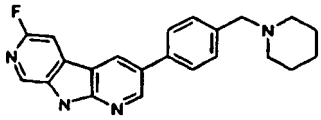
Una mezcla de 6-fluoro-4-yodopiridin-3-ilamina (1,57 g, 6,59 mmol), ácido 2-fluoro-5-bromopiridina-3-borónico (2,17 g, 9,89 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,43 g, 0,53 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (25 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,54 g, 29 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,37 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H). LCMS (Método B): T_R = 3,01 min, M+H$^+$ = 286/288.

Etapa 3: 3-Bromo-6-fluoro-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



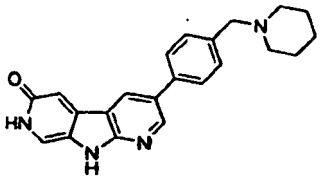
Se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2,6'-difluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (0,79 g, 2,76 mmol) en THF (15 ml) durante 10 minutos a *bis*(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 5,5 ml, 5,52 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 minutos y después se inactivó mediante la adición de agua (2 ml). La solución de color negro resultante se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido de color blanquecino. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo (30 ml), se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (5 ml) y se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,51 g, 65 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 9,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H). LCMS (Método B): T_R = 3,10 min, M+H$^+$ = 266/268.

Etapa 4: 6-Fluoro-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



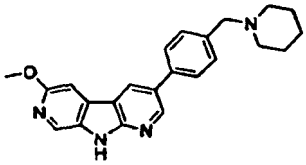
Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (100 mg, 0,38 mmol), ácido 4-bencilpiperidina borónico (123 mg, 0,56 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (31 mg, 0,038 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y una solución acuosa 2 N de fluoruro potásico (1,5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación en microondas a 150 ºC durante 30 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). El residuo sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 4 g, ISCO, metanol al 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (90 mg, 67 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 12,27 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,42-2,29 (m, 4H), 1,54-1,47 (m, 4H), 1,44-1,34 (m, 2H). LCMS (Método A): T_R = 5,87 min, M+H$^+$ = 361.

Ejemplo 358: 6-Oxo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-6,7-dihidro-9H-dipirido[2,3-b;4'.3'-d]pirrol

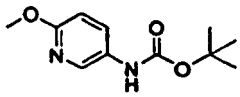


A 6-metoxi-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (200 mg, 0,5 mmol) se le añadió HBr (33 % en ácido acético, 5 ml) y la reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. Después, la mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min] para proporcionar el compuesto del título as un sólido de color amarillo brillante (50 mg, 30 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 11,51 (s, 1H), 8,91-8,74 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,68-6,44 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 4,97 min, M+H$^+$ = 359.

Ejemplo 359: 6-Metoxi-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

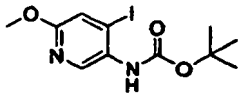


Etapa 1: 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo



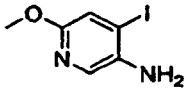
Una mezcla de 6-metoxipiridin-3-amina (14 g, 0,11 mol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (32 g, 0,15 mol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a 75 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 120 g, ISCO, acetato de etilo al 0-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (20 g, 80 %).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (6-Metoxi-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico



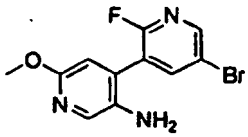
Se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 100 ml, 240 mmol) durante 1 h a una mezcla enfriada (-78 ºC) de 6-metoxipiridin-3-il carbamato de *terc*-butilo (16 g, 71 mmol) y *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiletilendiamina (34 ml, 221 mmol) en éter dietílico (100 ml). La reacción se agitó a -78 ºC durante 30 minutos, después se calentó a -20 ºC y se dejó en agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se transfirió mediante una cánula durante quince minutos a una solución enfriada (-78 ºC) de 1-cloro-2-yodoetano (48 g, 243 mmol) en éter dietílico (50 ml). Tras la adición completa, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación a esta temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y agua (200 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con sulfito sódico saturado (50 ml), ácido clorhídrico 1 N (100 ml), agua (100 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 120 g, ISCO, acetato de etilo al 0-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (18 g, 72 %).

Etapa 3: 6-Metoxi-4-yodopiridin-3-amina



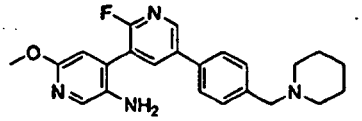
Una solución de éster terc-butílico del ácido (6-metoxi-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico (18 g, 51 mmol) en DCM (50 ml) y TFA (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se evaporó al vacío. El residuo resultante se trató con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (10 g, 60 %).

Etapa 4: 5-Bromo-6'-metoxi-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



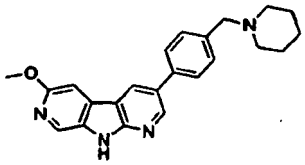
Una mezcla de 6-metoxi-4-yodopiridin-3-amina (9,5 g, 38 mmol), ácido 5-bromo-2-fluoropiridin-3-ilborónico (16,7 g, 76 mmol) y 1,1'-[*bis*{difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,5 g, 2 mmol) en fluoruro potásico acuoso 1 N (95 ml) y acetonitrilo (200 ml) se calentó a 95 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 120 g, ISCO, acetato de etilo al 0-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/naranja (8,0 g, 71 %).

Etapa 5: 6'-Metoxi-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



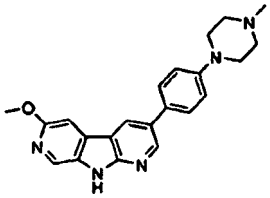
Una mezcla de 6'-metoxi-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (1,0 g, 3,4 mmol), bromhidrato del ácido 4-(piperidin-1-ilmetilifenilborónico (1,7 g, 5,7 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (0,18 g, 0,25 mmol) en fluoruro potásico acuoso 1 N (8,4 ml) y acetonitrilo (12 ml) se calentó con irradiación en microondas a 100 ºC durante 25 minutos. La reacción enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 25 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 2 M en metanol)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/naranja (1,0 g, 77 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 3H), 7,42 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,34 (s, 4H), 1,51 (s, 4H), 1,40 (s, 2H).

Etapa 6: 6-Metoxi-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol

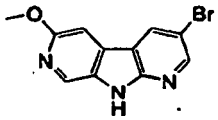


A una solución de 6'-metoxi-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (43 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,8 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 0,33 ml, 0,332 mmol) en un flujo de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y después se interrumpió con ácido acético (1 ml). La mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (10 mg, 20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 11,82 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método E): T_R = 2,40, M+H$^+$ = 373.

Ejemplo 360: 6-Metoxi-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4'-3'-d]pirrol

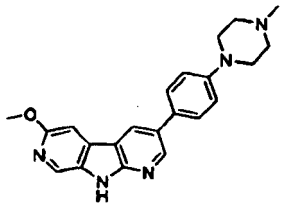


Etapa 1: 6-Metoxi-3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3-d]pirrol



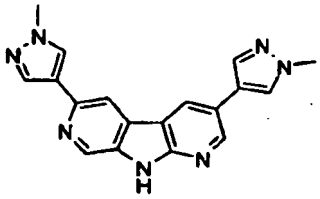
Se añadió gota a gota una solución 1 N de *bis*(trimetilsilil)amida en THF (6,81 ml, 6,81 mmol) a una solución de 5-bromo-2-fluoro-6'-metoxi-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (203 mg, 0,681 mmol) en THF (12,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo y metanol, se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja-castaño (89,0 mg, 47 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,44-12,12 (m, 1H), 7,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,75 (s, 3H). LCMS (Método B): T_R = 1,83 min, M+H$^+$ = 278/280.

Etapa 2: 6-Metoxi-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-9H-dipiridol[2,3-b;4',3'-dipirrol

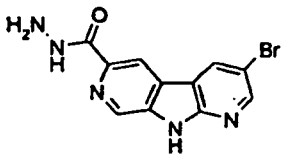


Una mezcla desgasificada de 6-metoxi-3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (89,0 mg, 0,320 mmol), ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil-1-borónico, pinacol éster (102 mg, 0,336 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11,2 mg, 16,0 umol, 5,0 % en mol) en acetonitrilo (1,3 ml) y acetato potásico acuoso 1 M (1,3 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en agua, DMF y ácido sulfúrico al 10 % y se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 0-25 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 %] para proporcionar un sólido de color amarillo claro (17,3 mg, 15 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 11,72 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,71 (m, 4H), 2,41 (m, 4H). LCMS (Método D): T_R = 6,70 min, M+H$^+$ = 374.

Ejemplo 361: 3,6-*Bis*(1-metil-4-pirazolil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

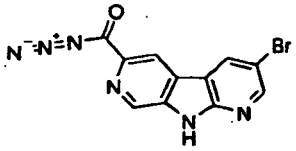


Etapa 1: Hidrazida del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4'.3'-d]pirrol-6-carboxílico



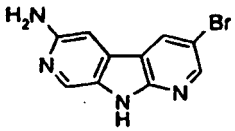
Una solución de éster metílico del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (582 mg, 1,90 mmol) y hidrazina hidrato (2,29 ml, 47,0 mmol) en etanol (4,6 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera inerte. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol y se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño-amarillo.

Etapa 2: Ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico azida



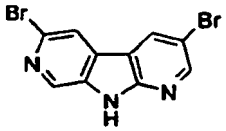
Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (3,0 ml, 90 mmol) a una suspensión de hidrazida del ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (530 mg, 1,73 mmol) en agua (12,4 ml). Una vez homogénea, la solución se enfrió a 0 ºC y a la mezcla se le añadió una solución 3 N de nitrito sódico en agua (0,60 ml, 2,0 mmol). Después de 1 h, se añadieron 1,03 equiv. más de nitrito sódico 3 N en agua (0,60 ml, 2,0 mmol) y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después de 17 h a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a 0 ºC, se añadió una solución 3 N de nitrito sódico en agua (0,60 ml, 2,0 mmol) y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se hizo básica con una solución saturada de bicarbonato sódico, y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un desecador al vacío para proporcionar un material sólido que era puro al 70 % mediante el análisis por LCMS.

Etapa 3: 6-Amino-3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



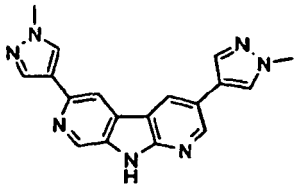
Una suspensión de ácido 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico azida (1,09 g, 3,44 mmol) en una mezcla de 1:1 de agua-ácido acético (3,52 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, (MeOH que contenía el 1 % de amoniaco 2 N en MeOH) al 1-20 % en DCM) y se recristalizó en piridina para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: 3,6-Dibromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



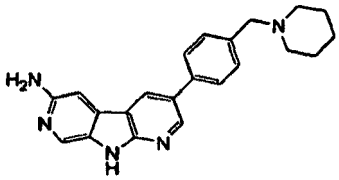
Se añadió una solución de bromuro de hidrógeno (33 %) en ácido acético (1,10 ml, 6,08 mmol) a 6-amino-3-bromo-9Hdipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (80,1 mg, 0,304 mmol) a 0 ºC. A la suspensión resultante se le añadió bromo (18 µl, 0,34 mmol), y después una solución 1 N de nitrito sódico en agua (0,43 ml, 0,43 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de amonio concentrado-agua (1:1) y DCM, se filtró para retirar el sólido, y las capas de filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo en DCM y la fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 0-100 % en hexanos).

Etapa 5: 3,6-*Bis*(1-Metil-4-pirazolil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

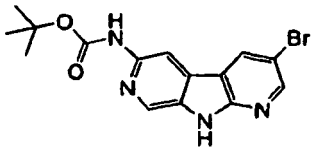


Una suspensión de 3,6-dibromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (9,3 mg, 28 µmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (17,8 mg, 85,3 µmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (1,0 mg, 14 µmol) en acetonitrilo (0,18 ml) y una solución acuosa 2 N de carbonato sódico se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, y el sólido se lavó secuencialmente con agua, DCM y MeOH al 20 % en DCM. El filtrado se combinó, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo en MeOH al 20 % en DCM. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH al 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,01 (s, 1H), 8,83 (m, 2H), 8,78 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98-3,91 (s, 6H). LCMS (Método D): T_R = 7,53 min, $M+H^+$ = 330.

Ejemplo 362: 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-amina

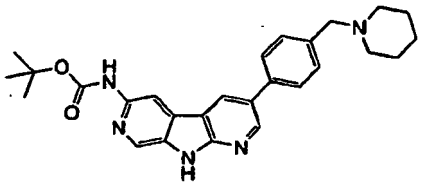


Etapa 1: {3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-carbamato de *terc*-butilo



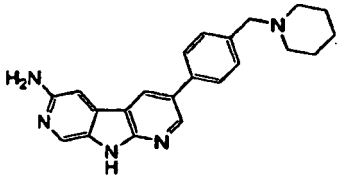
Una suspensión de 3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbonil azida (50,0 mg, 0,158 mmol) en tolueno (3,0 ml) se trató con alcohol *terc*-butílico (1,00 ml, 10,4 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con DCM y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color naranja (55,9 mg, 98 %). El sólido se usó sin purificación. RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,12 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,Hz2, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 1,51 (s, 9H).

Etapa 2: {3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-carbamato de *terc*-butilo



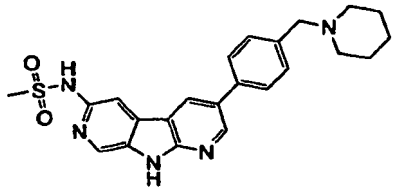
Una mezcla desgasificada de {3-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-carbamato de *terc*-butilo (229 mg, 0,631 mmol), ácido 4-piperidin-1-ilmetil-fenil borónico (207 mg, 0,946 mmol) y complejo de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (51,5 mg, 6,31 µmol, 10,0 % en mol) en 1,4-dioxano (12,4 ml) y carbonato de cesio acuoso 2 M (1,32 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y agua y se filtró para retirar el precipitado. Las capas de filtrado se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM, y la fase orgánica combinada se concentro al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol al 20 % en DCM y se absorbió sobre gel de sílice para la purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 11 g, Biotage, metanol al 1-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (86,9 mg, 30 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 11,96 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 1,39 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 9,11 min, M+H$^+$ = 458.

Etapa 3: 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3-d]pirrol-6-amina



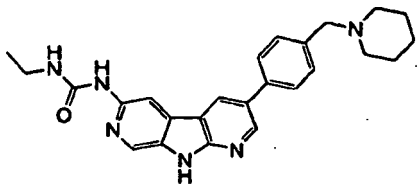
Una mezcla desgasificada de {3-Bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-carbamato de *terc*-butilo (105 mg, 0,290 mmol), ácido 4-piperidin-1-ilmetil-fenil borónico (73,7 mg, 0,336 mmol) y complejo de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (17,8 mg, 2,18 µmol, 7,5 % en mol) en acetonitrilo (1,3 ml) y acetato potásico acuoso 1 M (1,3 ml) se calentó con irradiación en microondas a 140 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con MeOH al 20 % en DCM y agua y se filtró para retirar los sólidos. Las capas de filtrado se separaron, la fase acuosa se extrajo en MeOH al 20 % en DCM, y la fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (41 mg, 40 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 11,47 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,57-1,47 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,20 min, M+H$^+$ = 358.

Ejemplo 363: N-{3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il-metanosulfonamida



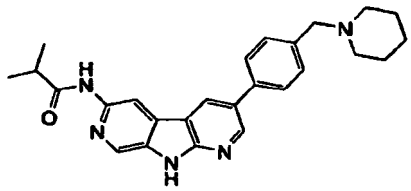
Una solución de 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-amina (82,1 mg, 0,230 mmol) en piridina (8,2 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (58,7 µl, 0,758 mmol) y se calentó a 50 ºC durante 15 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con MeOH al 20 % en DCM y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo en MeOH al 20 % en DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (38 mg, 38 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,03 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,37 min, M+H$^+$ = 436.

Ejemplo 364: 1-Etil-3-{3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-urea



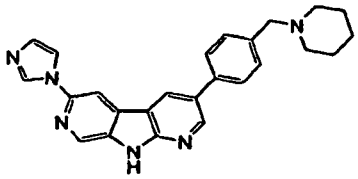
Una suspensión de 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-amina (91,6 mg, 0,256 mmol) en DCM (9,1 ml) se trató con piridina (22,8 µl, 0,282 mmol) y isocianato de etilo (33,2 µl, 0,423 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con bicarbonato sódico saturado y se diluyó con MeOH al 20 % en DCM y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo en MeOH al 20 % en DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (34 mg, 31 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 9,66 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 3,53-3,44 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 3H). LCMS (Método D): T_R = 8,06 min, M+H$^+$ = 429.

Ejemplo 365: N-{3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il}-isobutiramida



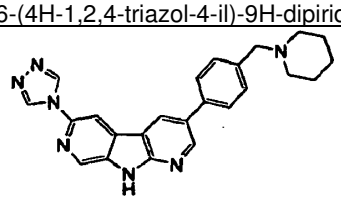
Una suspensión de 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-amina (80,9 mg, 0,226 mmol) en DCM (1,8 ml) se trató con cloruro de isobutirilo (26,3 µl, 0,249 mmol) y DIPEA (118 µl, 0,679 mmol). La mezcla de reacción se trató con bicarbonato sódico saturado y se diluyó con MeOH al 20 % en DCM y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo en MeOH al 20 % en DCM, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM/metanol, se absorbió sobre celite y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar un sólido de color blanquecino (12 mg, 12 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,03 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,90-8,85 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,79 (dt, J = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 2,36 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS (Método D): T_R = 7,73 min, M+H$^+$ = 428.

Ejemplo 366: 3-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-6-(1H-imidazol-1-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



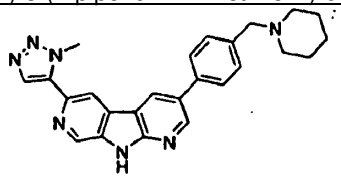
Una mezcla de 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-amina (101,1 mg, 0,283 mmol), paraformaldehído (9,65 µl, 0,283 mmol), glioxal (13,0 µl, 0,283 mmol) y amonio cloro acuoso 0,17 M (5,0 ml) en 1,4-dioxano (8,4 ml) y agua (8,4 ml) se calentó a 100 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con bicarbonato sódico saturado y se diluyó con MeOH al 20 % en DCM y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo en MeOH al 20 % en DCM, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 17 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,37 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). 8,49 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,62 min, M+H$^+$ = 409

Ejemplo 367: 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

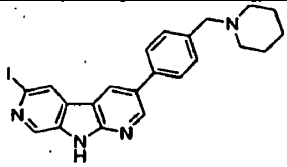


Una mezcla de 3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-amina (22,3 mg, 62,4 µmol), 1,2-diformilhidrazina (16,5 mg, 0,187 mmol), cloro-trimetilsilano (119 µl, 0,936 mmol) en trietilamina (60,9 µl, 0,437 mmol) y piridina (340 µl) se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua, DCM, metanol y agua. Las capas se separaron; la fase acuosa se extrajo con MeOH al 20 % en DCM, y la fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (21 mg, 81 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,50 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,46 min, M+H$^+$ = 410.

Ejemplo 368: 6-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

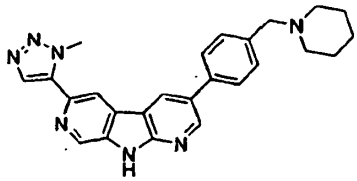


Etapa 1: 6-Yodo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



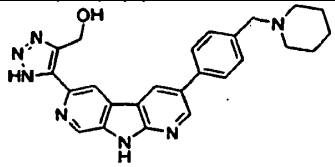
Una mezcla de 6-bromo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (250 mg, 0,6 mmol), yoduro de cobre (I) (23 mg, 0,12 mmol), *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,013 ml, 0,12 mmol) y yoduro sódico (360 mg, 2,4 mmol) en 1,4-dioxano se calentó a 110 ºC durante 3 días. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 2 M en metanol)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (280 mg, 100 %).

Etapa 2: 6-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4'.3'-d]pirrol

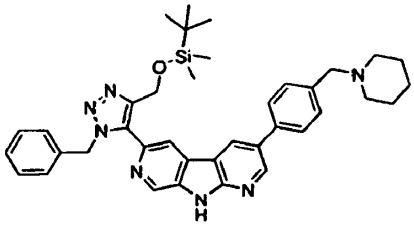


Una mezcla desgasificada de 6-yodo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4'3'-d]pirrol (100 mg, 0,21 mmol), 1-metil-5-(trimetilestannil)-1H-1,2,3-triazol (158 mg, 0,64 mmol) y dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) en *N,N*-diisopropiletilamina (0,74 ml, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (1,7 ml) se calentó a 100 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 20-60 % en agua (hidróxido de amonio al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (20 mg, 20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,47 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,37 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,35 (s, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 8,04 min, M+H$^+$ = 424.

Ejemplo 369: 6-((5-1H-1,2,3-Triazol-4-il)metanol)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

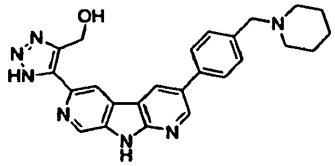


Etapa 1: 6-(1-Bencil-4-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d] pirrol



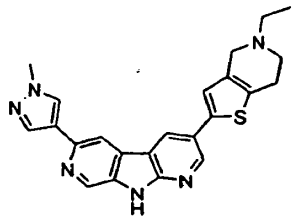
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 368 usando 1-bencil-4-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-5-(trimetilestannil)-1H-1,2,3-triazol. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Biotage, metanol al 0-10 % en DCM que contenía amoniaco al 1 % 7 M en metanol) para proporcionar un residuo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 6-((5-1H-1,2,3-Triazol-4-il)metanol)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

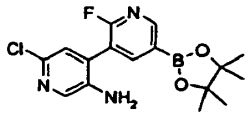


Una solución de 6-(1-bencil-4-((*terc*-butildimetilsililoxi) metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol en ácido bromhídrico acuoso al 48 % (1,5 ml) se calentó a 110 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 7 h. Después, la mezcla de reacción enfriada se neutralizó mediante la adición gota a gota de una solución 6 N de hidróxido sódico. El disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 20-60 % en agua (hidróxido de amonio al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (20 mg, 20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,29 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,95-8,91 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,83 min, M+H$^+$ = 440.

Ejemplo 370: 3-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

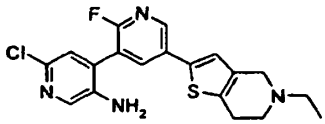


Etapa 1: 6'-Cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



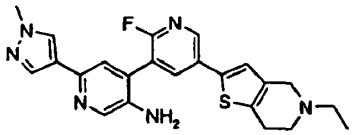
Una mezcla desgasificada de 5-bromo-6'-cloro-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (2,0 g, 6,60 mmol), *bis*(pinacolato)diborano (1,84 g, 7,30 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (270 mg, 0,33 mmol) y acetato potásico (1,94 g, 19,8 mmol) en dioxano (20 ml) y DMSO (2 ml) se calentó con irradiación de microondas a 150 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml), el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, acetato de etilo al 0-50 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (737 mg, 32 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,67 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,36 (s, 12H).

Etapa 2: 6'-Cloro-5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



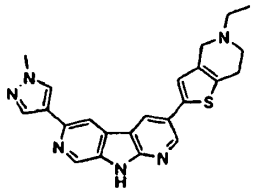
Una mezcla desgasificada de 6'-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (1,99 g, 5,70 mmol), 2-bromo-5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (1,54 g, 6,30 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (466 mg, 0,57 mmol) en una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (22,5 ml) y acetonitrilo (22,5 ml) se calentó con irradiación de microondas a 100 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se cargó sobre un cartucho SCX-2 (50 g) y se eluyó con amoniaco 2 N en metanol para proporcionar el producto impuro en forma de un sólido de color pardo. El residuo de color pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,05 g, 47 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: 5-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-2-fluoro-6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



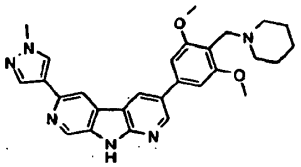
Una mezcla desgasificada de 6'-cloro-5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (1,05 g, 2,70 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (842 mg, 4,10 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (221 mg, 0,27 mmol) en una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (9 ml) y acetonitrilo (9 ml) se calentó con irradiación de microondas a 120 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y después se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (641 mg, 55 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,44 (dd, J = 2,5, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,68 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4: 3-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

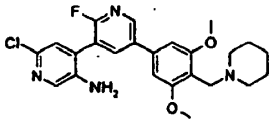


Se añadió gota a gota una solución de *bis*(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 4,5 ml, 4,5 mmol) durante 10 minutos a una solución de 5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)-2-fluoro-6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (638 mg, 1,50 mmol) en THF anhidro (26 ml). Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de fluoruro potásico (10 ml). La solución de color pardo resultante se repartió entre DCM (75 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, metanol al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (96 mg, 16 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, ^{1}H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,70 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 371: 3-(3,5-Dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

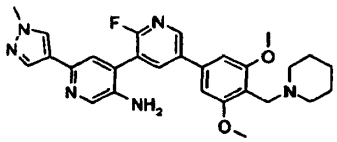


Etapa 1: 6'-Cloro-5-(3,5-dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenil)-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



Una mezcla desgasificada de 6'-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (630 mg, 1,80 mmol), 3,5-dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenilo éster del ácido trifluorometanosulfónico (1,06 g, 1,98 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (147 mg, 0,18 mmol) en una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (10 ml) y acetonitrilo (8 ml) se calentó con irradiación de microondas a 100 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre DCM (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 20 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (830 mg, 76 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,52-8,57 (m, 1H), 8,12-8,19 (m, 1H), 7,98 (s, I H), 7,19 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,01 (s, 6H), 2,87-3,64 (v m a, 4H), 1,63-2,02 (s, 6H).

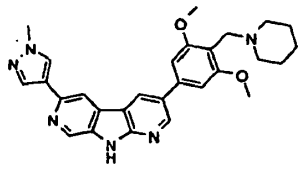
Etapa 2: 5-(3,5-Dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenil)-2-fluoro-6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



Una mezcla desgasificada de 6'-cloro-5-(3,5-dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenil)-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (830 mg, 1,40 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (577 mg, 2,78 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (151 mg, 0,19 mmol) en una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (10 ml) y acetonitrilo (6 ml) se calentó con irradiación de microondas a 100 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y después se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 20 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (494 mg, 54 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,55 (dd, J = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,37 (s,

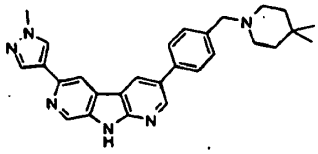
^{1}H), 6,95 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,01 (s, 6H), 3,95 (s, 3H), 3,61-3,22 (m a, 2H), 3,19-2,90 (m a, 2H), 2,02-1,47 (m a, 6H).

Etapa 3: 3-(3,5-Dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

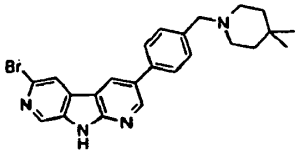


Se añadió gota a gota una solución de 5-(3,5-dimetoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2-fluoro-6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (490 mg, 0,98 mmol) en THF anhidro (16,7 ml) durante 10 minutos a una solución de *bis*(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 2,9 ml, 2,9 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de fluoruro potásico (5 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo de color pardo resultante se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, metanol al 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (69 mg, 15 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,84-8,80 (m, 2H), 8,37 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,09 (s, ^{1}H), 8,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,74 (s, 2H), 2,64-2,50 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 4H), 1,49-1,37 (m, 2H).

Ejemplo 372: 3-[4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

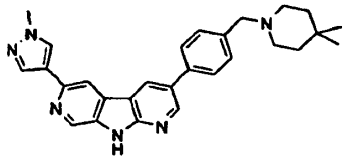


Etapa 1: 6-Bromo-3-[4-(4,4-dimetilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



Una mezcla desgasificada de 4,4-dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina (836 mg, 2,5 mmol), 3-yodo-6-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (500 mg, 1,3 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (109 mg, 0,13 mmol) en una solución acuosa 1 N de fluoruro potásico (25 ml) y acetonitrilo (25 ml) se calentó a 80 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml) después se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 120 g, ISCO, metanol al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (190 mg, 33 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,77-2,63 (m, 4H), 1,52 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,00 (s, 6H).

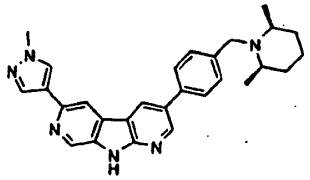
Etapa 2: 3-[4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



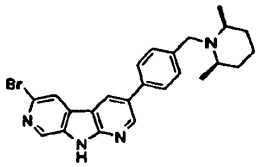
Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-[4-(4,4-dimetilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (200 mg, 0,45 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (185 mg, 0,89 mmol), 1, 1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (37 mg, 0,05 mmol) en una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía

ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Biotage, metanol al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 38 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,85 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,2 Hz, ^{1}H), 8,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (d, J = 08 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,51 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 1,46 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 373: 3-[4-((2S,6R)-2,6-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

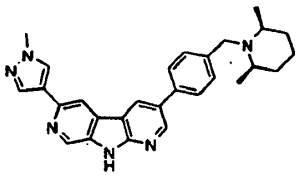


Etapa 1: 6-Bromo-3-[4-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



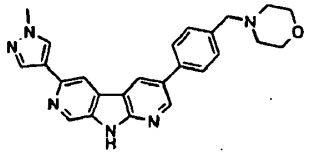
Una mezcla desgasificada de (2S,6R)-2,6-dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)bencil]piperidina (685 mg, 2,08 mmol), 3-yodo-6-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (389 mg, 1,04 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (127 mg, 0,16 mmol) en una solución saturada de carbonato sódico (1 ml) y THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, metanol al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (181 mg, 39 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,85 (d, J = 2,2 Hz, ^{1}H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,68-7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,65-2,51 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,46-1,30 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Etapa 2: 3-[4-(2S,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

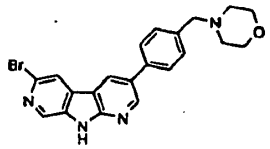


Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-[4-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (223 mg, 0,50 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (208 mg, 1,0 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (41 mg, 0,05 mmol) en una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (6 ml) y acetonitrilo (6 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 25 g, Biotage, metanol al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 31 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,85 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,82-8,77 (m, 2H), 8,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 4,00 (d, J = 1,9 Hz, 5H), 2,65-2,52 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,47-1,30 (m, 3H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 374: -6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

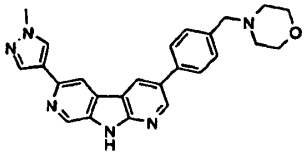


Etapa 1: 6-Bromo-3-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



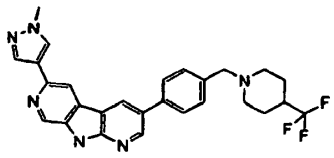
Una mezcla desgasificada de pinacol éster del ácido 4-(4-morfolinometil)fenilborónico (486 mg, 1,61 mmol), 3-yodo-6-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (400 mg, 1,07 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (131 mg, 0,16 mmol) en una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (8 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (16 ml) se calentó a 85 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, metanol al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (137 mg, 30 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 12,41 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,44-2,29 (m, 4H).

Etapa 2: 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

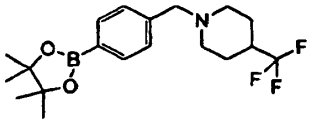


Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (245 mg, 0,58 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (241 mg, 1,16 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (47 mg, 0,06 mmol) en una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (7 ml) y acetonitrilo (7 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Biotage, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 mg, 25 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1, 1 Hz, ^{1}H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,60-2,52 (m, 4H).

Ejemplo 375: 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[4-(4-trifluorometilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

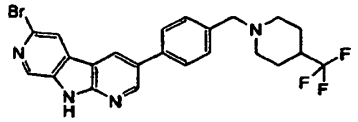


Etapa 1: 1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-4-trifluorometilpiperidina



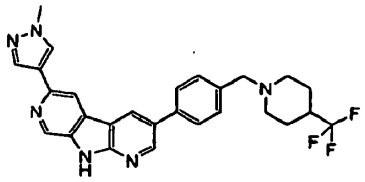
Una mezcla desgasificada de 1-(4-bromobencil)-4-trifluorometilpiperidina (1,0 g, 3,1 mmol), *bis*(pinacolato)diborano (0,95 g, 3,7 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,13 g, 0,16 mmol) y acetato potásico (0,91 g, 9,3 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y DMSO (1 ml) se calentó con irradiación de microondas a 150 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color negro (1,9 g) que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,79-7,74 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,34 (s, 12H). LCMS (Método B): T_R = 2,53 min, $M+H^+$ = 370.

Etapa 2: 6-Bromo-3-[4-(4-trifluorometilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



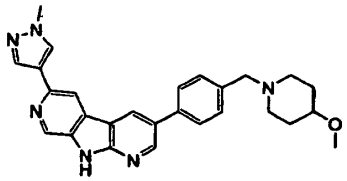
Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-yodo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (0,64 g, 1,7 mmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-4-trifluorometil piperidina (1,14 g, 3,1 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,21 g, 0,26 mmol) en 2-metil-THF (26 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (12 ml) se calentó a 85 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite y se repartió entre DCM y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 40 g, ISCO, metanol al 0-15 % en DCM). La trituración del residuo resultante con acetonitrilo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (57 mg, 7 %). RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz): 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70-8,67 (m, 2H), 8,27 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 2H. LCMS (Método B): T_R = 2,55 min, M+H$^+$ = 489.

Etapa 3:6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3,-[4-(4-trifluorometilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

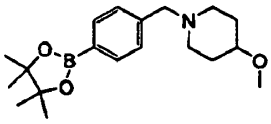


Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-[4-(4-trifluorometilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (0,15 g, 0,30 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,13 g, 0,60 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (25 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (3 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre DCM y agua y después se separó sobre una frita hidrófoba. La fase orgánica se evaporó y después el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC (columna C18, MeCN al 50-98 % en agua (más trietilamina 20 mM) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 31 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,15 (s, 1H), 8,94-8,88 (m, 2H), 8,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,39-2,19 (m, 1H), 2,00 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,57-1,38 (m, 2H). LCMS (Método A): T_R = 5,22 min, M+H$^+$ = 491.

Ejemplo 376: 3-[4-(4-Metoxipiperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

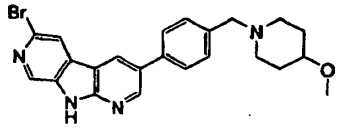


Etapa 1: 4-Metoxi-1-[4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina



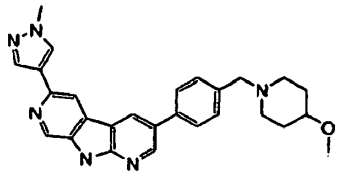
Una mezcla desgasificada de 1-(4-bromobencil)-4-metoxipiperidina (0,90 g, 3,18 mmol), *bis*(pinacolato)diborano (0,89 g, 3,5 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,13 g, 0,16 mmol) y acetato potásico (0,94 g, 9,5 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se calentó con irradiación de microondas a 150 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró a través de celite y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,07 g) que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,64 (s a, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,34 (s a, 2H), 1,98 (s a, 2H), 1,69 (s a, 2H), 1,34 (s, 12H). LCMS (Método G): T_R = 3,00 min, M+H$^+$= 332.

Etapa 2: 6-Bromo-3-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



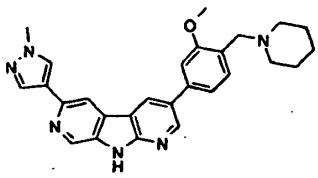
Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-yodo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (0,50 g, 1,3 mmol), 4-metoxi-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina (0,80 g, 2,4 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,16 g, 0,2 mmol) en 2-metil THF (20 ml) y carbonato sódico acuoso saturado (10 ml) se calentó a 85 ºC durante 3 h. El material se repartió entre DCM, agua y metanol y las fases se separaron. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, metanol al 0-10 % en DCM). El material resultante se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (0,165 g, 28 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,63 (s, H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 2H). LCMS (Método G): T_R = 3,30 min, $M+H^+$ = 451.

Etapa 3: 3-[4-(4-Metoxipiperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

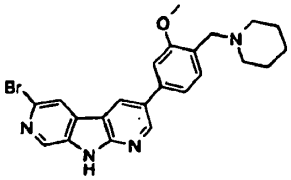


Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-[4-(4-metoxipiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (0,16 g, 0,36 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,15 g, 0,72 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (29 mg, 0,036 mmol) en acetonitrilo (3,6 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (3,6 ml). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, metanol al 0-15 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (68 mg, 42 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 300 MHz): 8,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74-3,63 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,47-2,25 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 2H). LCMS (Método A): T_R = 4,76 min, $M+H^+$ = 453.

Ejemplo 377: 3-(3-Metoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



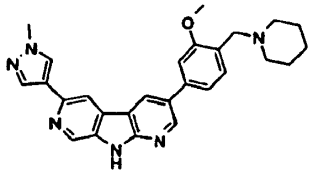
Etapa 1: 6-Bromo-3-(-metoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



Una mezcla desgasificada de 1-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperidina (885 mg, 2,7 mmol), 3-yodo-6-bromo-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (500 mg, 1,3 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (163 mg, 0,2 mmol) en una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (10 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) se calentó a 85 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo (357 mg, 61 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (s, ^{1}H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,56-2,48 (m, 4H), 1,67-1,59 (m, 4H), 1,52-1,41

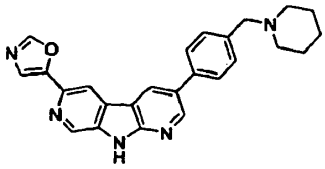
(m, 2H).

Etapa 2: 3-(3-Metoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



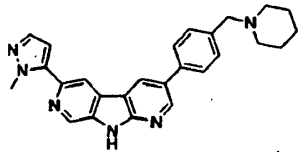
Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-(3-metoxi-4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (350 mg, 0,78 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (242 mg, 1,16 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (64 mg, 0,08 mmol) en una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (8 ml) y acetonitrilo (8 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 50 g, Biotage, metanol al 0-25 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (61 mg, 17 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 300 MHz): 8,95-8,92 (m, 2H), 8,85 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,44-2,34 (m, 4H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 2H).

Ejemplo 378: 6-(Oxazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



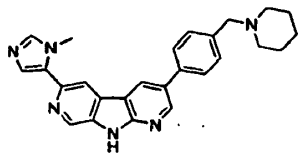
Una mezcla de 6-bromo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (150 mg, 0,36 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (140 mg, 0,71 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (29 mg, 0,004 mmol) en una solución acuosa saturada de carbonato sódico (0,5 ml) y acetonitrilo (5 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 20-60 % en agua (hidróxido de amonio al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (42 mg, 29 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,42 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,76 min, M+H$^+$ = 410.

Ejemplo 379: 6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



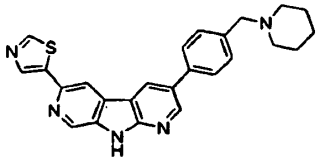
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para producir un sólido de color amarillo/naranja (20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,34 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,00 (s, ^{1}H), 8,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 1,9 Hz, I H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,35 (s, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,42 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,48 min, M+H$^+$= 423.

Ejemplo 380: 6-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



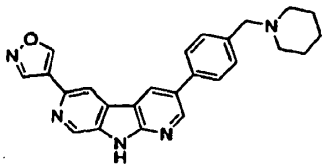
Una mezcla de 6-bromo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (100 mg, 0,16 mmol), 1-metil-5-(tributilestannil)-1H-imidazol (120 mg, 0,32 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,016 mmol) y cloruro de litio (68 mg, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno y la reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 7 M en metanol)) para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 20-60 % en agua (hidróxido de amonio al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (13 mg, 20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,26 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,57-1,47 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,54 min, M+H$^+$ = 423.

Ejemplo 381: 6-(Tiazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



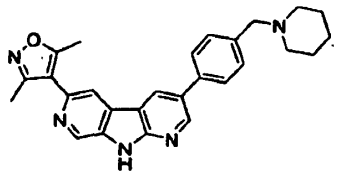
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol para producir un sólido de color beige (21 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,32 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,89 (s, ^{1}H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 8,36 min, M+H$^+$ = 426.

Ejemplo 382: 6-(Isoxazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



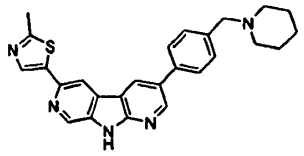
Una mezcla de 6-bromo-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (130 mg, 0,18 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (140 mg, 0,74 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (18 mg, 0,002 mmol) en una solución acuosa 1 N de acetato potásico (0,62 ml) y acetonitrilo (3 ml) se calentó con irradiación de microondas a 85 ºC durante 18 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (10 mg, 10 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,32 (s, ^{1}H), 9,47 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,55 min, M+H$^+$ = 410.

Ejemplo 383: 6-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



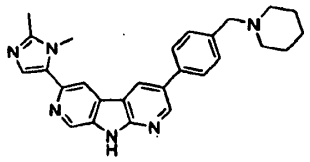
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol para producir un sólido de color blanquecino (20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 12,32 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,44 min, M+H$^+$ = 438.

Ejemplo 384: 6-(2-Metiltiazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



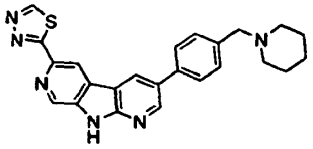
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 2-metil-5-(trimetilestannil)tiazol para producir un sólido de color amarillo pálido (20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,35 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,21 (s, ^{1}H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,36 (s, 4H), 1,57-1,47 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,42 min, M+H$^+$ = 440.

Ejemplo 385: 6-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

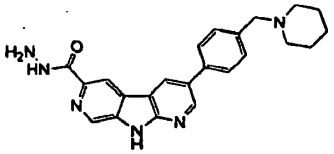


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 1,2-dimetil-5-(tributilestannil)-1H-imidazol para producir un sólido de color amarillo pálido (20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 12,25 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,72 min, M+H$^+$ = 437.

Ejemplo 386: 6-(1,3,4-Tiadiazol-2-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

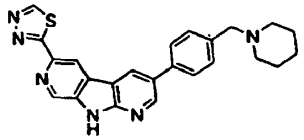


Etapa 1: 3-(4-Piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbhidrazida



Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carboxílico (425 mg, 1,06 mmol) y hidrazina hidrato (1,29 ml, 26,5 mmol) en etanol (4,6 ml) se calentó a reflujo durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo (337 mg, 79 %). El sólido se usó sin purificación.

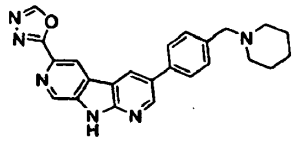
Etapa 2: 6-(1,3,4-Tiadiazol-2-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



Una solución de 3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbhidrazida (87,3 mg, 0,218 mmol) en ácido fórmico (1,0 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con xilenos (4,4 ml) y se trató con pentasulfuro de fósforo (174 mg, 0,392 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con más cantidad de pentasulfuro de fósforo (116 mg, 0,263 mmol) y ácido fórmico (1,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h más, se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 2-60 %/agua modificado con hidróxido de amonio al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un

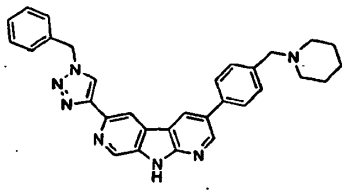
sólido mullido de color naranja (9,5 mg, 10 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,63-12,59 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,24 (d, J =2,2 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 8,71 min, M+H$^+$ = 427.

Ejemplo 387: 6-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

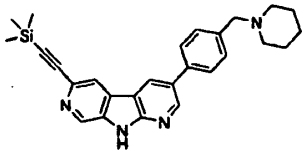


Una solución de 3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-carbhidrazida (53,8 mg, 0,134 mmol) y trimetoximatano (1,21 ml, 11,0 mmol) en DMF (0,81 ml) se calentó a 120 ºC durante 24 h. La mezcla se enfrió, se trató con trimetoximatano (1,0 ml) y unas gotas de ácido acético y calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar, se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El filtrado se extrajo con DCM, metanol al 20 % en DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se combinaron con el sólido aislado y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 2-60 %/agua modificado con hidróxido de amonio al 0,1 %] para proporcionar un sólido escamoso de color amarillo claro (6,0 mg, 27 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,77-12,69 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8, 1 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz; 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,69 min, M+H$^+$ = 411.

Ejemplo 388: 6-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

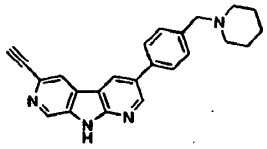


Etapa 1: 6-((Trimetilsilil)etinil)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



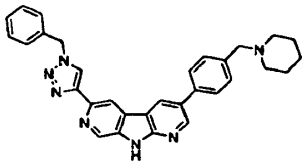
Una mezcla de 6-bromo-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (170 mg, 0,40 mmol), yoduro de cobre (I) (7,7 mg, 0,04 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (47 mg, 0,04 mmol) y (trimetilsilil)acetileno (0,34 ml, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 7 M en metanol) para proporcionar un residuo de color pardo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 6-Etinil-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



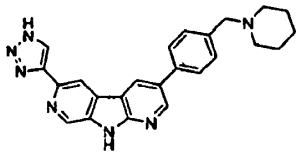
Una mezcla de 6-((trimetilsilil)etinil)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (120 mg, 0,3 mmol) y carbonato potásico (170 mg, 1,2 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo de color pardo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: 6-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

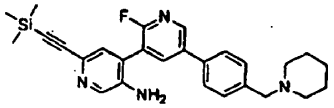


Una mezcla de 6-etinil-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (90 mg, 0,2 mmol), yoduro de cobre (I) (4,7 mg, 0,02 mmol) y azidometil-benceno (36 mg, 0,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 60 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 20-60 % en agua (hidróxido de amonio al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, 20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,30 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (m, 7H), 5,69 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,57-1,46 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 9,35 min, M+H$^+$ = 500.

Ejemplo 389: 6-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

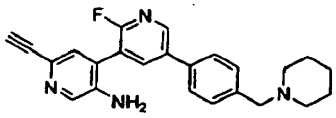


Etapa 1: 6'-((Trimetilsilil)etinil)-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



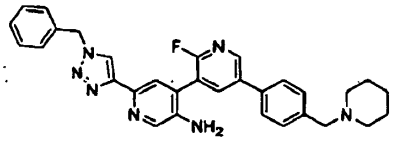
Una mezcla de 6'-bromo-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (100 mg, 0,23 mmol), yoduro de cobre (I) (4,3 mg, 0,02 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2,5 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (26 mg, 0,02 mmol) y (trimetilsilil)acetileno (0,16 ml, 1,1 mmol) y la reacción se calentó a 100 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Biotage, metanol al 0-10 % en (DCM que contenía amoniaco al 1 % 7 M en amoniaco)) para proporcionar un residuo de color pardo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 6'-Etinil-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



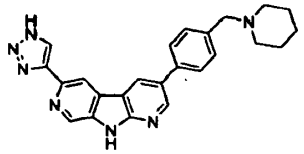
Una mezcla de 6'-((trimetilsilil)etinil)-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (90 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (150 mg, 1,1 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo de color pardo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: 6-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



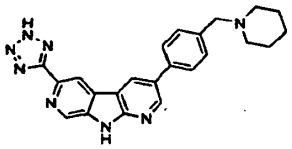
Una mezcla de 6'-etinil-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (60 mg, 0,16 mmol), yoduro de cobre (I) (3,0 mg, 0,016 mmol) y azidometilbenceno (29 mg, 0,22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 60 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo de color pardo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: 6-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



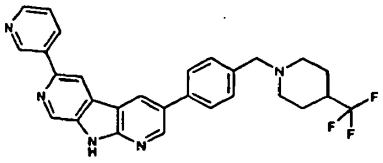
A una solución de 6'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (80 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se le añadió *bis*(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 0,46 ml, 0,46 mmol) en un flujo de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 20-60 % en agua (hidróxido de amonio al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (10 mg, 10 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz):12,33 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), triazol NH no observado. LCMS (Método D): T_R = 6,68 min, M+H$^+$ = 410.

Ejemplo 390: 6-(Tetrazol-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



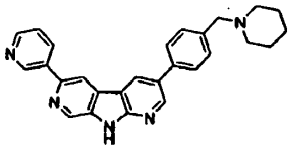
Una mezcla de 6-carbonitrilo-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (269 mg, 0,732 mmol) y azidotrimetilestaño (IV) (1,51 g, 7,32 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilacetamida (5 ml) y tolueno (24 ml) se calentó 110ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol al 20 % en DCM, se absorbió sobre celite al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Amino Silica, Snap KP-NH, Biotage, metanol al 1-20 % en (DCM que contenía amoniaco 7 M al 0 1 % en metanol) para producir un sólido de color amarillo oscuro (80,5 mg). El sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (MeCN al 2-60 %/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (36,9 mg, 12 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,52 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,44 (m, 2H). LCMS (Método E): T_R = 3,04 min, M+H$^+$ = 411.

Ejemplo 391: 6-Piridin-3-il-3-[4-(4-trifluorometilpiperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol



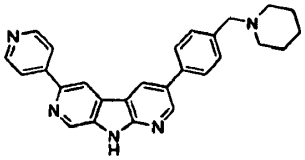
Una mezcla de ácido piridina-2-borónico (27 mg, 0,22 mmol), 6-bromo-3-[4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (55 mg, 0,11 mmol) y 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (9 mg, 0,011 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1 ml) se calentó con irradiación de microondas a 140 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre DCM y agua y las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase orgánica se evaporó. El residuo se purificó HPLC (columna C18, MeCN al 50-98 % en agua (que contenía trietilamina 20 mM) durante 30 minutos, y las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se concentraron y después se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 11 %).RMN ^{1}H ($CDCl_3$ más CD_3OD, 400 MHz): 9,22 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,86-8,83 (m, 2H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,48-8,44 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H). LCMS (Método A): T_R = 5,43 min, M+H$^+$ = 488.

Ejemplo 392: 6-(Piridin-3-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4'.3'-d]pirrol



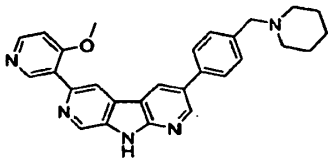
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina para producir un sólido de color beige (40 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,30 (s, 1H), 9,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 1,6 Hz, 3,2, 1H), 8,50 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,38 (s, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,92 min, M+H$^+$ = 420.

Ejemplo 393: 6-(Piridin-3-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



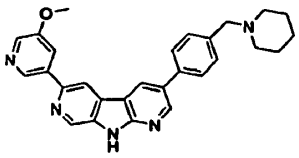
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando ácido piridin-4-ilborónico para producir un sólido de color beige (40 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,48 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (d, *J* =2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,01 min, M+H$^+$ = 420.

Ejemplo 394: 6-(4-Metoxipiridin-3-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4'.3'-d]pirrol



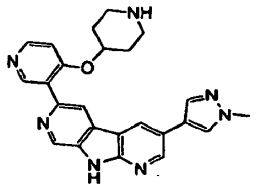
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando ácido 5-4-metoxipiridin-3-ilborónico para producir un sólido de color beige (20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 12,36 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 *(d, J* = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,57-1,47 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,56 min, M+H$^+$ = 450.

Ejemplo 395: 6-('5-Metoxipiridin-3-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4'.3'-d]pirrol

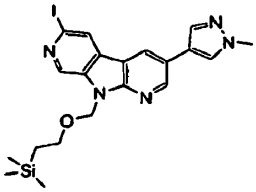


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 3-metoxi-5-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina para proporcionar un sólido de color beige (20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 12,39 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,68 min, M+H$^+$ = 450.

Ejemplo 396: 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

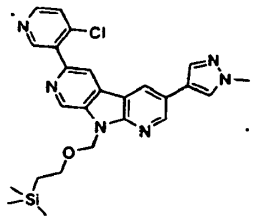


Etapa 1: 6-Yodo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b,4',3'-d]pirrol



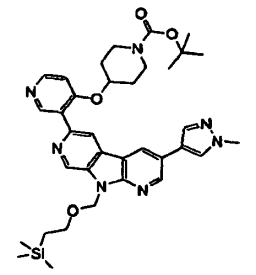
Una mezcla desgasificada de 6-bromo-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilanil etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (0,20 g, 0,44 mmol), yoduro de cobre (I) (8,9 mg, 0,044 mmol), *N,N'*-dimetiletilendiamina (9,4 µl, 0,088 mmol) y yoduro sódico (0,264 mg, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 110 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,205 g, 92 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,41-8,36 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,58 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 8,2 Hz, 2H), -0,09 (s, 9H).

Etapa 2: 6-(4-Cloro-piridin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4'.3'-d]pirrol



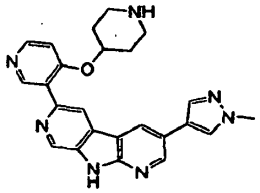
Se pusieron 6-yodo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilaniletoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (0,21 g, 0,41 mmol), 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina (0,15 g, 0,615 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) (17 mg, 0,021 mmol) en una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1 ml) y acetonitrilo (4 ml) en una atmósfera de argón y se calentaron con irradiación de microondas a 100 ºC durante 45 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,13 g, 66 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,4, 0,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,70-3,63 (m, 2H), 1,02-0,94 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). LCMS (Método G): T_R = 4,8 min, $M+H^+$ = 491.

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-{3-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico



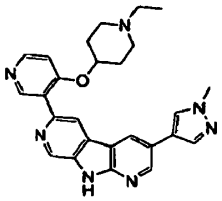
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 42 mg, 1,06 mmol) a una solución de *terc*-butil-4-hidroxi-1-piperidinacarboxaldehído (0,16 g, 0,795 mmol) en DMF (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 6-(4-cloro-piridin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (0,13 g, 0,265 mmol) en forma de una solución en DMF (2,5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 1,5 h. El material se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó después de un periodo de reposo (0,1 g, 58 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,19 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,97 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,84-4,73 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,60-3,39 (m, 4H), 1,97 (s a, 2H), 1,88 (s a, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,01-0,93 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Etapa 4: 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



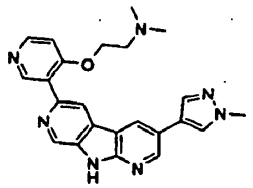
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2-trimetilsilaniletoxi metil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (0,1 g, 0,15 mmol) en TBAF (1 N en THF, 10 ml) se calentó a 50 ºC durante 19 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, metanol al 0-10 % en DCM). Este residuo resultante se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (1 ml) y se dejó agitar durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se separó, se evaporó, y el residuo resultante se cargó sobre un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. La fracción básica combinada se purificó por HPLC (columna C18, eluyendo con MeCN al 5-60 % en agua (con trietilamina 20 mM) durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 39 %). RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,83-8,78 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H) más 2 intercambiables no observados. LCMS (Método A): T_R = 4,0 min, $M+H^+$ = 426.

Ejemplo 397: 6-[4-(1-Etil-piperidin-4-iloxi)piridin-3-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



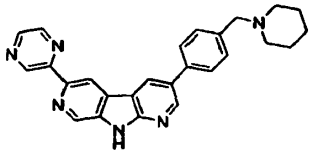
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,133 g, 3,32 mmol) a una solución de 1-etil-piperidin-4-ol (0,306 g, 2,37 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió 6-(4-cloro-piridin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (0,121 g, 0,474 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 5 h. El material se repartió entre agua y acetato de etilo. El sólido suspendido en la capa acuosa se retiró por filtración, después la capa acuosa se separó, se absorbió sobre HM-N y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, (amoniaco 2 N en metanol) al 0-10 % en DCM). El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y ciclohexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (28 mg, 13 %).RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz): 8,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,83-8,80 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,39 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Método A): T_R = 4,0 min, $M+H^+$ = 454.

Ejemplo 398: Dimetil-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-6-il]-piridin-4-iloxi}-etil)-amina



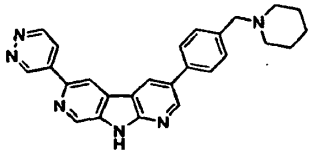
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 38 mg, 0,96 mmol) a una solución de *N,N*-dimetiletanolamina (63 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió 6-(4-cloro-piridin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (85 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 26 h y después a 80 ºC durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se añadió a una solución de *N,N*-dimetiletanolamina (0,48 ml) e hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 288 mg) en DMF (2 ml), que se había agitado previamente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante una noche antes de verterse en agua y el sólido resultante se recogió por filtración. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 12 g, ISCO, metanol al 0-20 % en DCM y después (amoniaco 2 N en metanol) al 20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó después de un periodo de reposo (0,1 g, 58 %). RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,81-8,77 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 6H). LCMS (Método A): T_R = 3,93 min, $M+H^+$ = 414.

Ejemplo 399: 6-(Pirazin-2-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

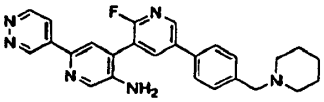


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 2-(tributilestannil)pirazina para producir un sólido de color naranja pálido (20 %).RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 500 MHz): 12,43 (s, 1H), 9,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,78-8,72 (m, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,81 *(d, J =* 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método E): T_R = 2,93 min, $M+H^+$ = 421.

Ejemplo 400: 6-(Piridazin-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

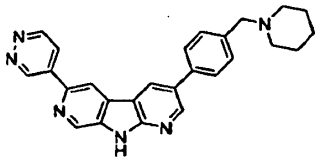


Etapa 1: 6'-(Piridazin-4-il)-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina



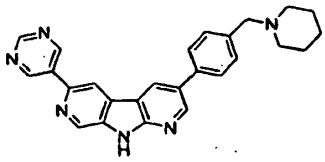
Una mezcla de 6'-bromo-2-fluoro-5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (200 mg, 0,45 mmol), 4-(tributilestannil)piridazina (334 mg, 0,91 mmol) y cloruro de litio (192 mg, 4,5 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (39 mg, 0,034 mmol) y la reacción se calentó a 110 ºC durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 10 g, Biotage, metanol al 0-10 % en DCM que contenía amoniaco al 0 1 %) para proporcionar un residuo de color pardo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 6-(Piridazin-4-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



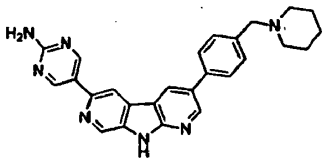
A una solución de 6'-(piridazin-4-il)-2-fluoro-[3,4']bipiridinil-3'-ilamina (120 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió *bis*-(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 N en THF, 1,4 ml, 1,4 mmol) en un flujo de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h y después se interrumpió con ácido acético (1 ml). Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 20-50 % en agua (hidróxido de amonio al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (37 mg, 20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,58 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,38 (s, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,78 min, M+H$^+$ = 421.

Ejemplo 401: 6-(pirimidin-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



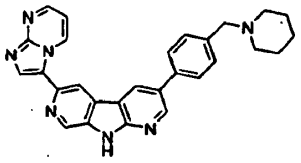
Una mezcla de 6-cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (40 mg, 0,08 mmol), ácido pirimidin-5-il borónico (20 mg, 0,16 mmol), 1,1'-[*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (3,2 mg, 0,004 mmol) en una solución acuosa saturada de carbonato sódico (0,15 ml) y acetonitrilo (1,50 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (20 ml) y metanol (2 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 0-30 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) durante 30 min, 35 ml/min] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/naranja (10 mg, 23 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,44 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 9,08 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 9,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 6,84 min, M+H$^+$ = 421.

Ejemplo 402: 6-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



Una mezcla desgasificada de 6-cloro-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol (74,4 mg, 0,197 mmol), ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, pinacol éster (45,8 mg, 0,207 mmol) y complejo de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (8,1 mg, 9,87 umol, 5,0 % en mol) en acetonitrilo (0,74 ml) y una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (0,74 ml) se calentó con irradiación de microondas (140 ºC) durante 30 minutos. Se añadieron más porciones del éster boronato (1,0 equiv.) y catalizador (5 % en mol), acetonitrilo (0,74 ml) y una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (0,74 ml) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas (140 ºC) durante 30 minutos más. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua y DMF y se acidificó con ácido sulfúrico al 10 % (v/v). El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa [MeCN al 0-30 %/agua modificado con ácido fórmico al 0,1 %] para proporcionar un sólido mullido de color naranja (5,1 mg, 14 %). LCMS (Método E): T_R = 5,45 min, M+H$^+$ = 436.

Ejemplo 403: 6-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo anterior usando 3-(trimetilestannil)imidazo[1,2-a]pirimidina para producir un sólido de color amarillo pálido (20 %). RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): 12,34 (s, 1H), 10,23 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,39 (s, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,42 (m, 2H). LCMS (Método D): T_R = 7,32 min, M+H$^+$ = 460.

EJEMPLO i Ensayos de Chk1 y Chk2 (Ensayos primarios de Chk)

Se usa como fuente de actividad enzimática Proteína recombinante mutante humana de longitud completa marcada con histidina y expresada en células de insecto (Invitrogen, chk1 a partir del producto PV3982 y chk2 a partir del producto PV3983).

El ensayo AlphaScreen de chk1 se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 10 µM usando sustrato-1 péptido Akt biotinilado (Cell Signalling Technology, producto Nº 1065) como sustrato. Se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato usando tecnología AlphaScreen. Esto consiste en un anticuerpo anti-fosfo-sustrato-1 Akt (Cell Signalling Technology, producto Nº 9611) y dos perlas AlphaScreen (Perkin Elmer), un producto recubierto con Proteína A que se une a la cadena de Ig del anticuerpo (producto 6760137), y uno recubierto con estreptavidina que se une a la biotina en el sustrato peptido-1 Akt biotinilado (producto 6760002). La actividad de chk1 da como resultado la producción de sustrato peptido-1 Akt fosforilado, suceso que hace que las dos especies de perlas se pongan en estrecha proximidad en presencia de anticuerpo, lo que da lugar a la generación de luminiscencia que se detecta en un lector Perkin Elmer (Fusion).

El ensayo de Chk1 radiométrico de ATP se lleva a cabo por incubación durante 30 minutos en presencia de ATP 10 µM que contiene ^{33}P-ATP de 0,3 µCi por muestra y usando ChKTide (secuencia peptídica KKKVSRSGLYRSPSMPENLNRPR) como sustrato. Después de acidificar con ácido fosfórico al 1 % y lavar para eliminar el ATP no incorporado, se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato mediante la medida de la radioactividad usando un instrumento Topcount de Perkin Elmer.

El ensayo AlphaScreen de chk1 se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 30 µM usando tirosina hidroxilasa biotinilada (ser 40) (Cell Signalling Technology, producto Nº 1132) como sustrato. Se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato usando tecnología AlphaScreen. Esto consiste en un anticuerpo peptídico anti-fosfotirosina hidroxilasa (ser 40) (Cell Signalling Technology, producto Nº 2791) y dos perlas AlphaScreen (Perkin Elmer), un producto recubierto con Proteína A que se une a la cadena de Ig del anticuerpo (producto 6760137), y una recubierta con estreptavidina que se une a la biotina en el péptido (ser 40) de tirosina hidroxilasa biotinilada (producto 6760002). La actividad de chk2 da como resultado la producción de péptido de tirosina hidroxilasa fosforilado, suceso que hace que las dos especies de perlasse pongan en estrecha proximidad en presencia de anticuerpo, lo que da lugar a la generación de luminiscencia que se detecta en un lector Perkin Elmer (Fusion).

El ensayo de Chk1 radiométrico de ATP se lleva a cabo por incubación durante **30** minutos en presencia de ATP 30 µM que contiene ^{33}P-ATP de 0,3 µCi por muestra y usando ChKTide (secuencia peptídica KKKVSRSGLYRSPSMPENLNRPR) como sustrato. Después de acidificar con ácido fosfórico al 1 % y lavar para eliminar el ATP no incorporado, se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato mediante la medida de la radioactividad usando un instrumento Topcount de Perkin Elmer.

Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo, la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1 %.

La CI_{50} se define como la concentración a la cual un compuesto de ensayo dado logra una inhibición del 50 % del control. Los valores de CI_{50} se calculan usando el paquete de programas informáticos XLfit (versión 2.0.5).

Los compuestos del título de los EJEMPLOS 1-119, 121-141, 143, 145-146, 148-171, 173, 175-178, 180-181, 184, y 186-403 mostraron una CI_{50} de menos de 5 µM en el ensayo descrito en el EJEMPLO i contra chk1.

EJEMPLO ii Ensayo celular (supresión del punto de control)

Los compuestos se ensayan en un ensayo celular usando la línea celular HT-29 (ATCC HTB-38) derivada de adenocarcinoma colorrectal humano.

La línea celular se mantiene en medio DMEM/F12 (1:1) (Invitrogen Gibco, Nº 31331) suplementado con FCS al 10 % a 37 °C en un incubador humidificado con CO_2 al 5 %.

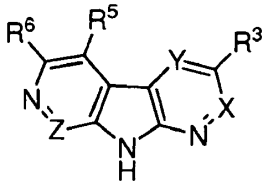
Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 30.000 células/pocillo y se exponen a SN-38 20 nm en DMSO al 0,4 % después de 24 horas. Una columna de 8 pocillos en cada placa se usó para generar un control de señal máxima. Estas células se tratan con DMSO al 0,4 % sin SN-38. Las células se crecen durante 16 h adicionales, a continuación, el medio que contiene DMSO más o menos SN-38 se retira y reemplaza con medio que contiene nocodazol 300 nM solo (para determinar el valor inicial) o en combinación con diez concentraciones de inhibidor de chk1 (la concentración final de DMSO es del 0,4 %). Las células se crecen durante 24 h adicionales. Se retira el medio y se sustituye por 50 µl de tampón de lisis que contiene inhibidores de la proteasa e inhibidores de fosfatasa. Este tampón contiene detergente para llevar a cabo la rotura celular. Después de la rotura celular completa, se transfieren 25 µl de lisado a una placa de 96 pocillos de 4 puntos MesoScale recubierta con un anticuerpo para histona H3 (MesoScale Discovery (MSD), producto K110EWA-3) que se han bloqueado previamente con albúmina de suero bovino al 3 % en suero salino tamponado con Tris. Después de la transferencia del lisado a la placa de MSD, la histona H3 en el lisado se captura sobre el anticuerpo recubierto por incubación a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la etapa de captura la placa se lava y se incuba con un anticuerpo para histona H3 fosforilada que se conjuga con un marcador Sulfo. Este marcador da una señal cuando está en proximidad al electrodo en la base de la placa de MSD. La unión del anticuerpo marcado a la proteína capturada permite la detección en un lector de MSD.

La CE_{50} se define como la concentración a la que un compuesto dado logra una disminución del 50 % en los niveles medidos de fosfo-histona H3 dentro del intervalo de una curva de respuesta a dosis normal en comparación con la señal generada por nocodazol 300 nM solo. Los valores de CE_{50} se calculan usando el paquete de programas informáticos XLfit (versión 2.0.5) o Graphpad Prism, (versión 3.03) ajustando una curva sigmoidal con una pendiente variable.

Los compuestos del título de los EJEMPLOS 1, 4-7, 9-13,15-30, 32-41,43-46,48-55, 58-62, 64-77, 80, 84-90, 93-117.119, 125, 127, 130-133, 135, 138, 157, 160, 166, 176, 180, 186, 188, 190, 194-195, 198-209, 211-212, 214, 216-282, 284-316, 319-322, 324-338, 343-344, 350-351, 353-362, 366, 368, 370-389, 391-395, 397-402 mostraron una CE_{50} de menos de 10 µM en el ensayo descrito en el EJEMPLO ii.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o un solvato, un hidrato o una sal del mismo:



(I)

X es CR^2;
Y es CR^4;
Z es CR^8;
R^2 es H, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, OH, $-NO_2$, alquilo C_1-C_5, -O(alquilo C_1-C_5), -S(alquilo C_1-C_5) o $N(R^{22})_2$;
R^3 es H, halo, CN, $-O-R^9$, $-N(R^{22})-R^9$, $-S(O)_p-R^9$ o R^9;
p es 0, 1 o 2;
R^4 es H, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, OH, $-NO_2$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_pR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13};
cada n es independientemente 0-5;
R^5 es H, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, OH, $-NO_2$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_pR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13};
R^6 es CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, halo, $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-OC(=Y')R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13};
R^8 es H, halo, CN, NO_2, $N(R^{22})_2$, OH, O(alquilo C_1-C_3) o alquilo C_1-C_3, en donde cada uno de dichos alquilos está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos flúor;
cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a tres grupos R^{10};
cada R^{10} es independientemente H, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, halo, R^{11}, $-OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-NR^{12}C(=NR^{12})R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, oxo, $-C(=Y')OR^{11}$, $-C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_qR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-OC(=Y')R^{11}$, $-OC(=Y')NR^{11}R^{12}$ o $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$;
cada q es independientemente 1 o 2;
R^{11} y R^{12} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}, en donde dos grupos geminales R^{13} se toman opcionalmente junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{18};
R^{11} y R^{12} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{13};
cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{17}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16};
R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y

heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{18};
R^{16} y R^{17} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{18};
R^{16} y R^{17} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{18};
cada R^{18} es independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{23}R^{24}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{23}R^{24}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{23}, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{24}C(=Y')R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{24}C(=Y')OR^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{22}C(=Y')NR^{23}R^{24}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{24}SO_2R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{23}R^{24}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{23}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{23}$ o $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{23}R^{24}$, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{21};
R^{19} y R^{20} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{25};
R^{23} y R^{24} son independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{21};
R^{23} y R^{24} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{21};
cada R^{21} es independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y')R^{25}$, $-C(=Y')OR^{25}$, $-C(=Y')NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NR^{26}C(=Y')R^{25}$, $-NR^{26}C(=Y')OR^{25}$, $-NR^{22}C(=Y')NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-OC(=Y')R^{25}$, $-OC(=Y')NR^{25}R^{26}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$ o $-S(O)_2NR^{25}R^{26}$, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{25};
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H, alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, heterociclilo seleccionado entre un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo o un biciclo que tiene de 6 a 10 miembros en el anillo, arilo de 6 a 14 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, -alquilo C_1-C_6, -OH, oxo, -SH, -O(C_1-C_6 alquilo), -S(alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)(alquilo C_1-C_6), $-NHSO_2$(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -OC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C_1-C_6) y -N(alquil C_1-C_6)C(O)O(alquilo C_1-C_6);
R^{25} y R^{26} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, -CN, $-OCF_3$, CF_3, $-NO_2$, -alquilo C_1-C_6, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)(alquilo C_1-C_6), $-NHSO_2$(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -OC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C_1-C_6) y -N(alquil C_1-C_6)C(O)O(alquilo C_1-C_6);
Y' es independientemente O, NR^{22} o S; y
cada R^{22} es independientemente H o alquilo C_1-C_5.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es H.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^4 es H.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^8 es H.

5. El compuesto de las reivindicaciones 3 o 4, en el que R^3 es Br.

6. El compuesto de las reivindicaciones 3 o 4, en el que R^3 es H.

7. El compuesto de las reivindicaciones 3 o 4, en el que R^3 es R^9.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^9 es alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_3, arilo C_6 o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos en el anillo seleccionado entre N, O y S; y en el que cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^9 es isopropilo, propinilo, fenilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzotienilo, tiazolilo, tetrahidrotienopiridinilo, tetrahidrotiazolopiridinilo, isotiazolilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, triazolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidroindolilo, oxazolilo o tetrahidrobenzotienilo, en el que cada miembro de R^9 está sustituido independientemente con uno a dos grupos R^{10}.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^{10} es halo, R^{11}, $-OR^{11}$, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{12}C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_qR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, oxo, $-S(O)_qR^{11}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ o $-C(=O)OR^{11}$, donde R^{11} y R^{12} se toman opcionalmente junto con el átomo de N unido para formar un anillo de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{13}.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^{10} es R^{11}.

12. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6, o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, donde dicho alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^{13}, en donde dos grupos geminales R^{13} se toman opcionalmente junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de seis miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{18}.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6, en donde alquilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{13}, y donde cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16}.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R^{11} es heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, en donde dichos alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13} y donde cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16}.

15. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^{10} es $-OR^{11}$.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^{11} es H, alquilo C_1-C_4, o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en donde dichos alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}, donde cada R^{13} es independientemente halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, oxo, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)OR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{16}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ o R^{16}.

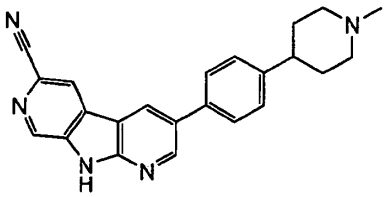
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 5-16, en el que R^5 es H.

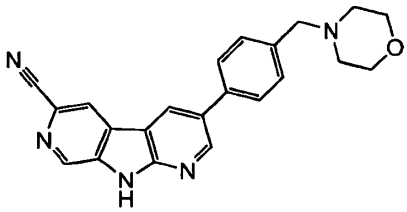
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 5-16, en el que R^5 es $-(CR^{14}R^{15})_nC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, alquilo C_1-C_6, o heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, donde dicho alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}; donde R^{14} y R^{15} son H; n es 0-2; cada R^{11} es independientemente H, alquilo C_1-C_4, o heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, donde dicho alquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}; y R^{13} es OH, O(alquilo C_1-C_3) o alquilo C_1-C_3.

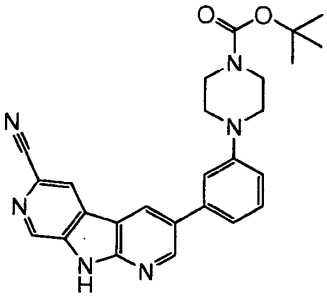
19. El compuesto de las reivindicaciones 17 o 18, en el que R^6 es CN, halo, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, arilo C_6 o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos; en donde dicho alquilo está sustituido con uno a dos grupos R^{13} excepto H; y dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos R^{13}; donde los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S; donde cada R^{12} es H o alquilo C_1-C_3 y cada R^{11} es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{13}.

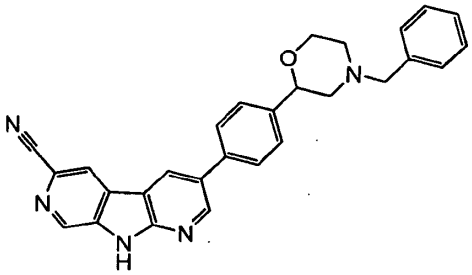
20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R^6 es CN.

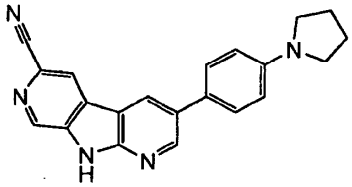
21. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

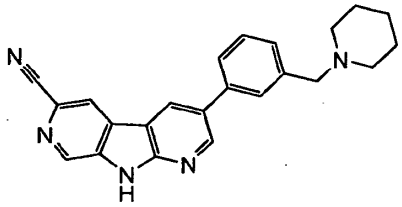


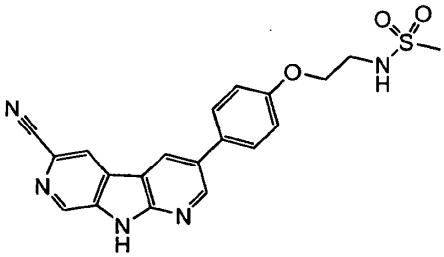


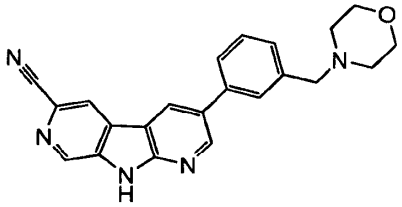


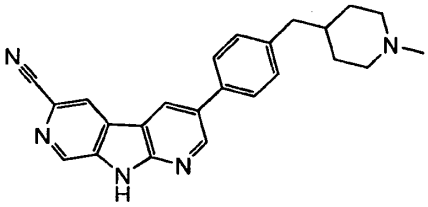


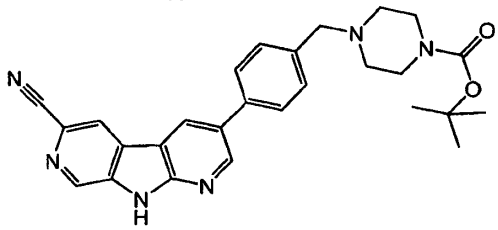


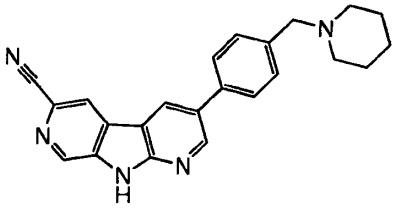


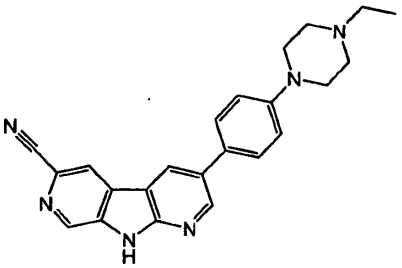


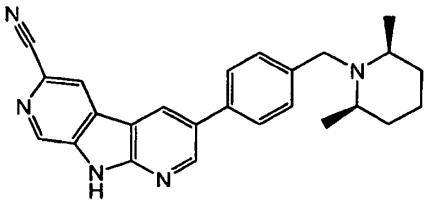


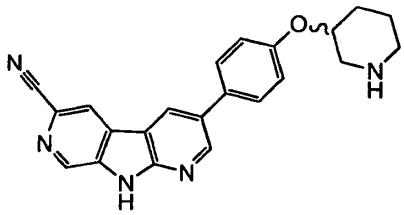


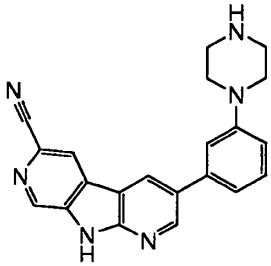


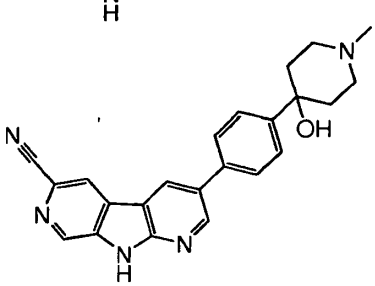


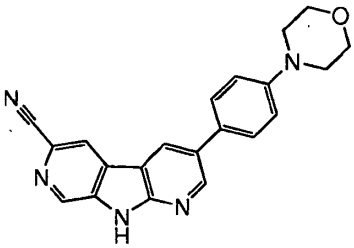


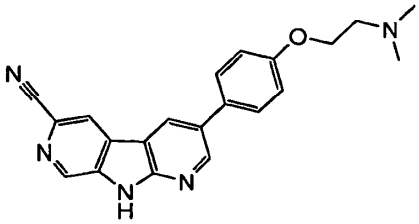


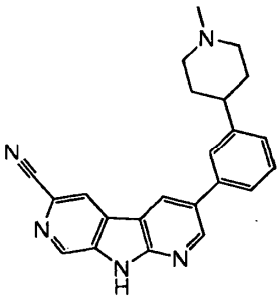


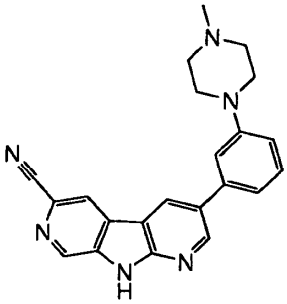


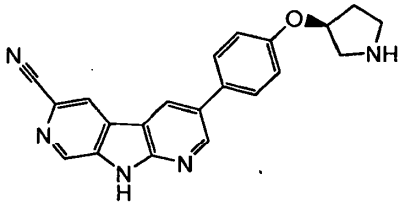


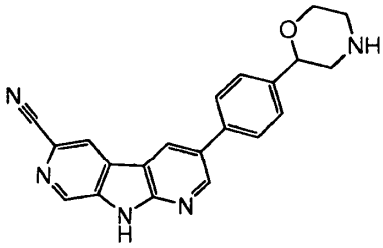


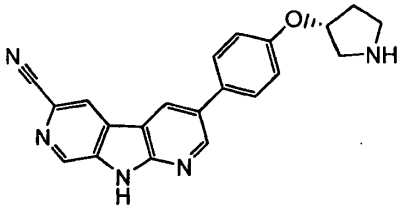


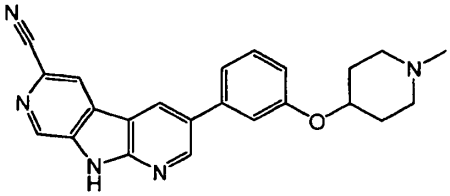


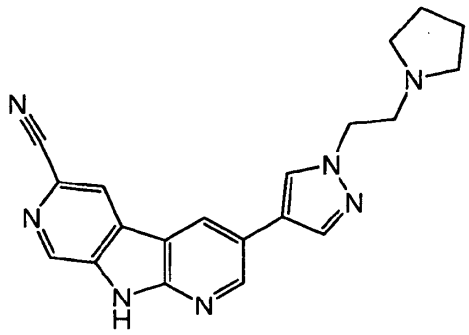


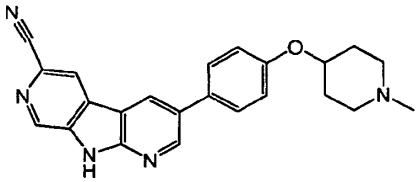


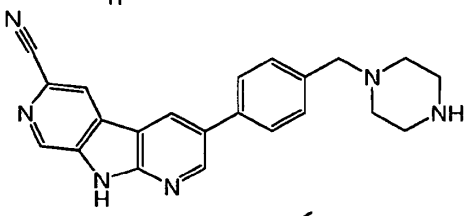


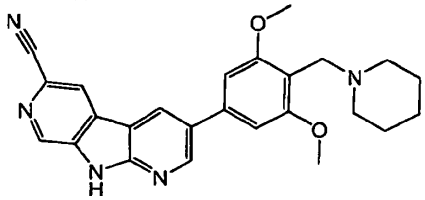


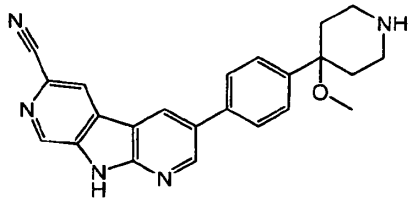


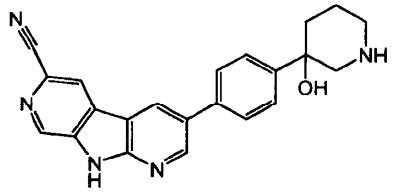


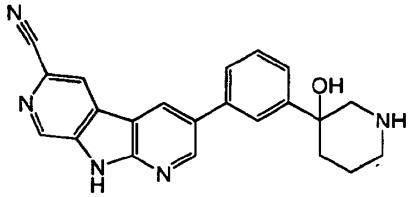


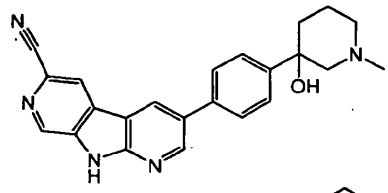


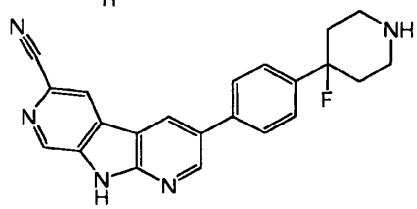


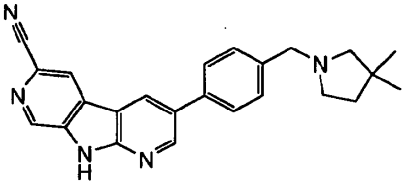


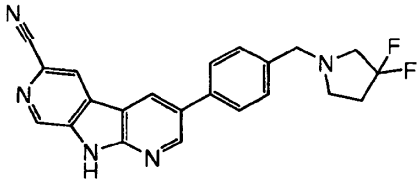


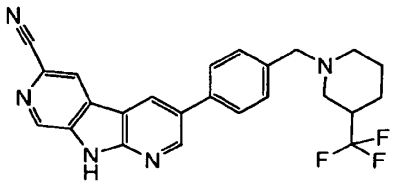


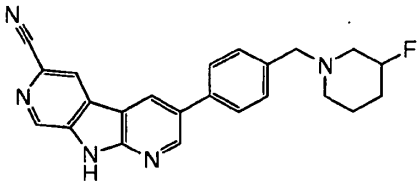


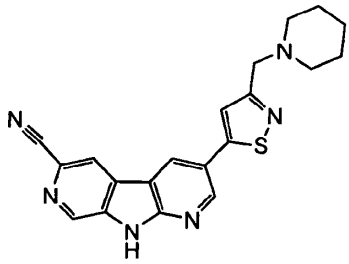


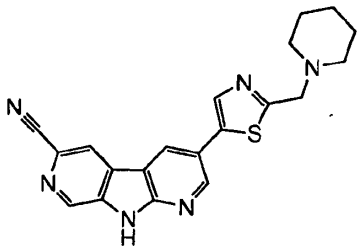


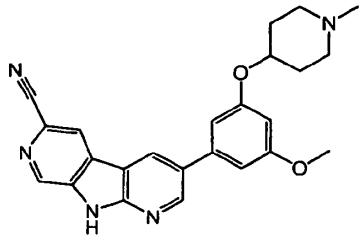


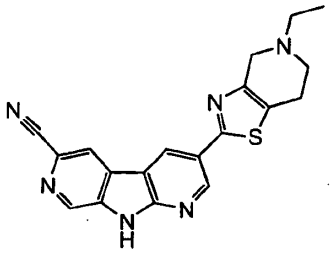


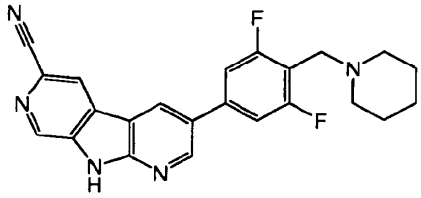


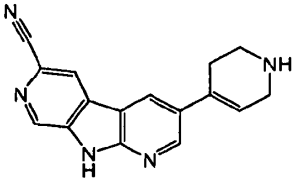


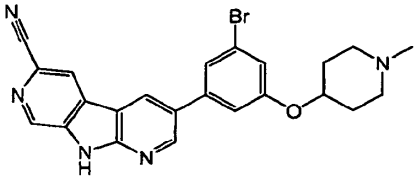


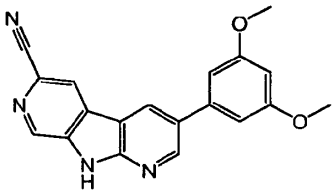


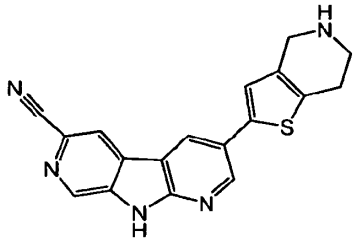


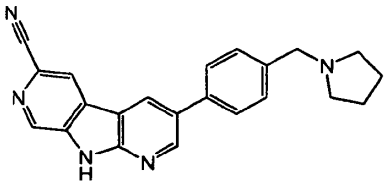


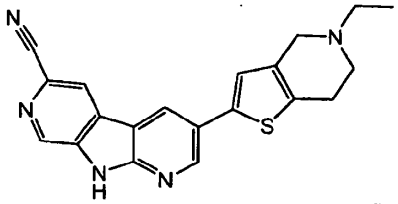


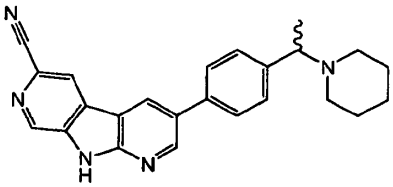


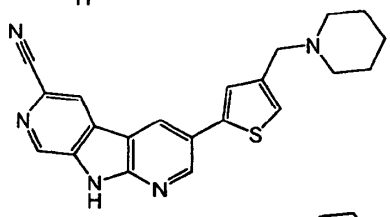


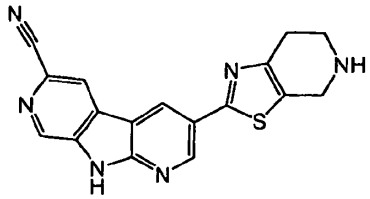


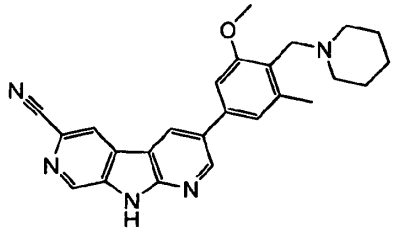


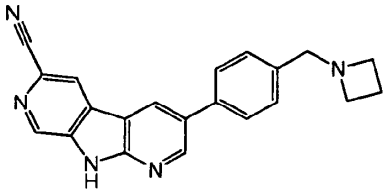


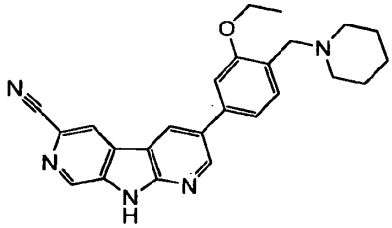


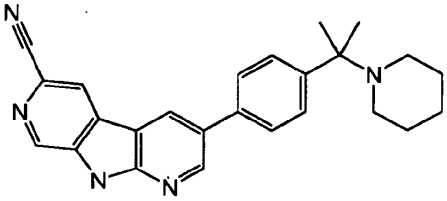


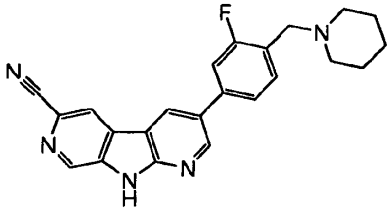


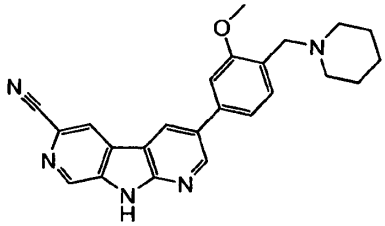


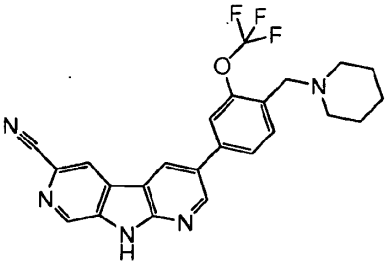


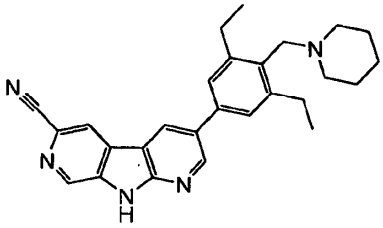


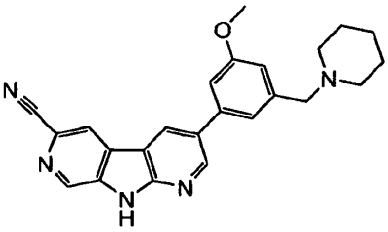


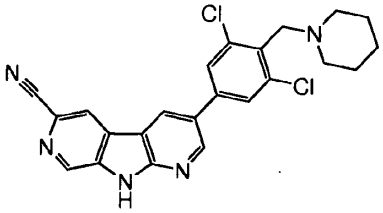


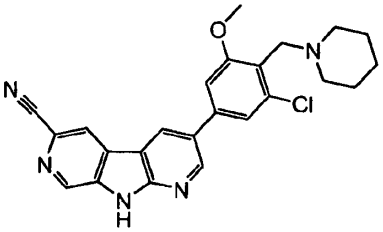


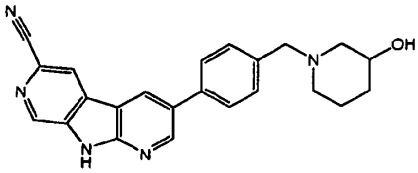


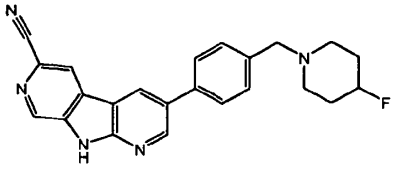


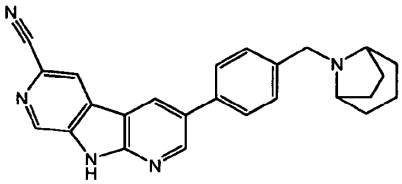


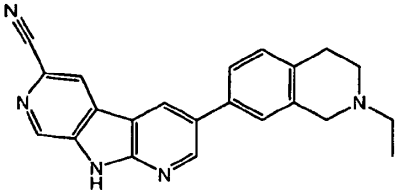


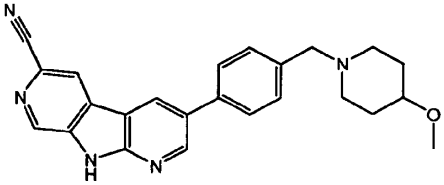


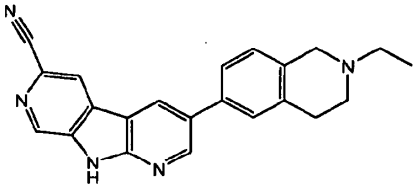


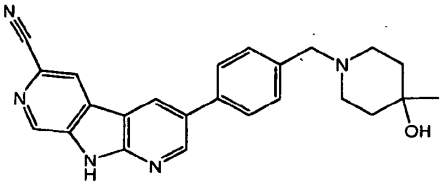


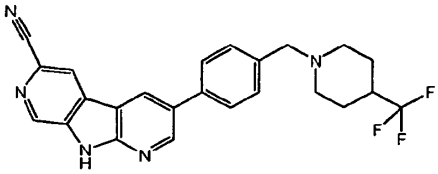


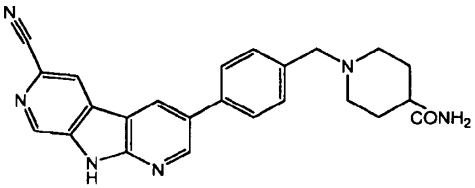


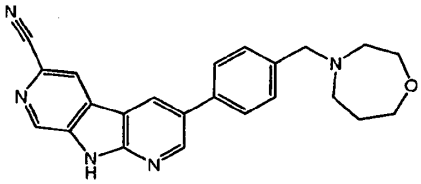


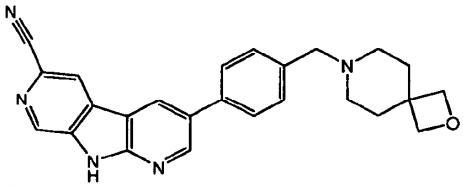


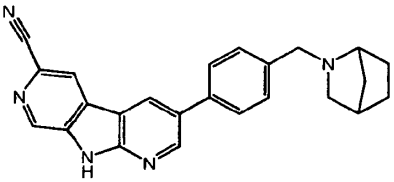


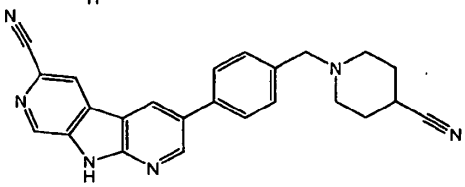


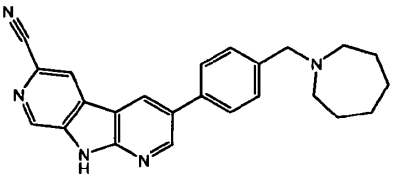


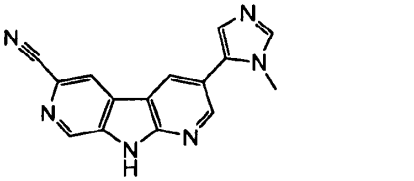


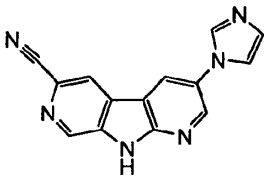


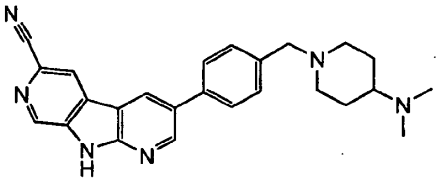


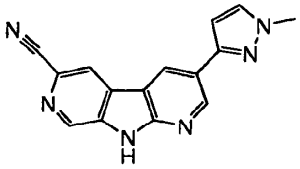


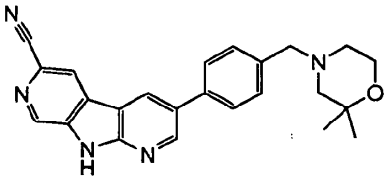


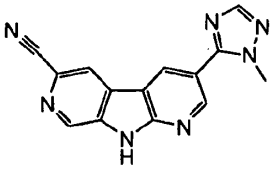


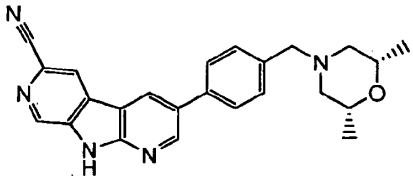


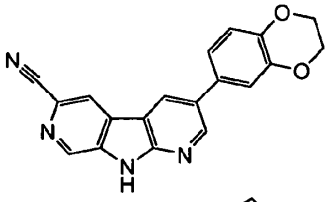


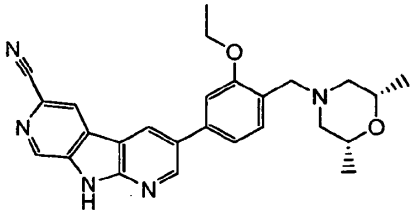


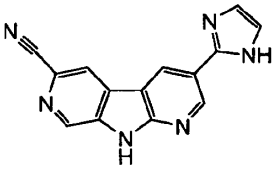


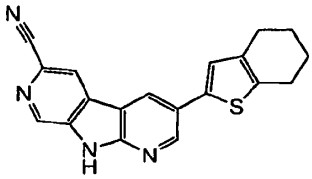


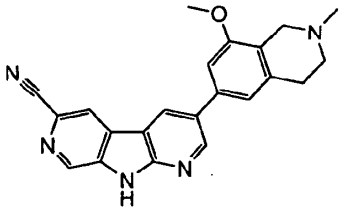


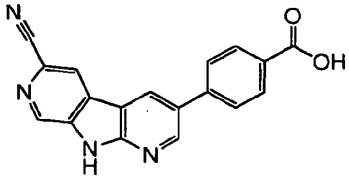


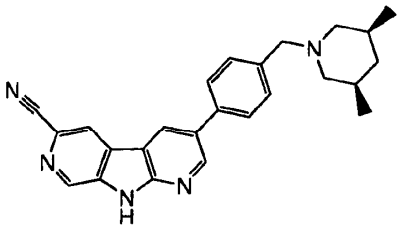


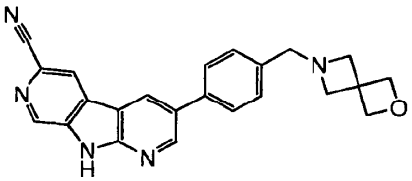


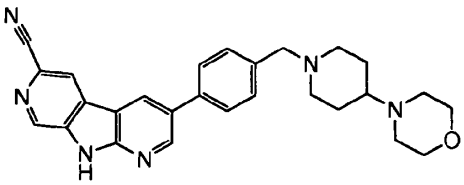


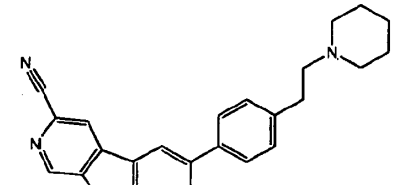


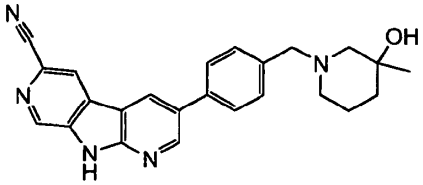


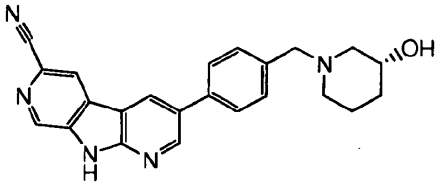


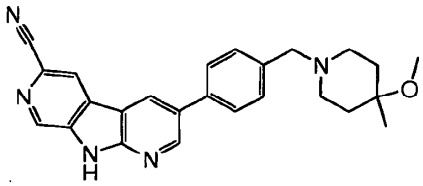


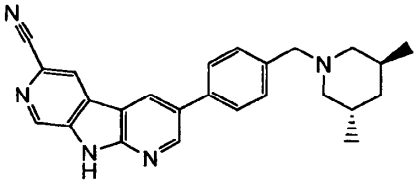


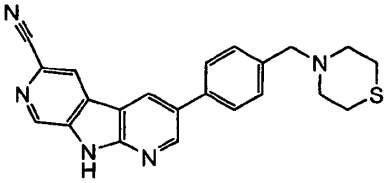


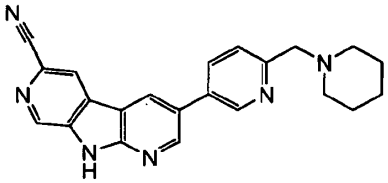


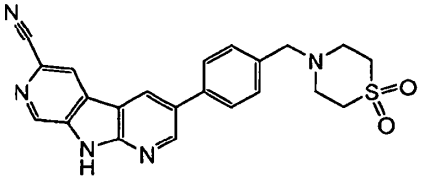


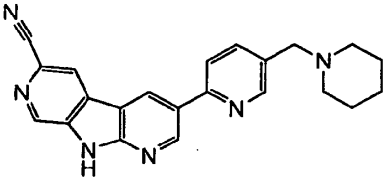


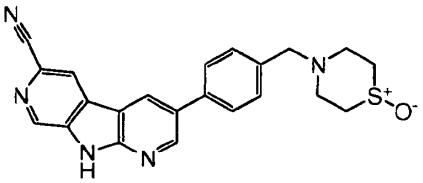


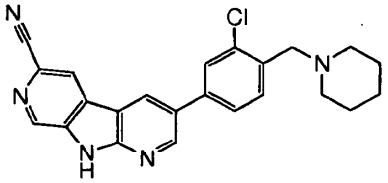


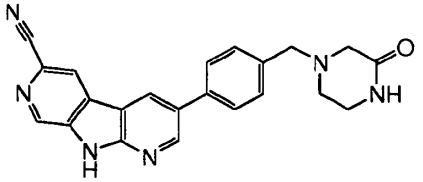


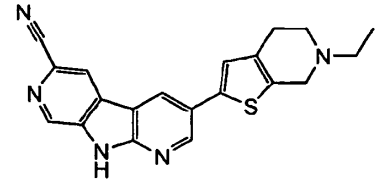


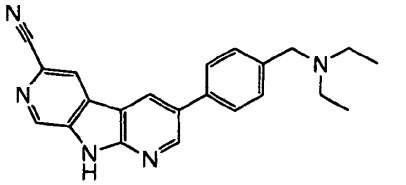


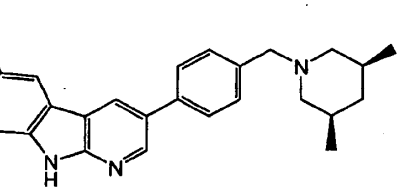


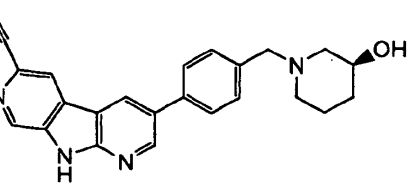


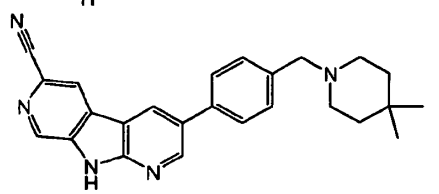


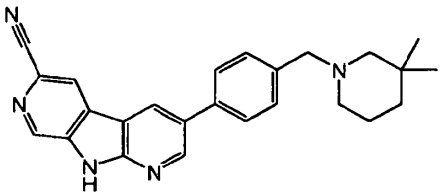


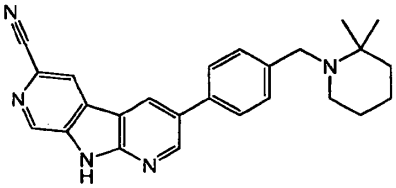


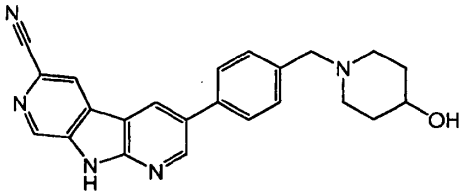


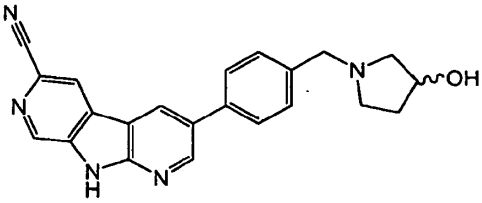


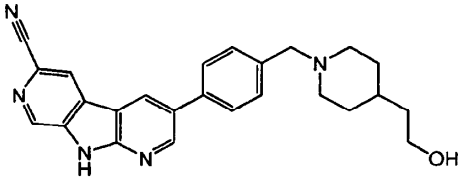


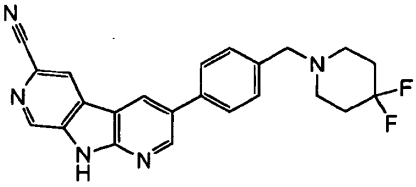


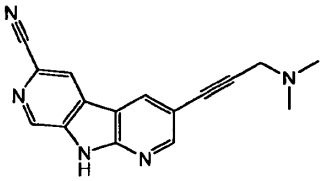


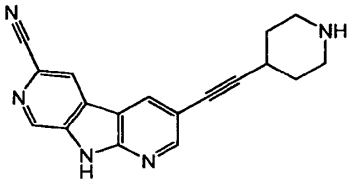


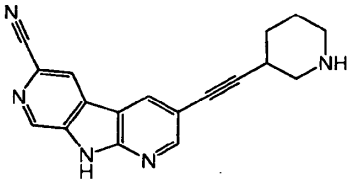


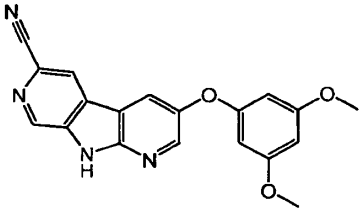


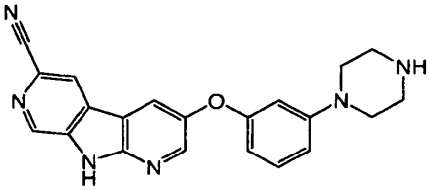


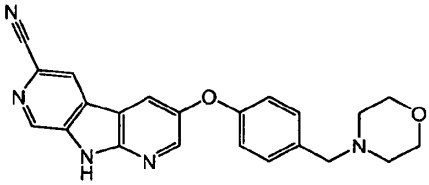


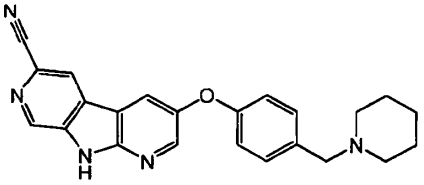


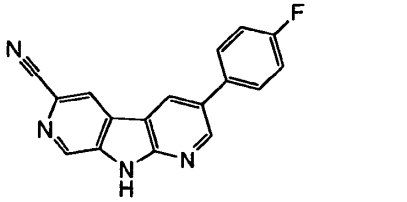


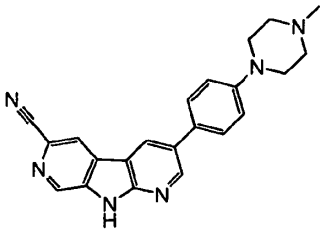


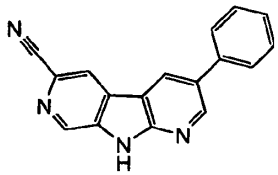


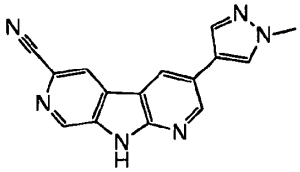


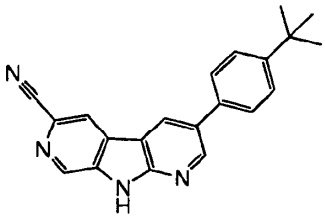


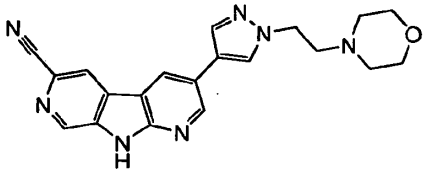


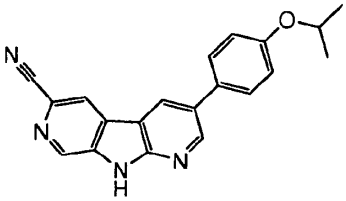


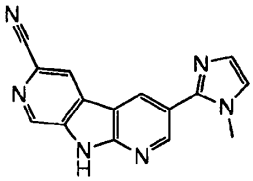


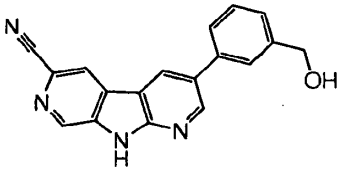


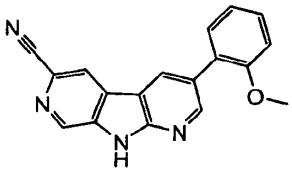


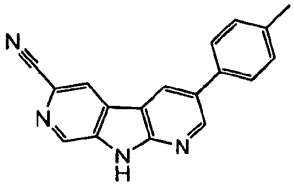


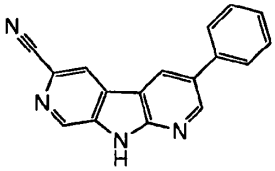


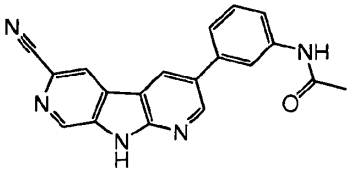


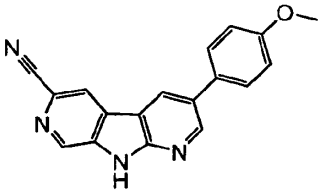


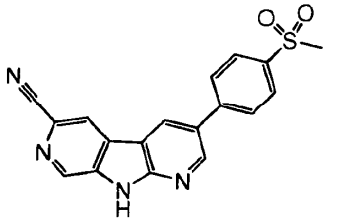


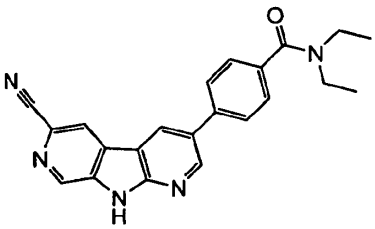


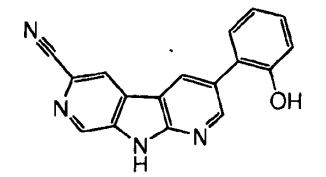


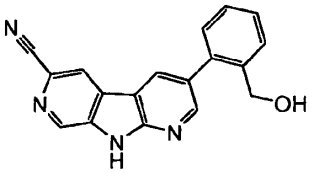


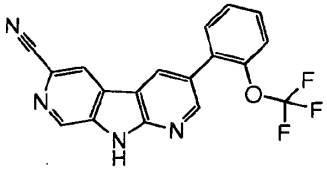


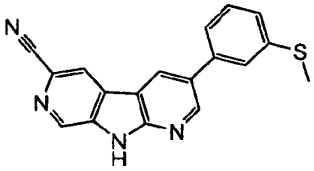


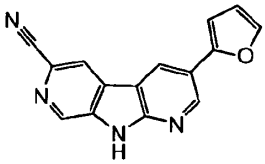


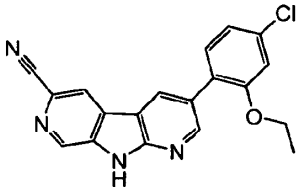


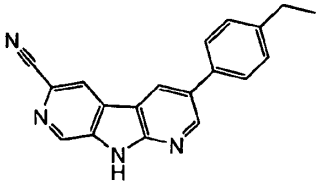


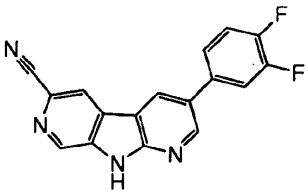


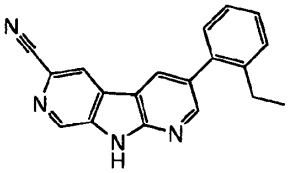


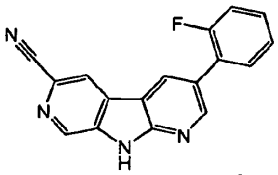


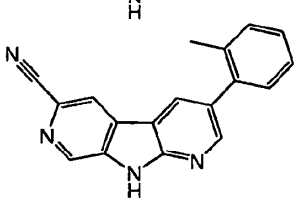


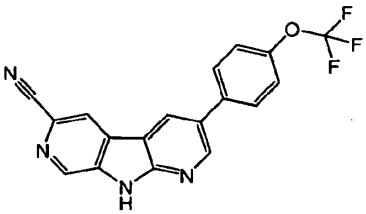


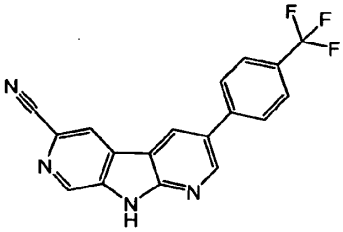


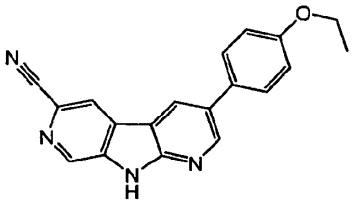


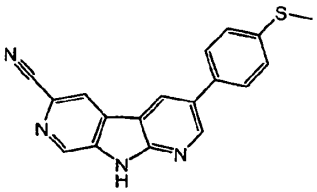


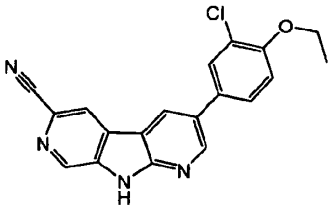


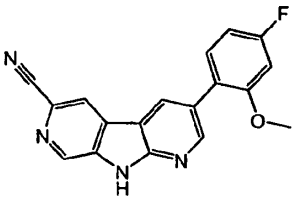


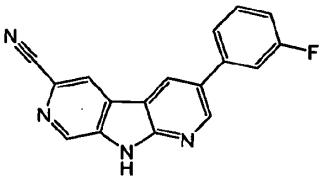


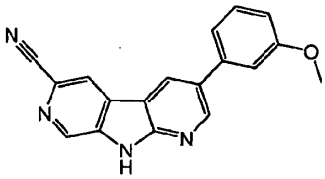


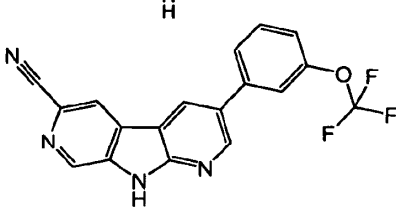


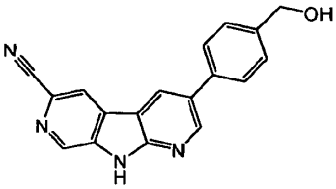


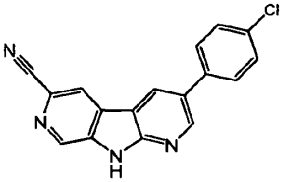


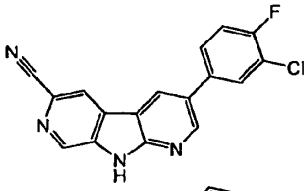


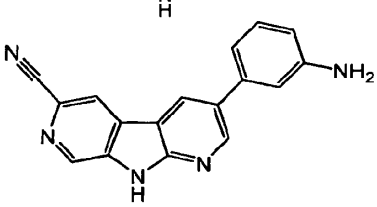


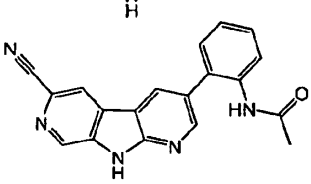


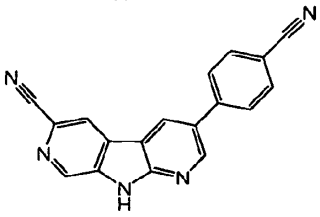


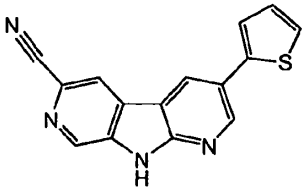


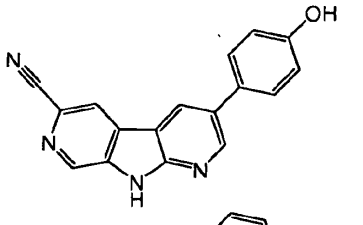


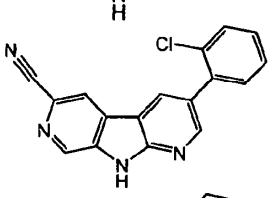


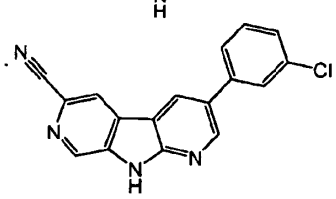


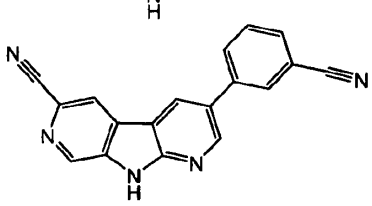


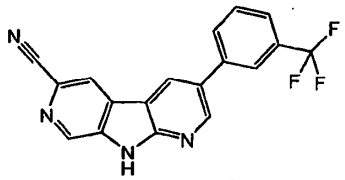


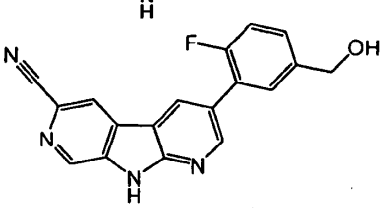


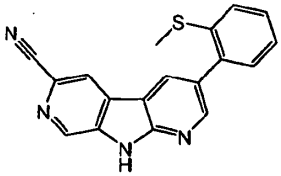


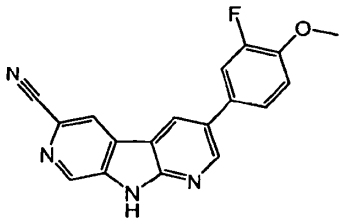


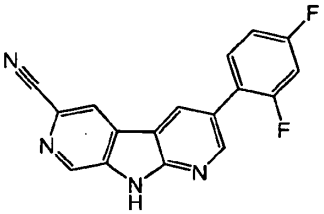


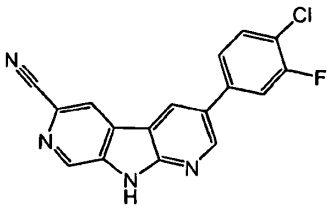


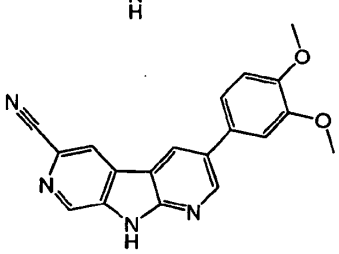


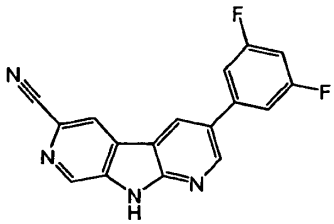


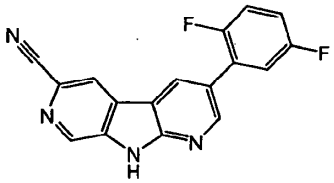


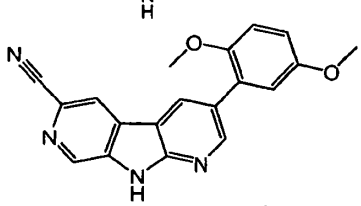


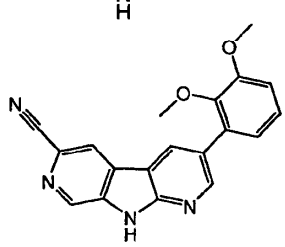


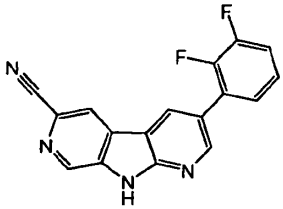


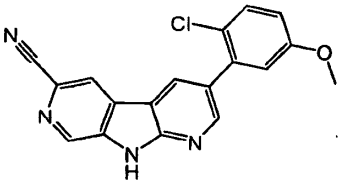


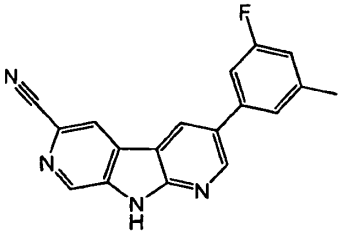


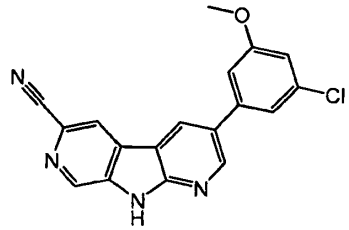


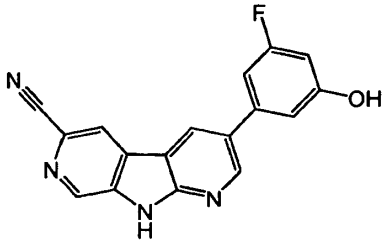


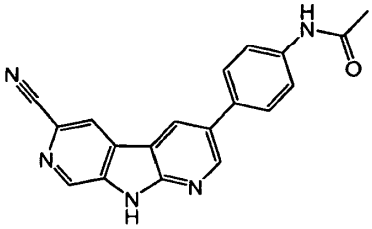


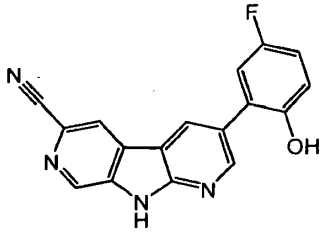


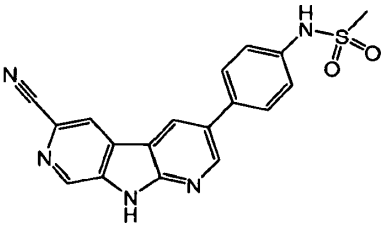


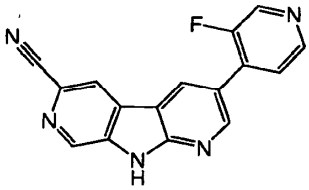


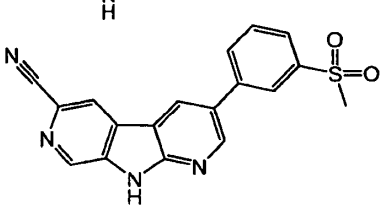


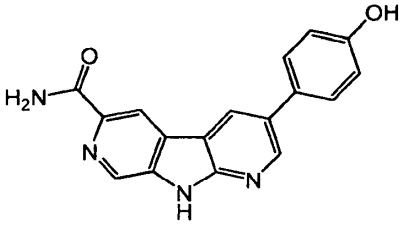


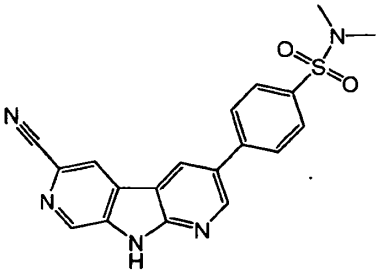


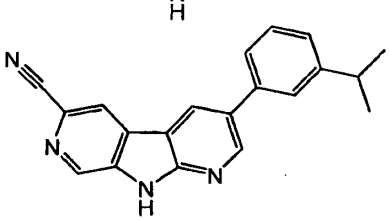


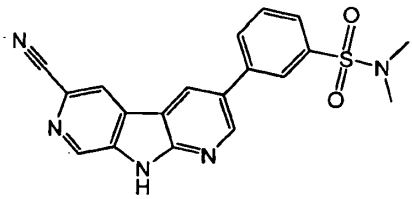


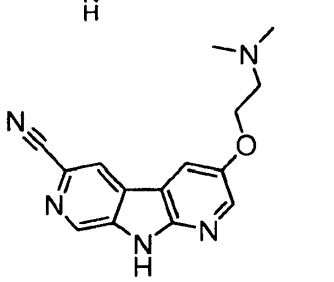


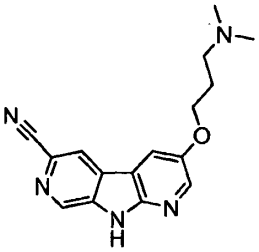


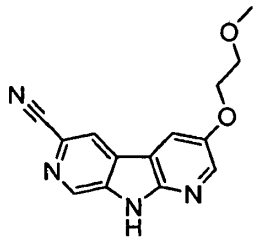


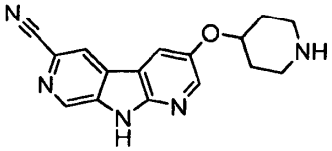


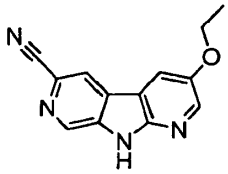


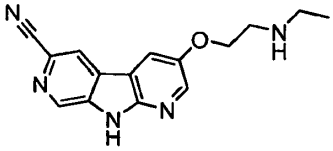


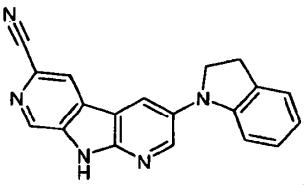


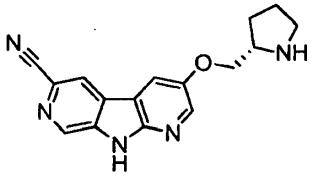


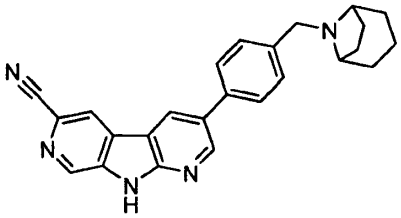


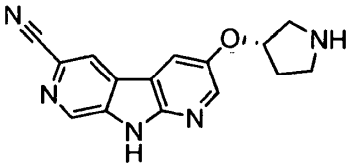


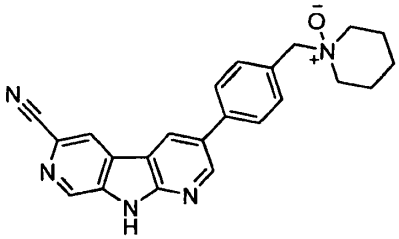


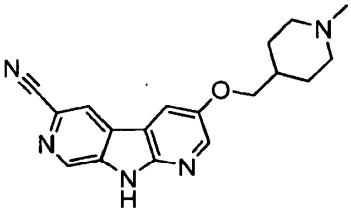


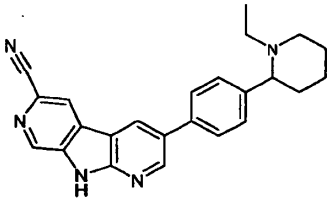


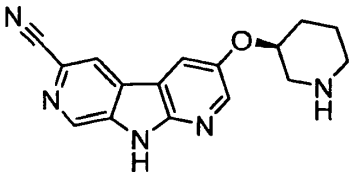


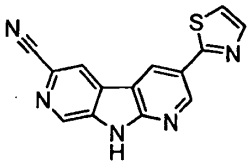


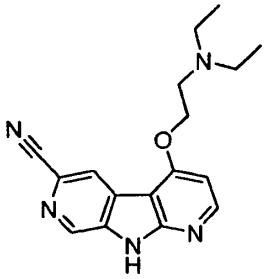


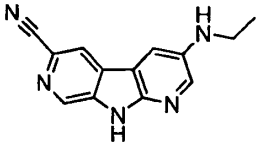


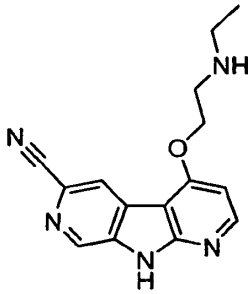


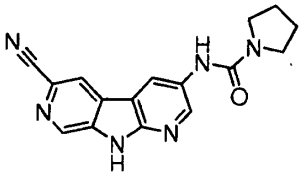


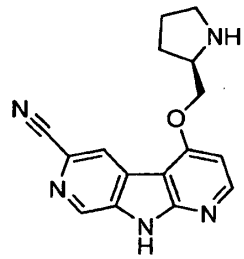


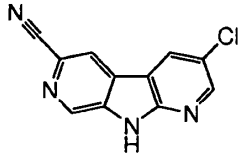


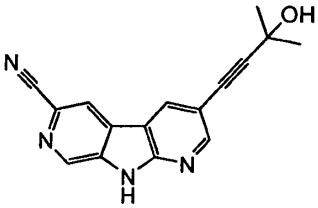


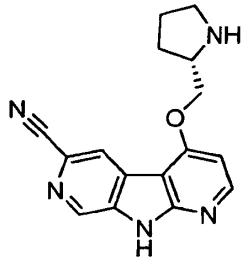


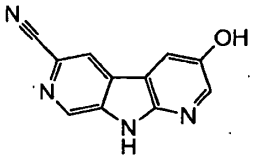


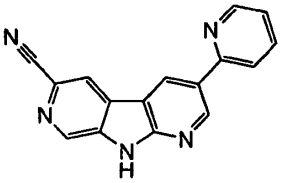


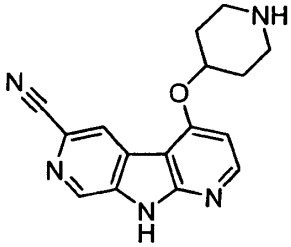


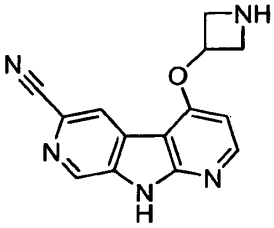


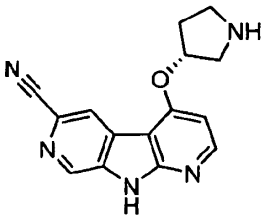


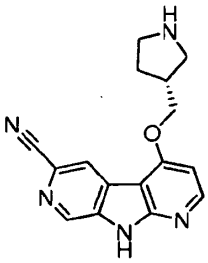


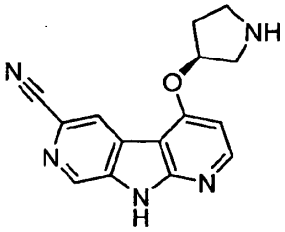


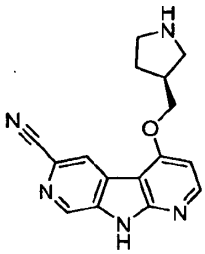


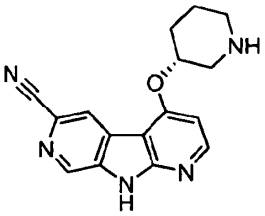


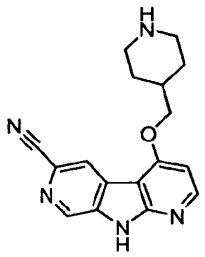


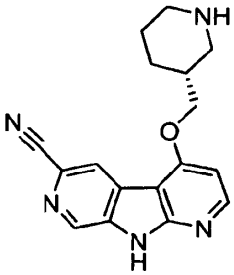


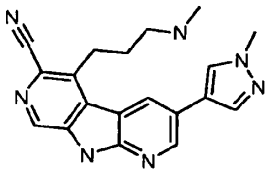


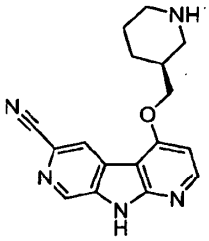


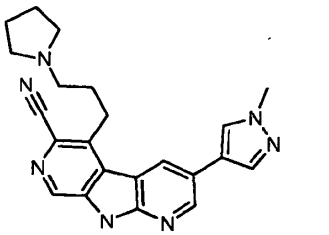


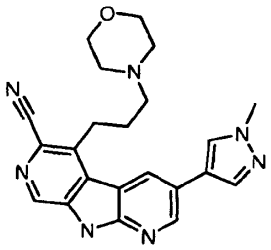


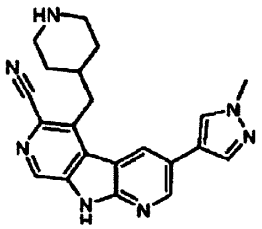


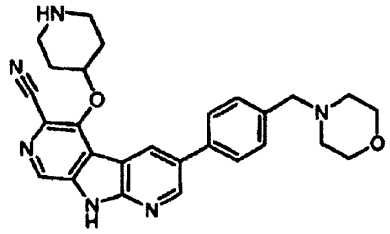


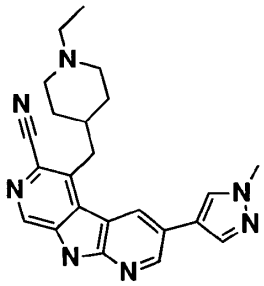


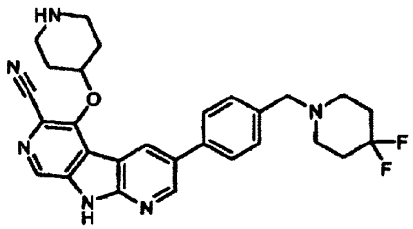


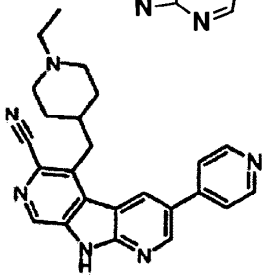


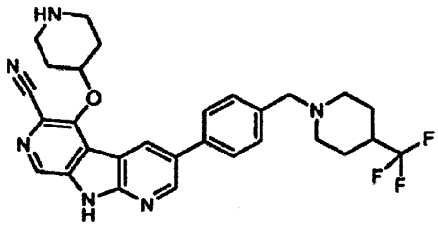


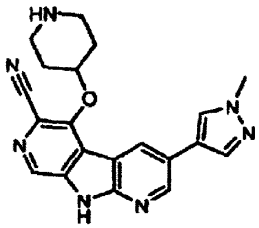


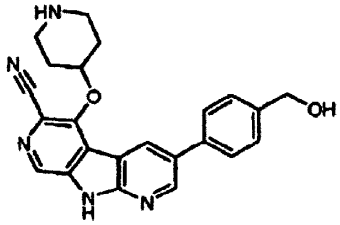


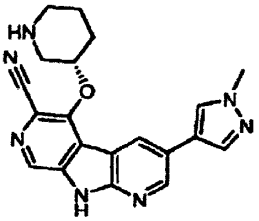


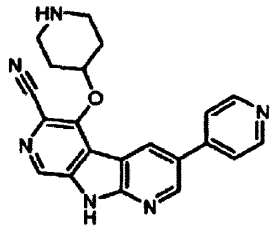


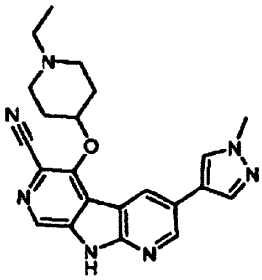


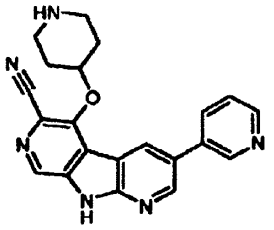


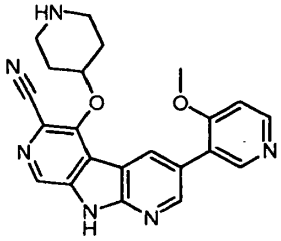


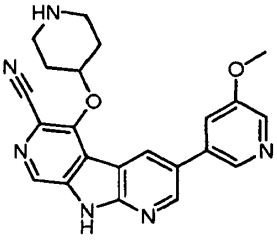


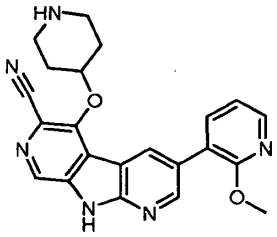


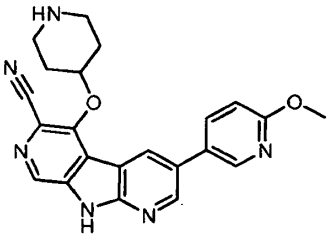


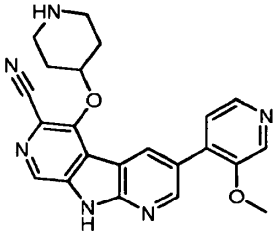


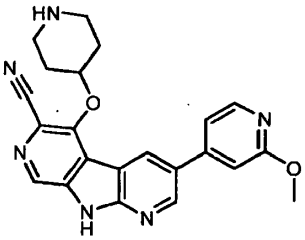


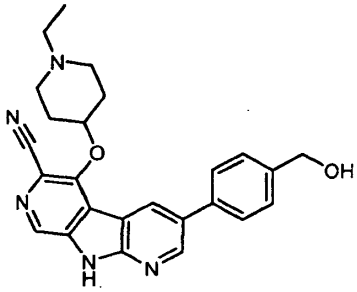


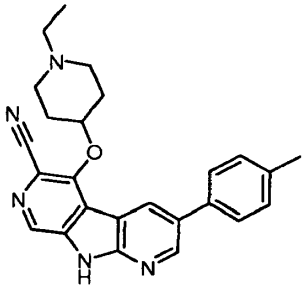


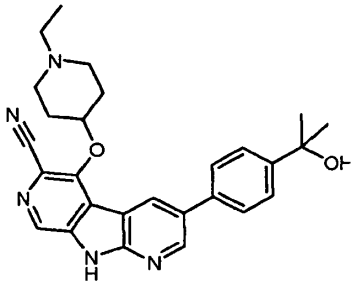


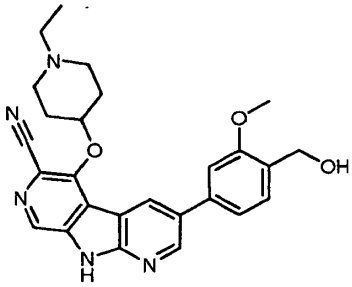


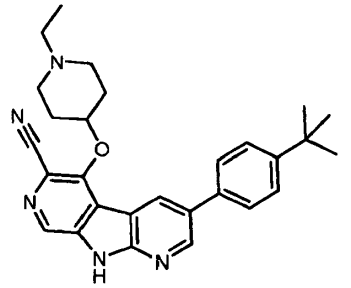


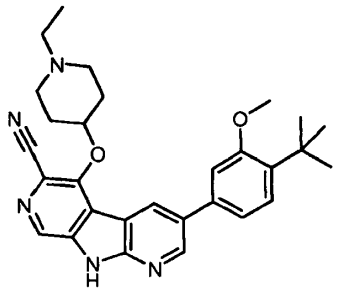


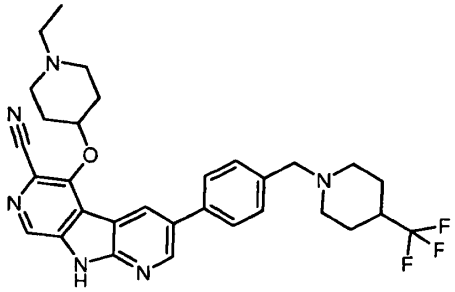


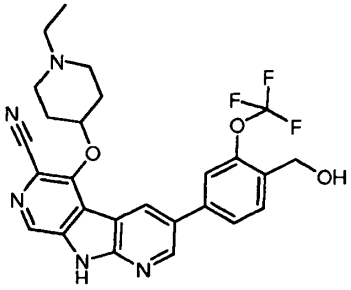


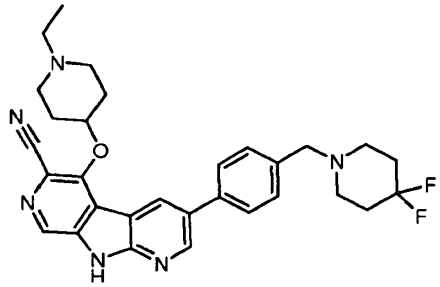


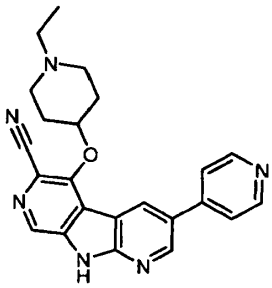


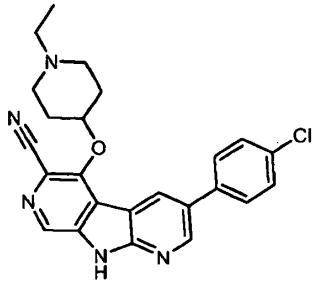


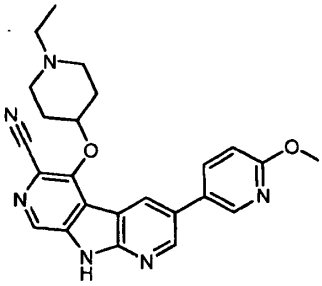


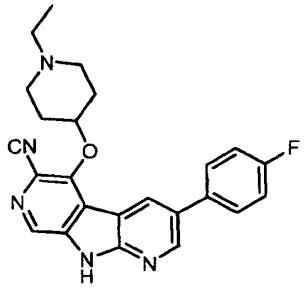


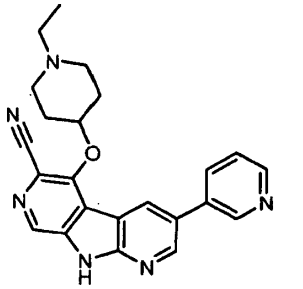


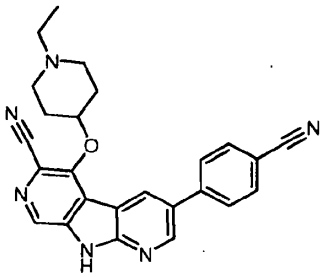


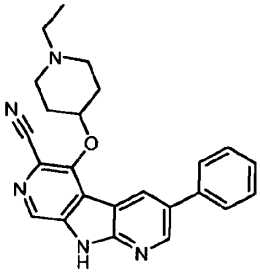


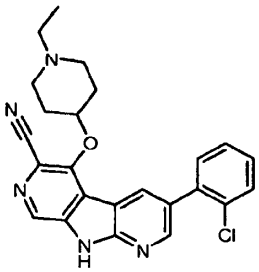


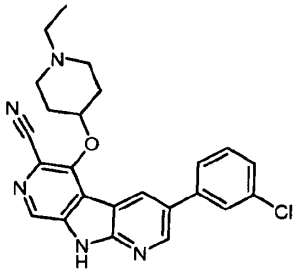


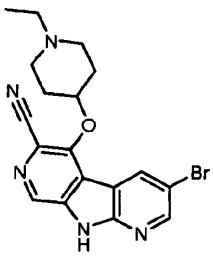


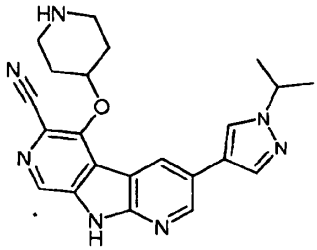


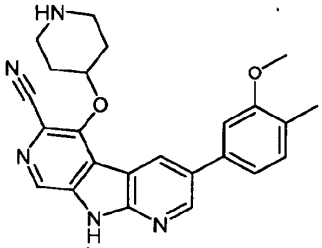


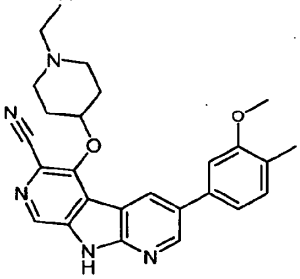


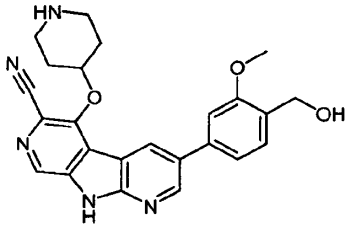


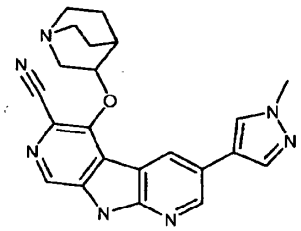


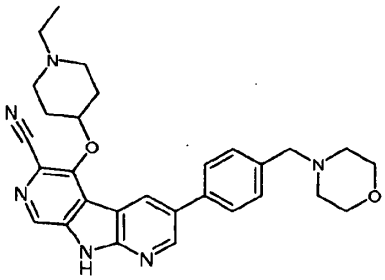


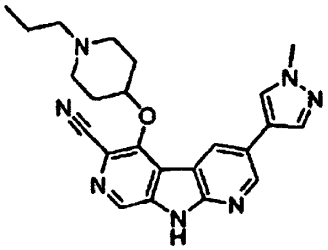


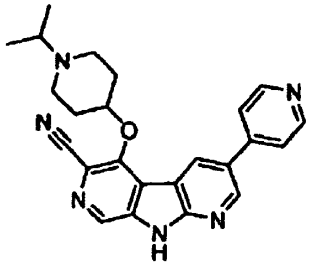


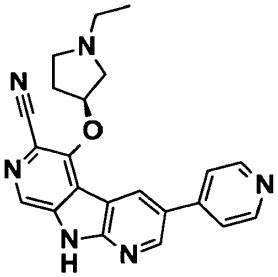


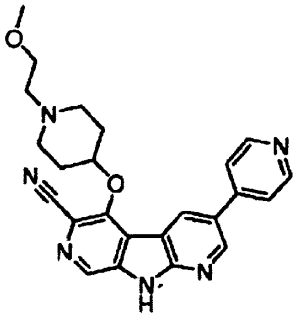


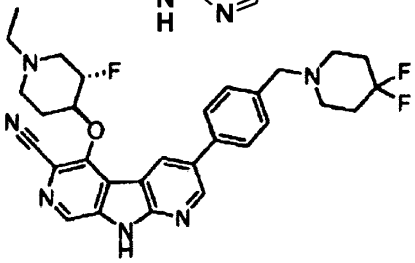


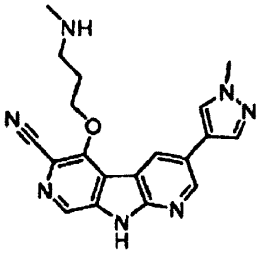


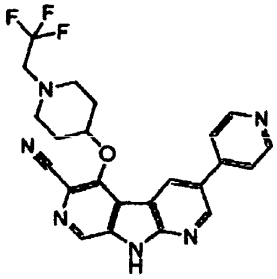


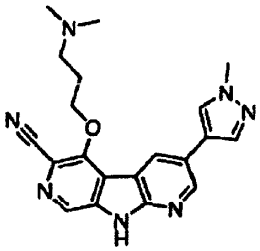


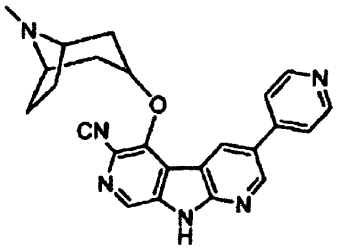


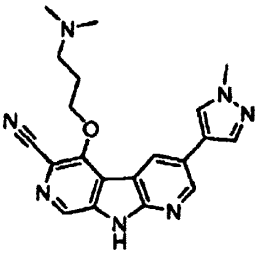


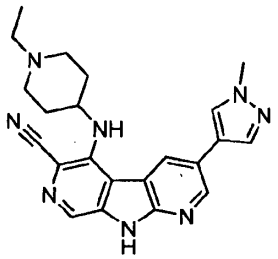


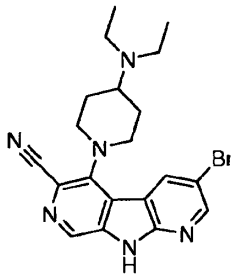


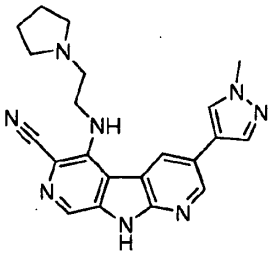


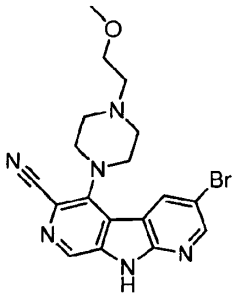


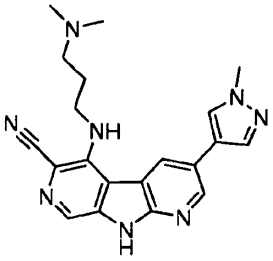


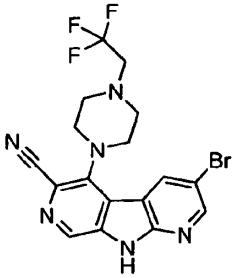


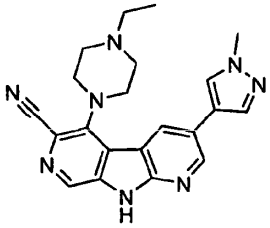


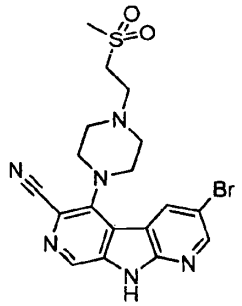


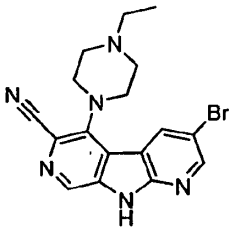


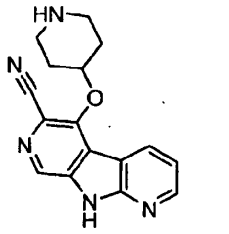


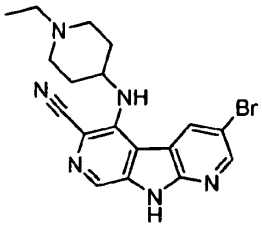


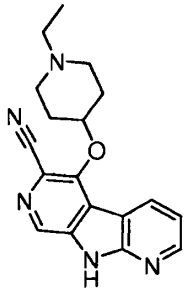


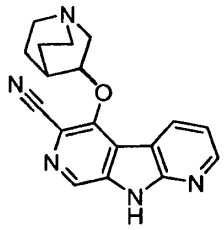


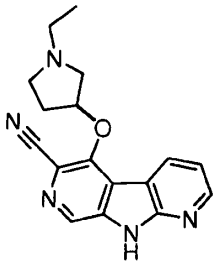


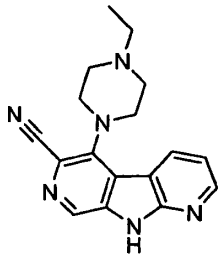


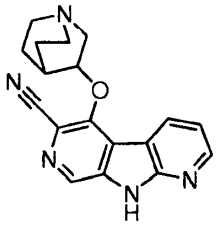


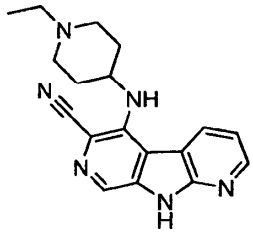


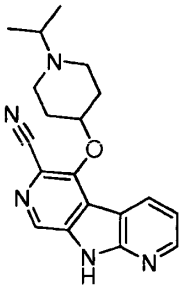


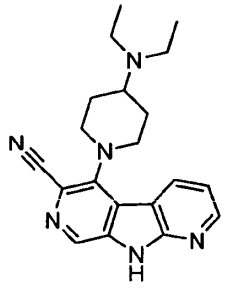


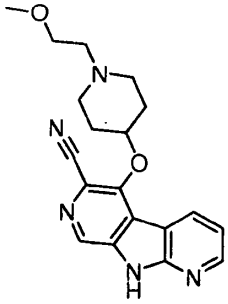


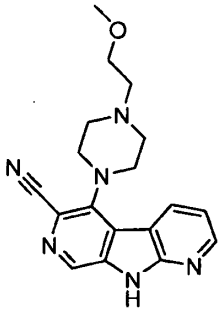


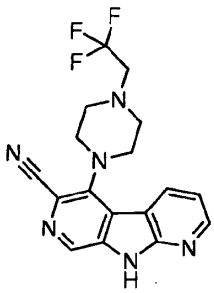


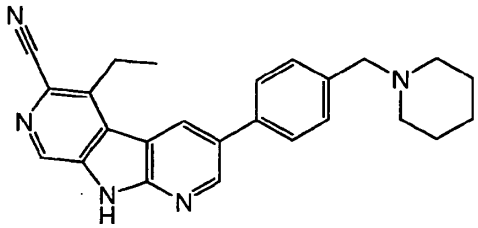


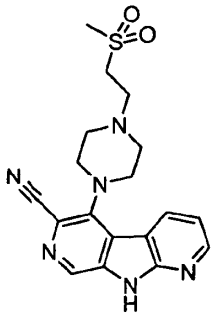


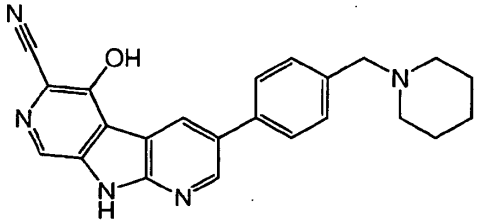


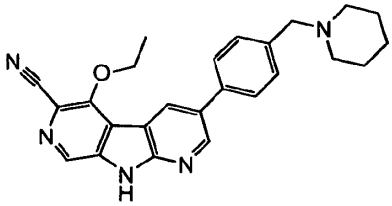


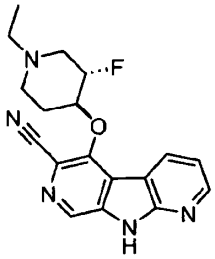


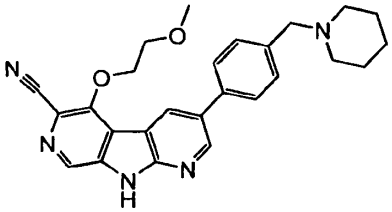


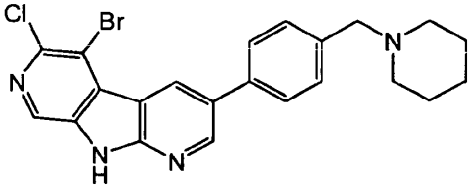


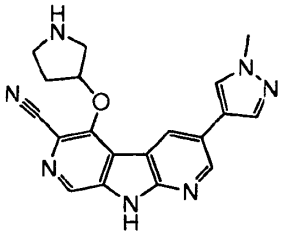


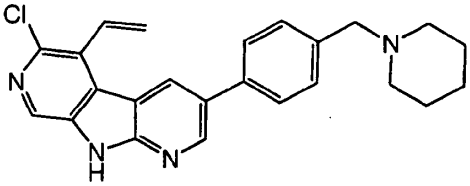


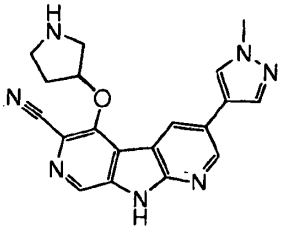


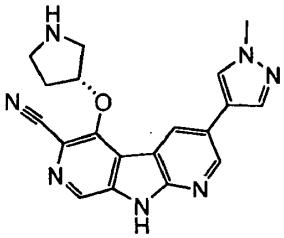


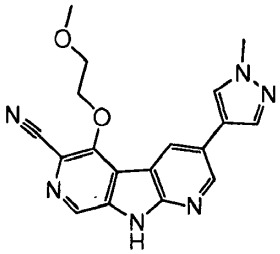


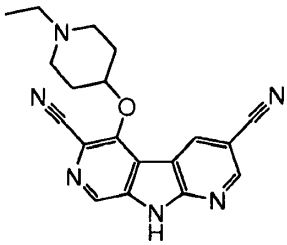


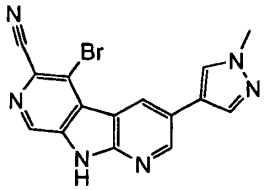


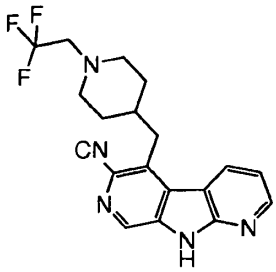


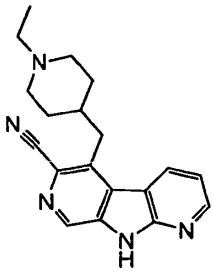


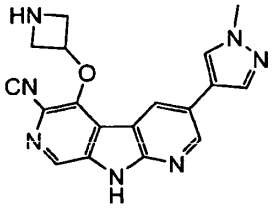


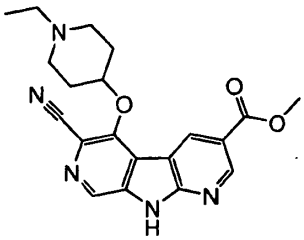


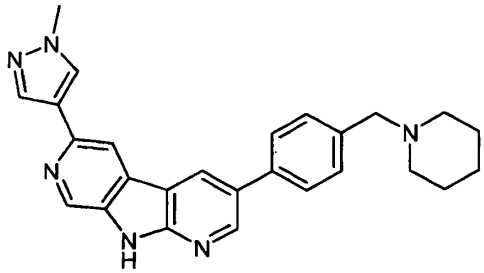


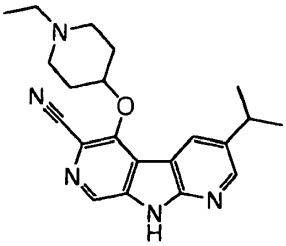


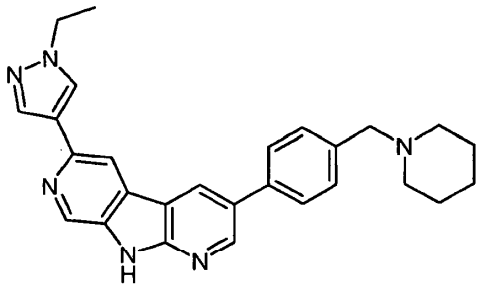


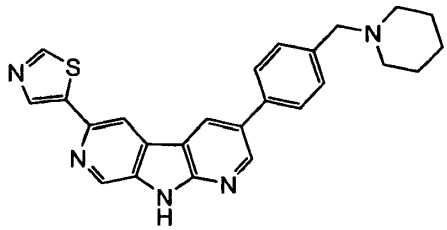


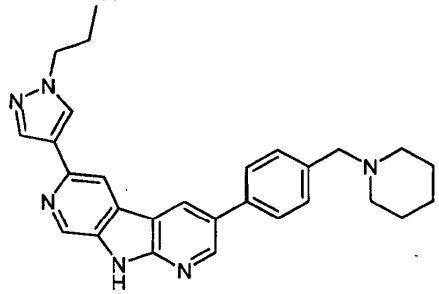


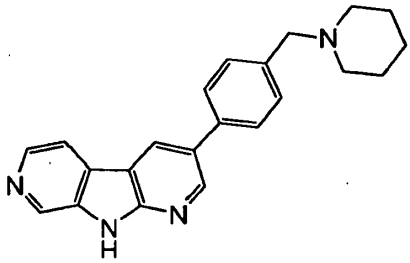


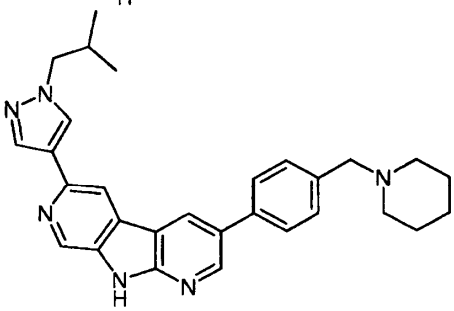


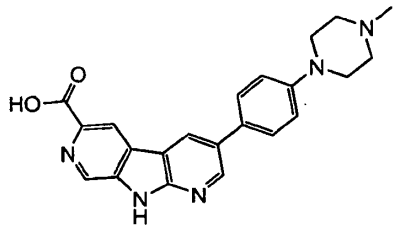


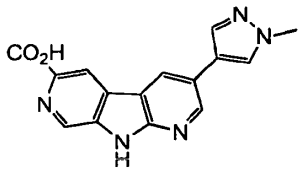


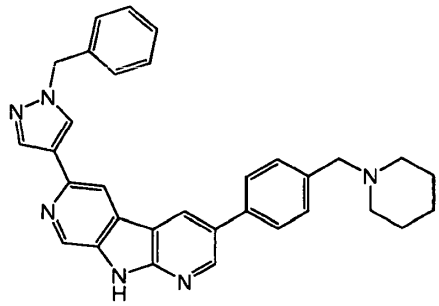


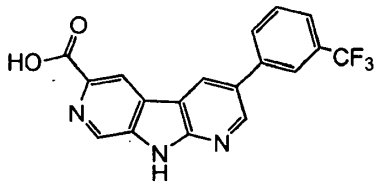


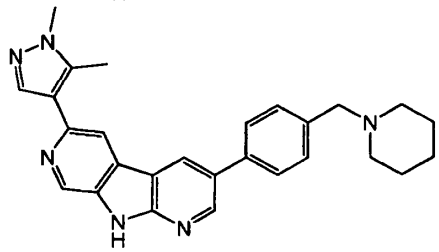


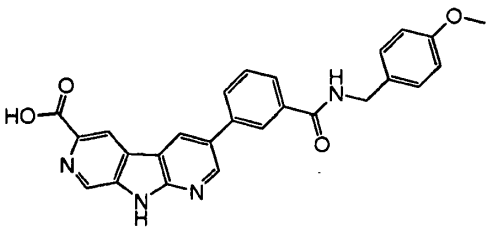


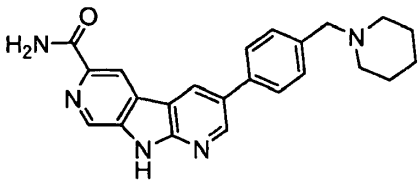


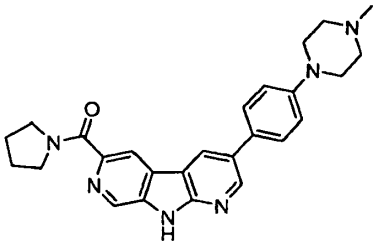


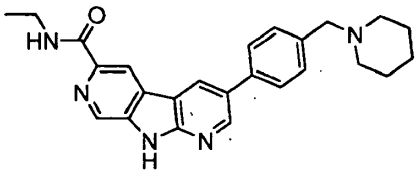


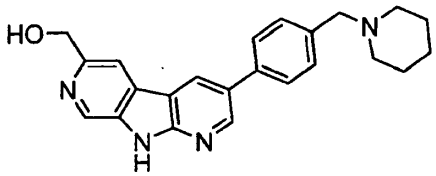


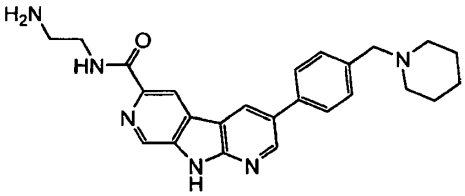


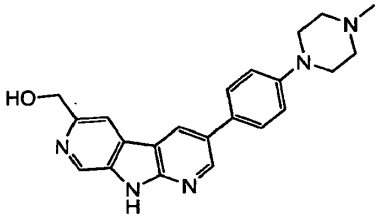


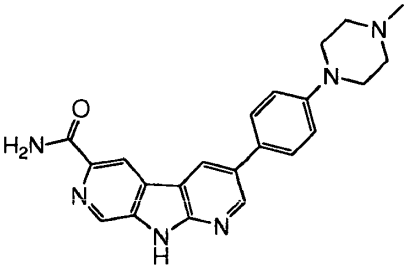


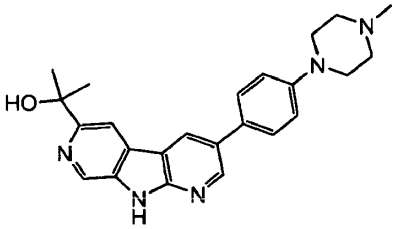


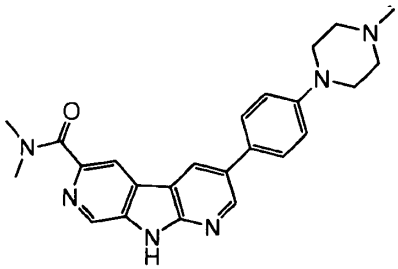


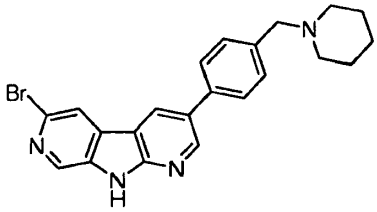


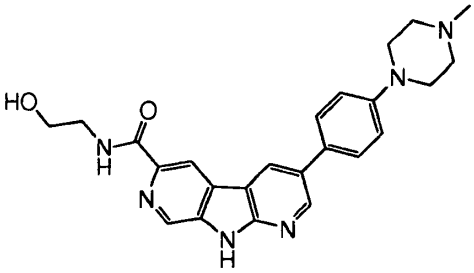


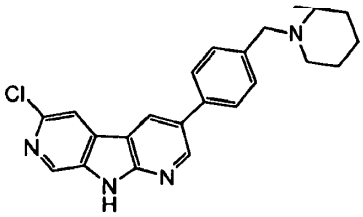


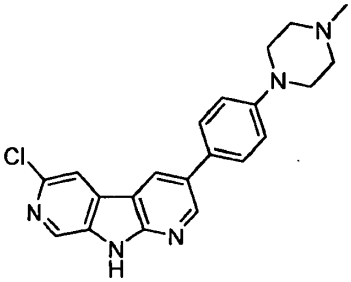


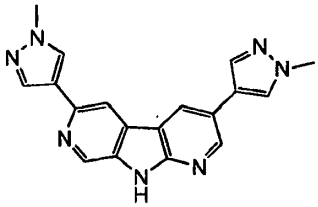


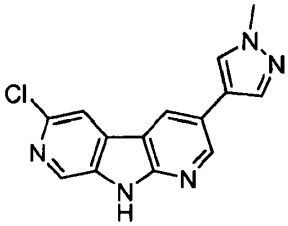


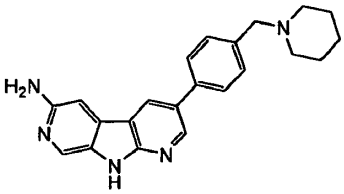


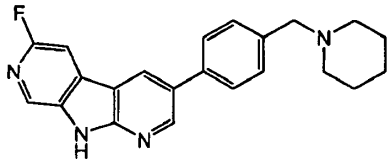


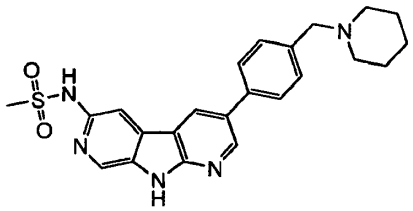


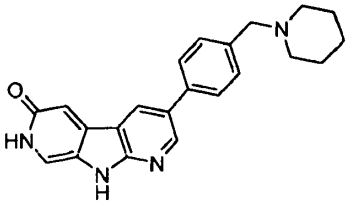


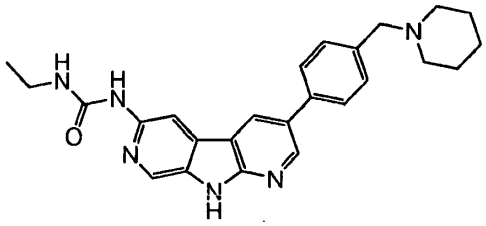


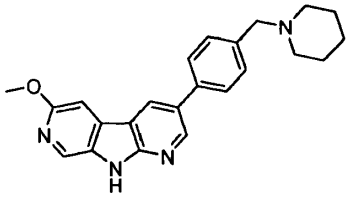


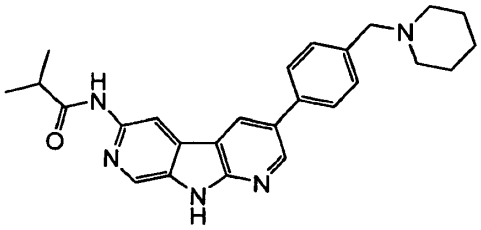


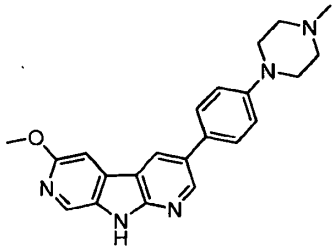


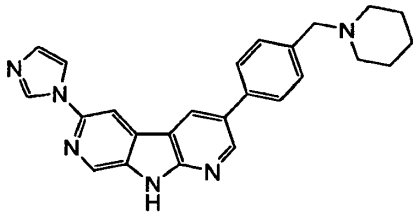


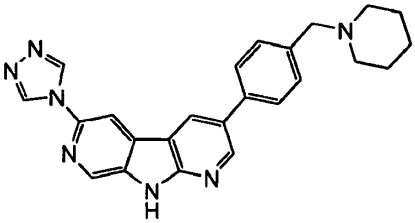


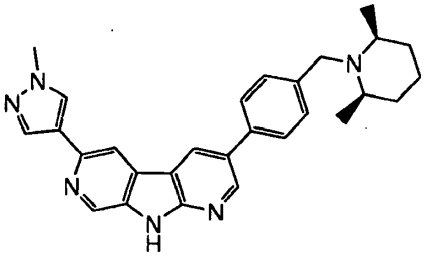


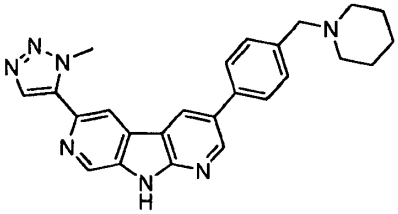


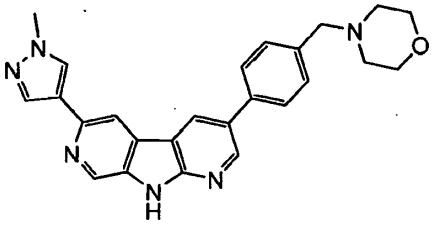


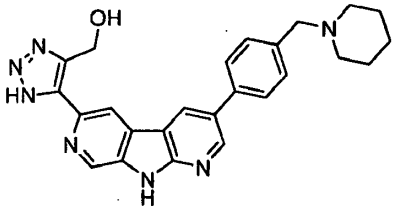


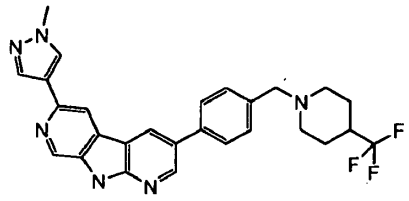


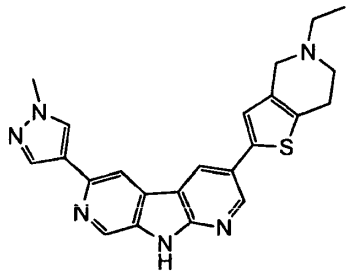


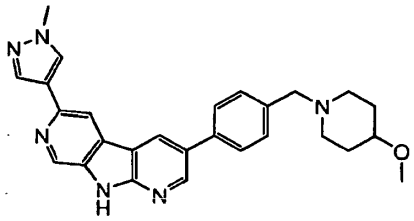


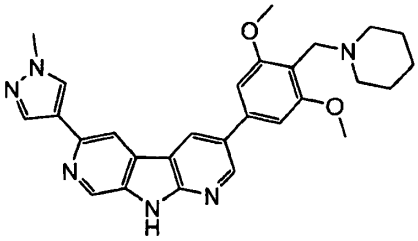


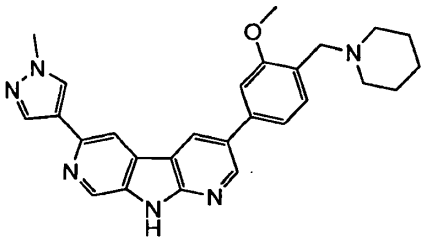


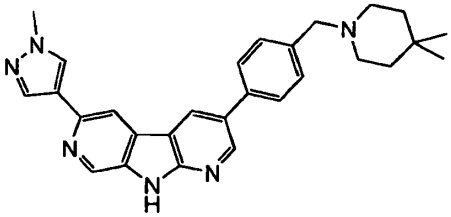


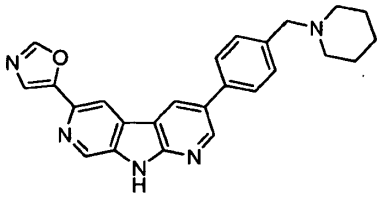


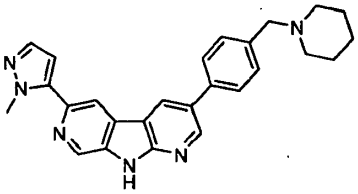


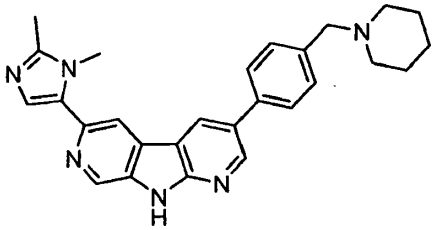


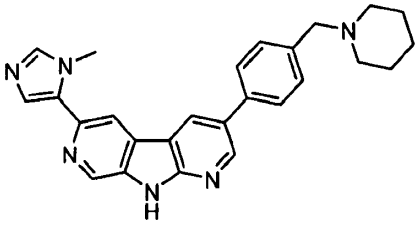


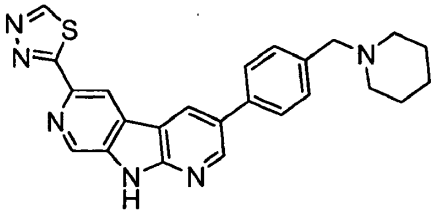


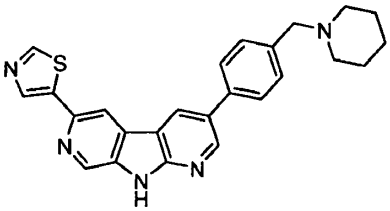


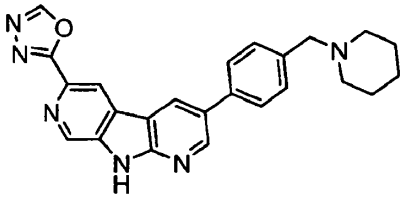


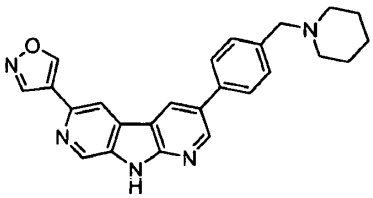


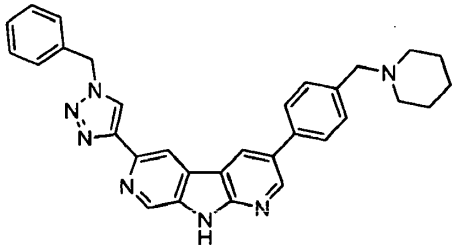


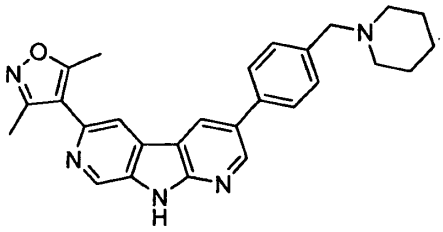


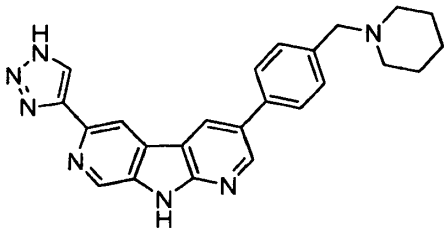


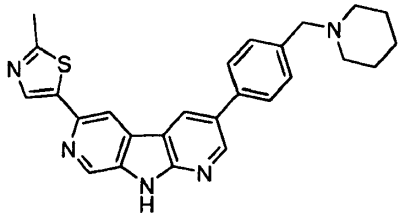


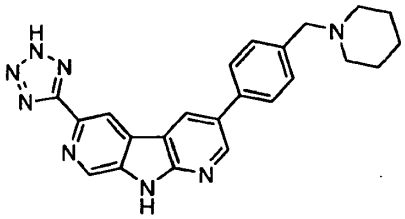


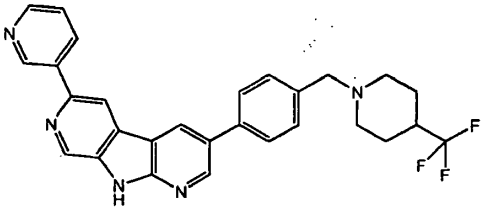


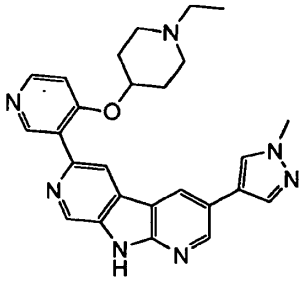


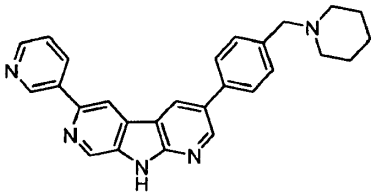


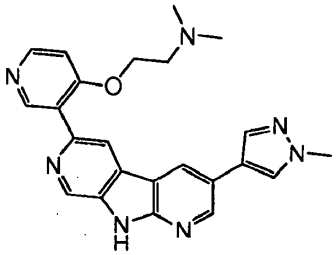


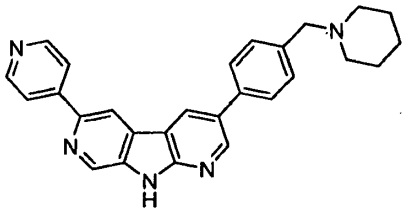


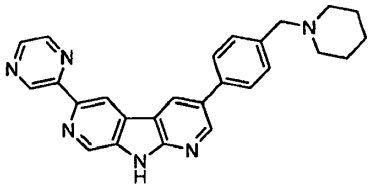


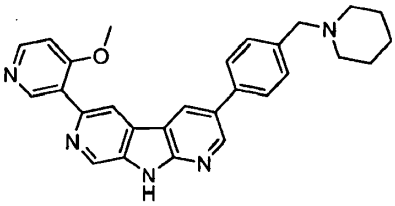


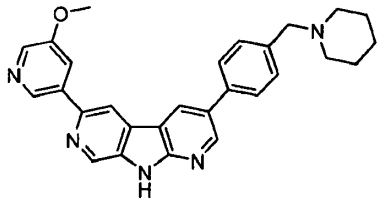


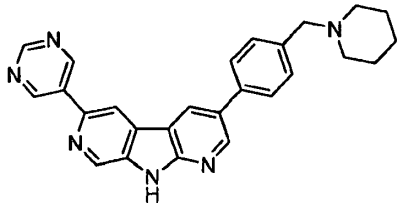


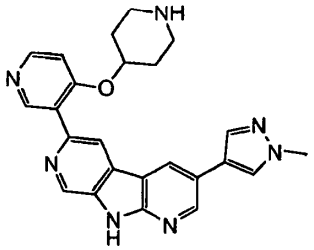


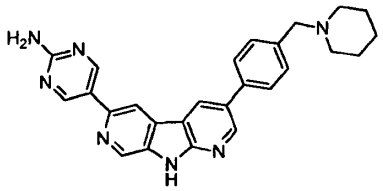


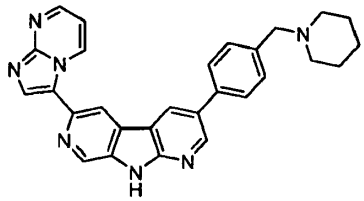


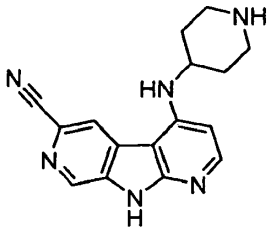




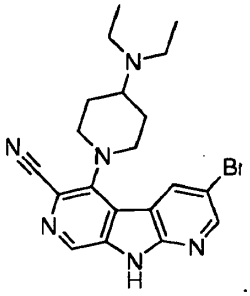




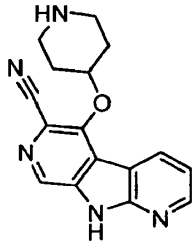




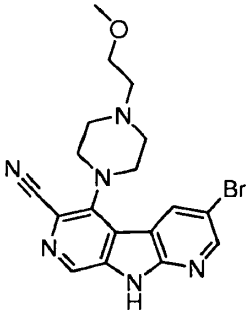
22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



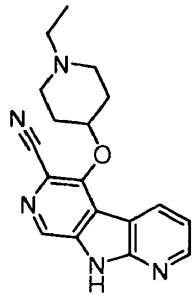
23. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



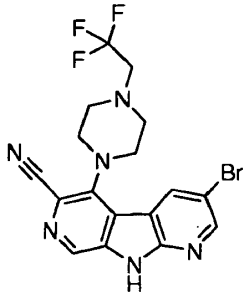
24. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



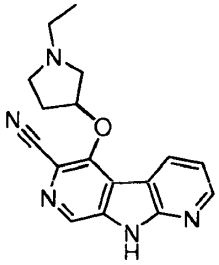
25. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



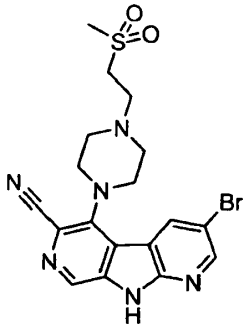
26. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



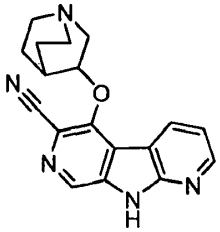
27. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



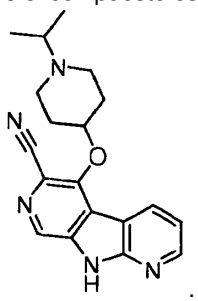
28. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



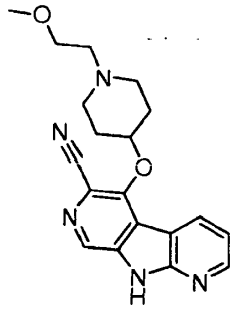
29. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



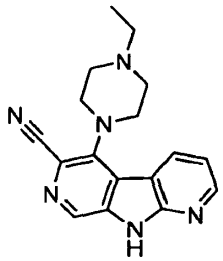
30. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



31. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



32. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el compuesto es:



33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, que comprende adicionalmente un segundo agente quimioterapéutico.

35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, en la que dicho segundo agente quimioterapéutico es un agente de daño al ADN.

36. Un compuesto o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 para su uso en un método de inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

37. Un compuesto o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 para su uso en un método para tratar cáncer en un mamífero.

38. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 37, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, cáncer de páncreas, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y leucemia.

39. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 37, en donde el cáncer es cáncer de ovario.

40. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 37, en donde el cáncer es cáncer de páncreas.

41. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 37, en donde el cáncer es cáncer de mama.

42. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 37, en donde el cáncer es leucemia mielógena aguda (AML).

43. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 37, en donde el cáncer es melanoma.

44. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

45. El uso de la reivindicación 44, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales malignos, cáncer de páncreas, sarcomas, melanoma, linfoma, mielomas y leucemia.

46. El uso de la reivindicación 44, en el que el cáncer es cáncer de ovario.

47. El uso de la reivindicación 44, en el que el cáncer es cáncer de páncreas.

48. El uso de la reivindicación 44, en el que el cáncer es cáncer de mama.

49. El uso de la reivindicación 44, en el que el cáncer es leucemia mielógena aguda (AML).

50. El uso de la reivindicación 44, en el que el cáncer es melanoma.