

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 320**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2010 E 13166120 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2623493**

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

30 Prioridad:

**02.03.2009 US 156599 P**  
**23.09.2009 US 245187 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.08.2015**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 543 320 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

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

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos número de serie 61/156,599, presentada el 2 de marzo 2009; y de la solicitud provisional de los Estados Unidos número de serie 61/245,187, presentada el 23 de septiembre 2009;

Campo técnico

La presente invención se relaciona con compuestos útiles para la modulación de la ruta de señalización Wnt.

Antecedentes

- 10 La familia de genes Wnt codifica una clase grande de proteínas secretadas relacionadas con el proto-oncogéno Int1/Wnt1 y *Drosophila* no alada ("Wg"), un homólogo de Wnt1 de *Drosophila* (Cadigan et al. (1997) *Genes & Development* 11:3286-3305). Las Wnt son expresadas en una variedad de tejidos y órganos y desempeñan un papel importante en muchos procesos del desarrollo, incluyendo la segmentación en *Drosophila*; desarrollo del endodermo en *C. elegans*; y el establecimiento de la polaridad de extremidades, la diferenciación de la cresta neural, la morfogénesis del riñón, la determinación del sexo, y el desarrollo del cerebro en los mamíferos (Parr, et al. (1994) *Curr. Opin. Genetics & Devel.* 4:523-528). La ruta Wnt es un regulador maestro en el desarrollo de los animales, tanto durante la embriogénesis como en el organismo maduro (Eastman, et al. (1999) *Curr Opin Cell Biol* 11: 233-240; Peifer, et al. (2000) *Science* 287: 1606-1609).

- 20 Las señales de Wnt son transducidas por la familia Frizzled ("Fz") de siete receptores de dominio transmembrana (Bhanot et al. (1996) *Nature* 382:225-230). Los ligandos Wnt se enlazan con Fzd, y al hacerlo, activan la proteína citoplasmática Dishevelled (Dvl-1,2 y 3 en humanos y ratones) (Boutros, et al. (1999) *Mech Dev* 83: 27-37) y fosforilan LRP5/6. Por lo tanto se genera una señal, la cual previene la fosforilación y degradación de Armadillo/ $\beta$ (beta)catenina, que a su vez conduce a la estabilización de la  $\beta$ -catenina (Perrimon (1994) *Cell* 76: 781-784). Esta estabilización es ocasionada por la asociación de Dvl con axina (Zeng et al (1997) *Cell* 90:181-192), una proteína supercántigo que trae diversas proteínas juntas, incluyendo GSK3, APC, CK1, y la  $\beta$ -catenina, para formar el complejo de destrucción de la  $\beta$ -catenina.

- 25 La ruta del receptor de proteína Frizzled de tipo no alado (Wnt) involucra importantes genes reguladores que llevan polimorfismos asociados con carcinomas primarios. En el curso de la señalización en dirección 3', los acumulados de  $\beta$ -catenina citosólica, translocan en el núcleo, y luego potencian la expresión génica mediante complejación con otros factores de transcripción Uthoff et al., *Mol Carcinog*, 31:56-62 (2001). En ausencia de señales de Wnt, la  $\beta$ -catenina citosólica libre es incorporada en un complejo que consiste de Axina, el producto génico de la poliposis adenomatosa coli (APC), y glicógeno sintasa quinasa (GSK)-3 $\beta$ . La fosforilación conjuncional de Axina, APC, y  $\beta$ -catenina por GSK-3 $\beta$  designa la  $\beta$ -catenina para la ruta de la ubiquitina y la degradación por los proteasomas Uthoff et al. *Mol Carcinog*, 31: 56-62 (2001); Matsuzawa et al, *Mol Cell*, 7:915-926 (2001).

- 30 Disheveled (Dvl) es un mediador positivo de la señalización de Wnt posicionado en dirección 3' de los receptores frizzled y en dirección 5' de  $\beta$ -catenina. El GSK-3 fosforila varias proteínas en la ruta Wnt y es instrumental en la regulación en dirección 3' de  $\beta$ -catenina. Las mutaciones en el gen APC son un evento de iniciación tanto para la tumorigénesis colorrectal esporádica como para la hereditaria. Los mutantes de APC son relevantes en la tumorigénesis, puesto que la proteína aberrante es una parte integral de la cascada de señalización de Wnt. El producto proteico contiene varios dominios funcionales que actúan como sitios de unión y de degradación de la  $\beta$ -catenina. Las mutaciones que se producen en el segmento amino-terminal de la  $\beta$ -catenina usualmente están involucradas en la degradación mediada por ubiquitina dependiente de la fosforilación y así, estabilizan la  $\beta$ -catenina. Cuando se estabiliza el acumulado de catenina citoplasmática, se transloca al núcleo que interactúa con el grupo de alta movilidad de Tcf/Lef de factores de transcripción que modulan la expresión de oncógenos tales como c-myc.

- 35 Se sabe que la señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina promueve la supervivencia celular en diversos tipos de células Orford et al., *J Cell Biol*, 146:855-868 (1999); Cox et al., *Genetics*, 155:1725-1740 (2000); Reya et al., *Immunity*, 13:15-24 (2000); Satoh et al., *Nat Genet*, 24:245-250 (2000); Shin et al., *Journal of Biological Chemistry*, 274:2780-2785 (1999); Chen et al., *J Cell Biol*, 152:87-96 (2001); Ioannidis et al., *Nat Immunol*, 2:691-697 (2001). También se cree que la ruta de señalización de Wnt está asociada con el desarrollo y/o la progresión de tumores (Polakis et al., *Genes Dev*, 14:1837-1851 (2000); Cox et al., *Genetics*, 155:1725-1740 (2000); Bienz et al., *Cell*, 103:311-320 (2000); You et al., *J Cell Biol*, 157:429-440 (2002)). La activación aberrante de la ruta de señalización de Wnt está asociada con una variedad de cánceres humanos, que se correlaciona con la sobreexpresión o amplificación de c-Myc (Polakis et al., *Genes Dev*, 14:1837-1851 (2000); Bienz et al., *Cell*, 103:311-320 (2000); Brown et al., *Breast Cancer Res*, 3:351-355 (2001); He et al., *Science*, 281:1509-1512 (1998); Miller et al., *Oncogene*, 18:7860-7872

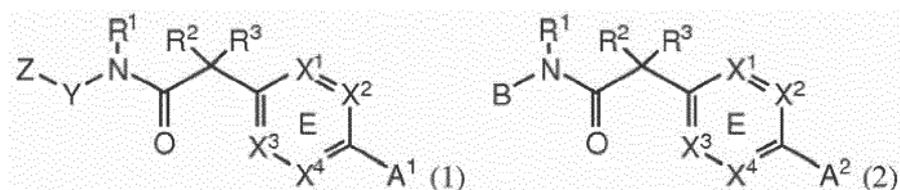
(1999). Además, c-Myc fue identificado como uno de los objetivos transcripcionales de la  $\beta$ -catenina/TCF en células de cáncer colorrectal (He et al., Science, 281:1509-1512 (1998); de La Coste et al., Proc Natl Acad Sci USA, 95:8847-8851 (1998); Miller et al., Oncogene, 18:7860-7872 (1999); You et al., J Cell Biol, 157:429-440 (2002)).

5 Así, existe una necesidad de agentes y métodos que modulen la ruta de señalización de Wnt, tratando de este modo, diagnosticar, prevenir y/o mejorar trastornos relacionados con la señalización de Wnt.

Divulgación de la invención

La presente invención se relaciona con composiciones y métodos para modular la ruta de señalización de Wnt.

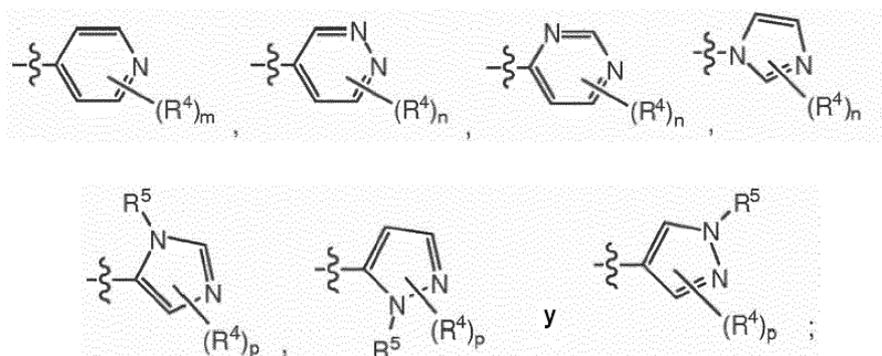
En un aspecto, la presente invención provee un compuesto que tiene la Fórmula (1) o (2):



10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo E es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son independientemente un C<sub>1-5</sub> heterociclo, quinolinilo, o un heteroarilo seleccionado de: [0014]



en donde cualquier heterociclo de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> puede ser opcionalmente sustituido con -LC(O)R<sup>10</sup>;

15 en donde el nitrógeno puede ser opcionalmente oxidado (véase, por ejemplo, el compuesto 156 de la tabla 1).

B es benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de R<sup>6</sup>;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son independientemente CR<sup>7</sup> o N;

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

20 Z es arilo, C<sub>1-5</sub> heterociclo, o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada Y y Z son opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo o halo;

25 R<sup>4</sup> es halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, o a C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con halo, alcoxi o amino;

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

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

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

10  $R^{10}$  es H,  $-L-W$ , o  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo o  $C_{2-6}$  alquinilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano;

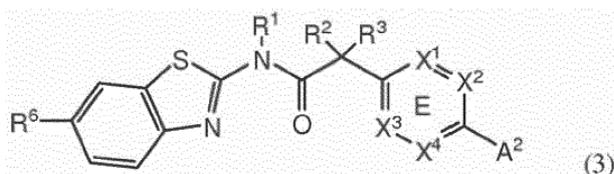
L es un enlace o  $(CR_2)_{1-4}$  en donde R es H o  $C_{1-6}$  alquilo;

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

m es 0-4; n es 0-3; y p es 0-2; y los solvatos, hidratos, derivado de N-óxido o profármacos de los mismos.

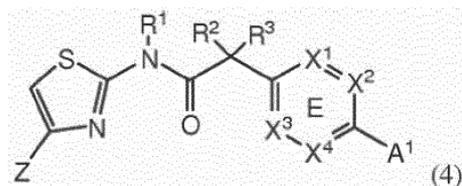
15 En la Fórmula (1) anterior, Y es fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos  $R^6$ . En otros ejemplos, Z es fenilo, piridilo, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazol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

En una realización, la invención provee un compuesto de Fórmula (3):



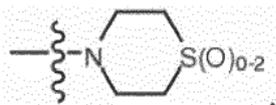
20 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $A^2$  y  $R^6$  son como se definió anteriormente.

En otra realización, la invención provee un compuesto de Fórmula (4):

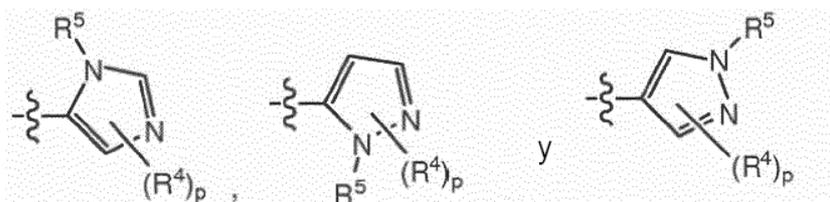
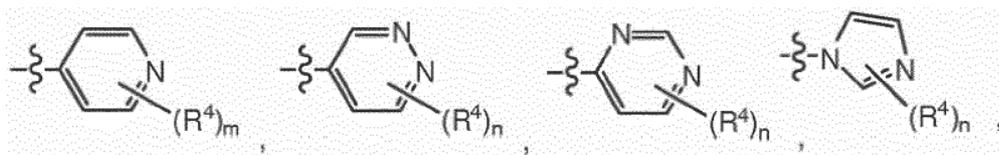


en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $A^1$  y Z son como se definió anteriormente.

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



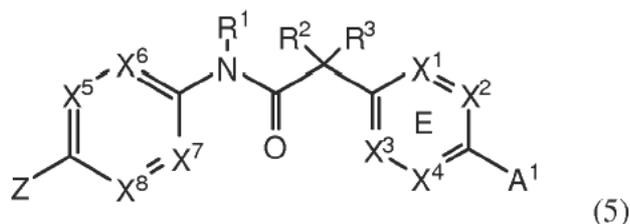
o un heteroarilo seleccionado del grupo:



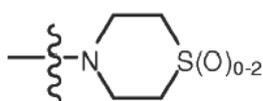
en donde cualquier heterociclo de  $A^1$  y  $A^2$  puede ser opcionalmente sustituido con  $-C(O)CH_3$ ; en donde  $R^4$  y  $n$  son como se definió anteriormente.

5 En algunos ejemplos, el anillo E en cualquiera de las fórmulas (1), (2), (3) o (4) anteriores es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con  $R^7$ , donde  $R^7$  es como se definió anteriormente. En ejemplos particulares,  $R^7$  puede ser H, halo, ciano o un  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente halogenado.

La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula (5):

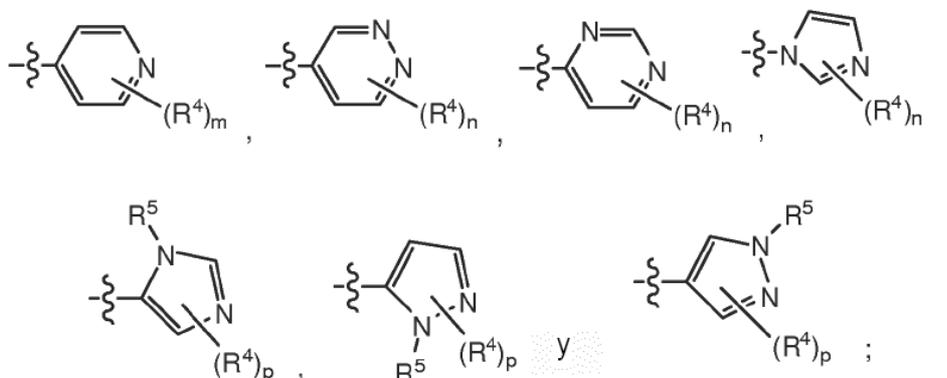


en donde  $A^1$  es piperazinilo sustituido con  $-C(O)CH_3$ ,



10

o seleccionado de:



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

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

Z es un heterociclo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo cada uno 1-2 heteroátomos de nitrógeno y cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

5 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente Hidrógeno, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -L-C(O)R<sup>10</sup>, -L-C(O)OR<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo o C<sub>2-6</sub> alquinilo;

R<sup>10</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo o -L-W;

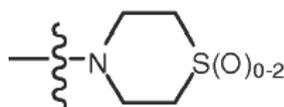
L es un enlace o (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> en donde R es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

W es C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;

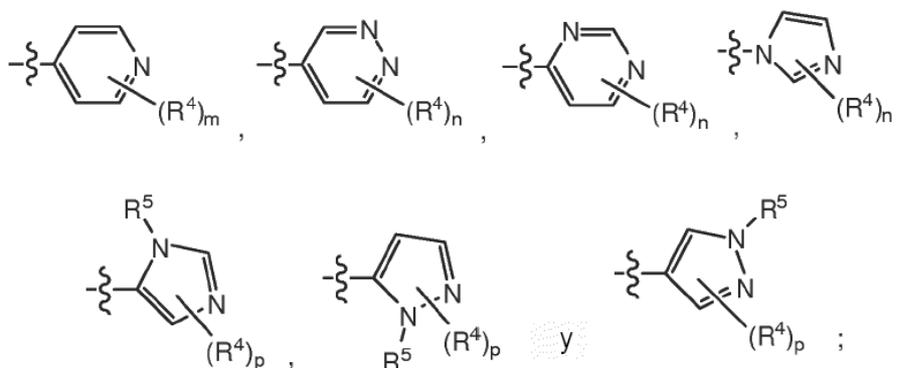
10 R<sup>7</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente H, halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, o un C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente halogenado; y

m y n son independientemente 0-1.

En otra realización, con referencia a la Fórmula (5), A<sup>1</sup> es piperazinilo sustituido con -C(O)CH<sub>3</sub>,



o seleccionado de:



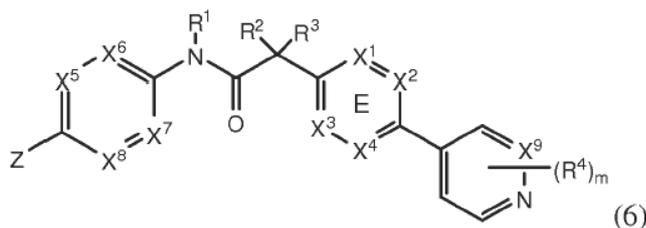
15

el anillo E es fenilo o uno X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es N y los otros son CR<sup>7</sup>;

20 uno de X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> es N y los otros son CR<sup>11</sup>; Z es un heterociclo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo cada uno 1-2 heteroátomos de nitrógeno y cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sup>6</sup>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H o C<sub>1-6</sub> alquilo; R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente Hidrógeno, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -L-C(O)R<sup>10</sup>, -L-C(O)OR<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con halo, C<sub>2-6</sub> alquenilo o C<sub>2-6</sub> alquinilo; R<sup>10</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo o -L-W; L es un enlace o (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> en donde R es H o C<sub>1-6</sub> alquilo; W es C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; R<sup>7</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente H, halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, o un C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente halogenado; y m y n son independientemente 0-2.

25 En algunos ejemplos, R<sup>10</sup> en la Fórmula (5) es C<sub>1-6</sub> alquilo. En otros ejemplos, Z en la Fórmula (5) es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos de nitrógeno, o un C<sub>4</sub> heterociclo de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos de nitrógeno. En aún otros ejemplos, uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es N y los otros son CR<sup>7</sup>.

La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula (6):



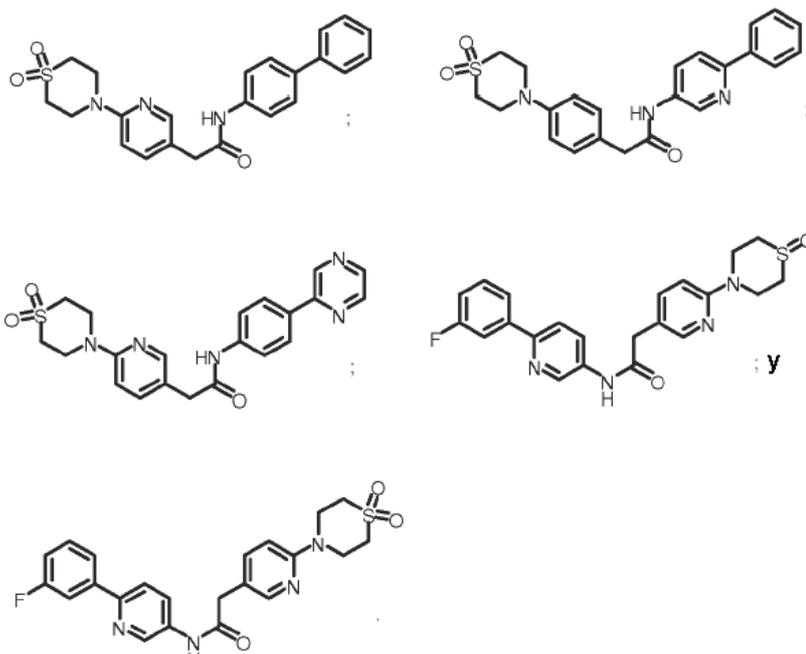
en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es seleccionado de N y CR<sup>7</sup>; uno de X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> es N y los otros son CH; X<sup>9</sup> es seleccionado de N y CH; Z es seleccionado de fenilo, pirazinilo, piridinilo y piperazinilo; en donde cada fenilo, pirazinilo, piridinilo o piperazinilo de Z es opcionalmente sustituido con un grupo R<sup>6</sup>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno; m es 1; R<sup>4</sup> es seleccionado de hidrógeno, halo, difluorometilo, trifluorometilo y metilo; R<sup>6</sup> es seleccionado de hidrógeno, halo y -C(O)R<sup>10</sup>; en donde R<sup>10</sup> es metilo; y R<sup>7</sup> es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, metilo y trifluorometilo.

En cualquiera de las Fórmulas anteriores (1), (2), (3), (4), (5) o (6), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede ser H. En otros ejemplos, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, halo, trifluorometilo, metilo y -C(O)CH<sub>3</sub>.

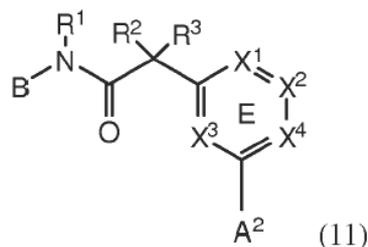
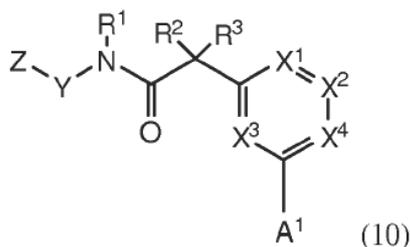
Ejemplos de los compuestos de la divulgación incluyen: 4-(5-(2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido)piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(quinolin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(quinolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metanosulfonil-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(piridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-(isoquinolin-3-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(piridin-4-il)fenil]-N-(quinolin-2-il)acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-2-il]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenilpiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-etilpiridin-4-il)fenil]-N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida; 2-[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(5-fenilpiridin-2-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-metilfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(3-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilpirazin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-[5-(3-metilfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-3-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenil)fenil]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(2-fenilpirimidin-5-il)acetamida; 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida; N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[4-(piridin-3-il)fenil]acetamida; N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilpirimidin-2-il)acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metil-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(piridazin-4-il)fenil]-N-[4-(piridin-3-il)fenil]acetamida; N-(6-fenilpiridazin-3-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 3-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-piridin-2-il]piridin-2-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(piridazin-4-

il)fenil]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-4-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(1-acetilo-1,2,3,5-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de metilo; N-[6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(5-fenilpirimidin-2-il)acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)pirimidin-2-il]-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de etilo; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de propan-2-ilo; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-fenilpiridazin-3-il)-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida; y N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; N-(6-(1-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; 4-(5-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo; N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; N-(2-(3-fluorofenil)pirimidin-5-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3'-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de metilo; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(6-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida; N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida; 1-óxido de 2-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)-5-(pirazin-2-il)pyridine; 1'-óxido de 2',3-dimetil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)-2,4'-bipiridina; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-isobutyrylpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (R)-N-(6-(4-acetilo-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (S)-N-(6-(4-acetilo-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (S)-N-(6-(4-acetilo-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (R)-N-(6-(4-acetilo-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-((3S,5R)-4-acetilo-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de metilo; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de metilo; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-

- (4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de etilo; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(4-propionilpiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (S)-N-(5-(4-acetilo-3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (R)-N-(5-(4-acetilo-3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-fluoropirimidin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonyl)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-fluoropirimidin-4-il)-3-metilfenil)acetamida; 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)pyridin-2-il)-2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-pirazin)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; y 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.
- 35 En otra realización son compuestos seleccionados del grupo que consiste de:



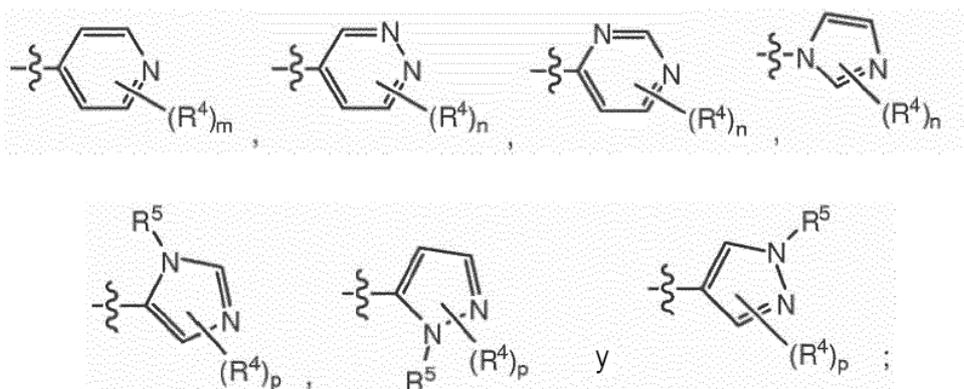
La presente divulgación provee compuestos que tienen la Fórmula (10) u (11)



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo E es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son independientemente un C<sub>1-5</sub> heterociclo, quinolinilo, o un heteroarilo seleccionado del grupo:



5

en donde cualquier heterociclo de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> puede ser opcionalmente sustituido con -LC(O)R<sup>10</sup>;

en donde el nitrógeno puede ser opcionalmente oxidado (véase, por ejemplo, el compuesto 156 de la tabla 1).

B es benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de R<sup>6</sup>;

10 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son independientemente CR<sup>7</sup> o N;

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

Z es arilo, C<sub>1-5</sub> heterociclo, o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada Y y Z son opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R<sup>6</sup>;

15 R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo o halo;

R<sup>4</sup> es halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, o a C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con halo, alcoxi o amino;

20 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo o C<sub>2-6</sub> alquinilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; halo, CN, -L-W, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, ~L-C(O)R<sup>10</sup>, -L-C(O)OR<sup>10</sup>, -L-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>, -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -L-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup> es H, halo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquilo, opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano: NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -L-C(O)R<sup>10</sup>, -L-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>, -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -L-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

25 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H, -L-W, o C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo o C<sub>2-6</sub> alquinilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo;

R<sup>10</sup> es H, -L-W, o C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno o C<sub>2-6</sub> alquino, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano;

L es un enlace o (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> en donde R es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

W es C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>1-5</sub> heterociclo, arilo o heteroarilo;

5 m es 0-4; n es 0-3; y p es 0-2; y los solvatos, hidratos, derivado de N-óxido o profármacos de los mismos.

La presente divulgación provee compuestos de las Fórmulas 10 y 11 seleccionados del grupo que consiste de: N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil) acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-(3-(piridazin- 4-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-(piridazin- 3-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin- 4-il)fenil)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-6-il)-N-(6-fenilpiridin-3- il)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4- il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin- 4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin- 1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetamida; y N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-ciano- 2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describen aquí composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) o (6), y un vehículo fisiológicamente aceptable.

20 Son también descritos aquí métodos para inhibir la señalización de Wnt en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) o (6), o una composición farmacéutica del mismo.

En aún otro aspecto, la divulgación provee métodos para inhibir un gen Porcupine en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) o (6), o una composición farmacéutica del mismo.

25 La divulgación también provee métodos para tratar, mejorar o prevenir un trastorno mediado por Wnt en un mamífero que sufre del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) o (6), o una composición farmacéutica del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico. Alternativamente, la presente divulgación provee el uso de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) o (6), y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, en la manufactura de un medicamento para tratar un trastorno mediado por Wnt.

35 Los compuestos de la invención pueden ser administrados, por ejemplo, a un mamífero que sufre de un trastorno mediado por Wnt seleccionado de queloides, fibrosis tales como fibrosis de la piel, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis intersticial renal y fibrosis del hígado; proteinuria, rechazo del injerto renal, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, edema macular cistoide (CME), tales como CME asociada a uveitis; retinopatía tales como retinopatía diabética o retinopatía del prematuro; degeneración macular y un trastorno proliferativo celular asociado con la actividad aberrante de señalización de Wnt.

40 En ejemplos particulares, los compuestos de la invención pueden ser usados solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno proliferativo celular, incluyendo pero no limitado a, cáncer colorrectal, cáncer de seno, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer gástrico, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, tumor cerebral, tumor de Wilm, carcinoma de células basales, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical y cáncer de próstata.

#### Definiciones

45 "Alquilo" se refiere a una unidad estructural y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo y alcoxi sustituido con halo, y puede ser de cadena lineal o ramificada. Un alquilo, alqueno o alquino opcionalmente sustituidos tal como se usa aquí pueden ser opcionalmente halogenados (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), o pueden tener uno o más átomos de carbono que es sustituido o reemplazado con un heteroátomo, tal como NR, O o S (por ejemplo, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, alquiltioles, tioalcoxi, alquilaminas, etc.).

50 Un "anillo carbocíclico" como se usa aquí se refiere a un anillo, monocíclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico fusionado o policíclico puenteado que contiene átomos de carbono, que puede ser opcionalmente sustituido, por ejemplo, con =O. Ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, ciclohexanona, etc.

Un "anillo heterocíclico" como se usa aquí es como se define para un anillo carbocíclico anteriormente, en donde uno o más carbonos del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo heterocíclico puede contener N, O, S, -N=, C(O) (véase, por ejemplo, el compuesto 141, de la tabla 1), -S-, -S(O), -S(O)<sub>2</sub>- o -NR- en donde R puede ser hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo o un grupo protector. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

Tal como se utiliza aquí, un átomo de H en cualquier grupo sustituyente (por ejemplo, CH<sub>2</sub>) abarca todas las variaciones isotópicas adecuadas, por ejemplo, H, <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H.

Una "proteína Wnt" es un ligando del componente de la ruta de señalización de Wnt que se une a un receptor Frizzled a fin de activar la señalización de Wnt. Ejemplos específicos de las proteínas Wnt incluyen al menos 19 miembros, incluyendo: Wnt-1 (Sec. de Ref.: NM\_005430), Wnt-2 (Sec. de Ref.: NM\_003391), Wnt-2B (Wnt-13) (Sec. de Ref.: NM\_004185), Wnt-3 (Sec. de Ref.: NM\_030753), Wnt3a (Sec. de Ref.: NM\_033131), Wnt-4 (Sec. de Ref.: NM\_030761), Wnt-5A (Sec. de Ref.: NM\_003392), Wnt-5B (Sec. de Ref.: NM\_032642), Wnt-6 (Sec. de Ref.: NM\_006522), Wnt-7A (Sec. de Ref.: NM\_004625), Wnt-7B (Sec. de Ref.: NM\_058238), Wnt-8A (Sec. de Ref.: NM\_058244), Wnt-8B (Sec. de Ref.: NM\_003393), Wnt-9A (Wnt-14) (Sec. de Ref.: NM\_003395), Wnt-9B (Wnt-15) (Sec. de Ref.: NM\_013396), Wnt-10A (Sec. de Ref.: NM\_025216), Wnt-10B (Sec. de Ref.: NM\_003394), Wnt-11 (Sec. de Ref.: NM\_004626), Wnt-16 (Sec. de Ref.: NM\_016087)). Mientras que cada miembro tiene diferentes grados de identidad de secuencia, cada uno contiene 23-24 residuos de cisteína conservados que muestran separación altamente conservada. McMahon, A P et al, Trends Genet. 8: 236-242 (1992); Miller J R., Genome Biol. 3(1): 3001.1-3001.15 (2002). Para los propósitos de esta invención, una proteína Wnt y variantes activas de la misma es una proteína que se enlaza a un ECD de Frizzled o el componente CRD de tal ECD de Frz.

Un "trastorno mediado por Wnt" es un trastorno, condición o estado de enfermedad caracterizado por la señalización de Wnt aberrante. En un aspecto específico, la señalización de Wnt aberrante es un nivel de la señalización de Wnt en una célula o tejido sospechoso de estar enfermo que excede el nivel de la señalización de Wnt en una célula o tejido similar no enfermo. En un aspecto específico, un trastorno mediado por Wnt incluye el cáncer.

El término "cáncer" se refiere a la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento/proliferación celular no regulado. Ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a: carcinoma, linfoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de cánceres incluyen, pero no se limitan a: leucemia linfocítica crónica (CLL), pulmón, incluyendo células no pequeñas (NSCLC), de seno, de ovario, cervical, endometrial, de próstata, colorrectal, carcinoma intestinal, de vejiga, gástrico, pancreático, hepático (hepatocelular), hepatoblastoma, de esófago, adenocarcinoma pulmonar, mesotelioma, sarcoma sinovial, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, angiofibromas nasofaríngeo juvenil, liposarcoma, tiroides, melanoma, carcinoma de células basales (BCC), meduloblastoma y desmoide.

"Tratar" o "tratamiento" o "alivio" 'se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objeto es prevenir o lentificar (retardar) la enfermedad o condición o trastorno patológico objetivo. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya presentan el trastorno, así como aquellos propensos a tener el trastorno o aquellos en los que el trastorno se va a prevenir (profilaxis). Cuando el trastorno mediado por Wnt es cáncer, un sujeto o mamífero es "tratado" exitosamente o muestra una carga tumoral reducida si, después de recibir una cantidad terapéutica de un antagonista de Wnt de acuerdo con los métodos de la presente invención, el paciente muestra reducción observable y/o medible en o ausencia de uno o más de los siguientes: reducción en el número de células cancerosas o ausencia de las células cancerosas; reducción en el tamaño del tumor; inhibición de la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos incluyendo la dispersión del cáncer en el tejido blando y el hueso; inhibición de la metástasis tumoral; inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento del tumor; y/o alivio hasta cierto punto, de uno o más de los síntomas asociados con el cáncer específico; reducción de la morbilidad y la mortalidad, y preocupaciones sobre mejora en la calidad de vida. En la medida en que el antagonista de Wnt pueda prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. La reducción de estos signos o síntomas también pueden ser sentidos por el paciente.

"Mamífero" se refiere a cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo humanos, animales domésticos y de granja, de zoológico, deportivos o de los animales de compañía, como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, conejos, etc. En ciertas realizaciones, el mamífero es humano.

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

El término "combinación farmacéutica" como se usa aquí, se refiere a un producto obtenido a partir de la mezcla o combinación de ingredientes activos, e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1) y un coagente, son administrados ambos a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosificación individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1) y un coagente, son administrados ambos a un paciente como entidades separadas, bien sea

simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración provee niveles terapéuticamente efectivos de los ingredientes activos en el cuerpo del paciente. El último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

5 "Vehículos" como se usa aquí incluyen vehículos, excipientes, o estabilizadores farmacéuticamente aceptables que no son tóxicos para la célula o mamífero que es expuesto a los mismos en las dosis y concentraciones empleadas. Frecuentemente el vehículo fisiológicamente aceptable es una solución acuosa de pH regulado. Ejemplos de vehículos fisiológicamente aceptables incluyen reguladores tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo el ácido ascórbico; polipéptido de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10  
10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; y/o surfactantes no iónicos tales como TWEEN®, polietilén glicol (PEG), y PLURONICS®.

15 Una "cantidad efectiva" de un compuesto (por ejemplo, un antagonista de Wnt) es una cantidad suficiente para llevar a cabo un propósito establecido específicamente. Una "cantidad efectiva" puede ser determinada empíricamente y de una manera rutinaria, en relación con el propósito establecido.

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

25 Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes terapéuticos de quimioterapia incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); delta-9-tetrahidrocanabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapachona; lapachol; colchicina; ácido betulínico; una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecan, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, escopoletina, y 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; tenipósido; criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; esponjijistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, ftofamidina, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma11 y caliqueamicina omega11 (véase, por ejemplo, Agnew, Chem Intl Ed Engl., 33: 183-186 (1994)); dinemicina, incluyendo dinemicina A; una esperamicina; así como cromóforo neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de cromoproteína enediina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomocina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® doxorubicina (incluyendo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplocina, potfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; recuperador del ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguzona; mitoxantrona; mopidamol; nitraerina; pentostatina; fenamet; piratubicin; loxoxantrona; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR.); razoxano; rizoxina; sizofuran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® paclitaxel (Bristol-Myers

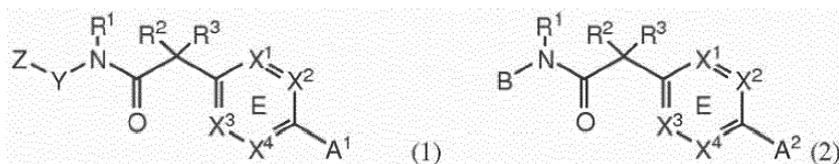
Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™, formulación de paclitaxel en nanopartículas manipuladas de albúmina libres de cremóforos (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), y doxetaxel de TAXOTERE® (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina (VELBAN®); platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatino; leucovovina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina (XELODA®); sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores; así como combinaciones de dos o más de los anteriores, tales como CHOP, una abreviación para una terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona, y FOLFOX, una abreviatura para un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) combinado con 5- FU y leucovovina.

Adicionalmente, un "agente quimioterapéutico" puede incluir agentes antihormonales que actúan para regular, reducir, bloquear o inhibir los efectos de hormonas que pueden promover el crecimiento del cáncer, y están frecuentemente en la forma de tratamiento sistémico, o de todo el cuerpo. Pueden ser hormonas en sí mismos. Los ejemplos incluyen antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX® tamoxifeno), EVISTA® raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® toremifeno; antiprogesteronas; subreguladores del receptor de estrógenos (ERDs); agentes que funcionan para suprimir o inhabilitar los ovarios, por ejemplo, agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) tales como LUPRON® y ELIGARD® acetato de leuprolide, acetato de goserelina, acetato de buserelina y triptorelina; otros antiandrógenos como flutamida, nilutamida y bicalutamida; y los inhibidores de la aromatasas que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® acetato de megestrol, AROMASIN® exemestano, formestanina, fadrozol, RIVISOR® vorozol, FEMARA® letrozol y ARIMIDEX® anastrozol. Además, tal definición de agentes quimioterapéuticos incluye bifosfonatos, tales como clodronato (por ejemplo, BONEFOS® u OSTAC®), DIDROCAL® etidronato, NE-58095, ZOMETA® ácido zoledrónico/zoledronato, FOSAMAX® alendronato, AREDIA® pamidronato, SKELID® tiludronato, o ACTONEL® risedronato; así como troxacitabina (un análogo de la 1,3-dioxolan nucleósido citosina); oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras, y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R); vacunas tales como vacunas de THERATOPE® y vacuna en terapia génica por ejemplo, ALLOVECTIN® vacuna, LEUVECTIN® vacuna, y VAXID® vacuna; LURTOTECAN® inhibidor de la topoisomerasa 1; ABARELIX® rmRH; ditosilato lapatinib (un inhibidor de moléculas pequeñas de la tirosina quinasa dual ErbB-2 y EGFR también conocido como GW572016); y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

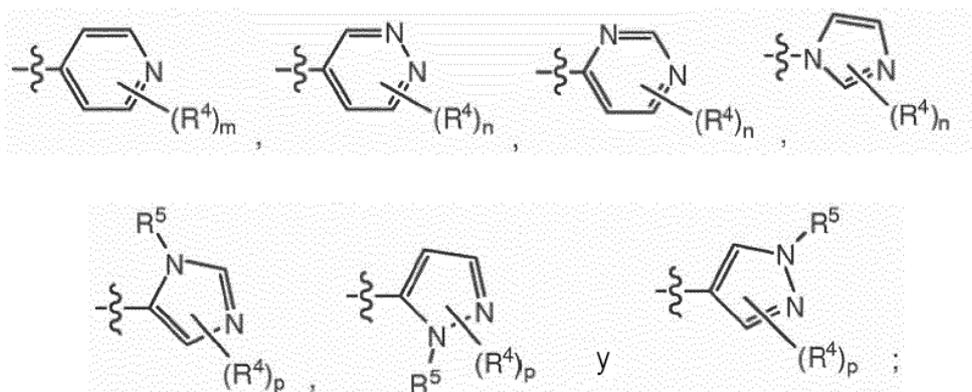
35 Modos de llevar a cabo la invención

La presente invención se relaciona con composiciones y métodos para modular la ruta de señalización de Wnt.

En un aspecto, la presente invención provee el compuesto A que tiene la Fórmula (1) o (2):



40 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en donde: el anillo E es un anillo o heteroanillo opcionalmente sustituido; A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son independientemente un C<sub>1-5</sub> heterociclo, quinolinilo, o un heteroanillo seleccionado del grupo:

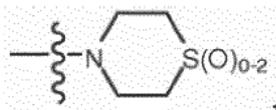


en donde cualquier heterociclo de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> puede ser opcionalmente sustituido con -LC(O)R<sup>10</sup>; B es benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R<sup>6</sup>; X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son independientemente CR<sup>7</sup> o N; Y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; Z es arilo, C<sub>1-5</sub> heterociclo, o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; cada Y y Z son opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R<sup>6</sup>; R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o C<sub>1-6</sub> alquilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo o halo; R<sup>4</sup> es halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, o un C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con halo, alcoxi o amino; R<sup>6</sup> es hidrógeno, halo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo o C<sub>2-6</sub> alquinilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; halo, CN, -LW, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -LC(C)R<sup>10</sup>, -LC(O)OR<sup>10</sup>, -LC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>; -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -L-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>7</sup> es H, halo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -LS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -L-C(C)R<sup>10</sup>, -L-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>; -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o L-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H, -L-W, o C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo o C<sub>2-6</sub> alquinilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo; R<sup>10</sup> es H, -LW, o C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo o C<sub>2-6</sub> alquinilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; L es un enlace o (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>, en donde R es H o C<sub>1-6</sub> alquilo; W es C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>1-5</sub> heterociclo, arilo o heteroarilo; m es 0-4; n es 0-3; y p es 0-2.

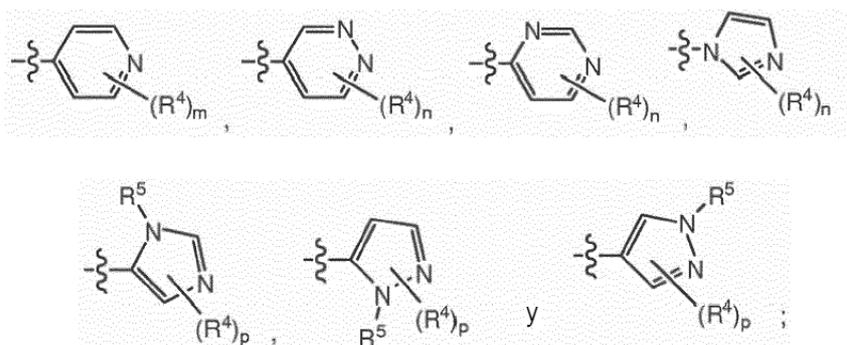
En otro aspecto, Y es fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sup>6</sup> y R<sup>6</sup> es como se define en la divulgación de la invención.

En otro aspecto, Z es fenilo, piridinilo, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazol o 1,2,3,6-tetrahidropiridina, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sup>6</sup> y R<sup>6</sup> es como se define en la divulgación de la invención.

En otro aspecto, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son independientemente morfolinilo, piperazinilo, quinolinilo,

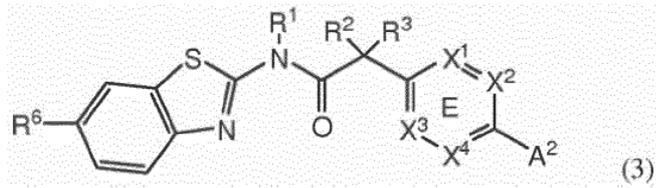


o un heteroarilo seleccionado del grupo:



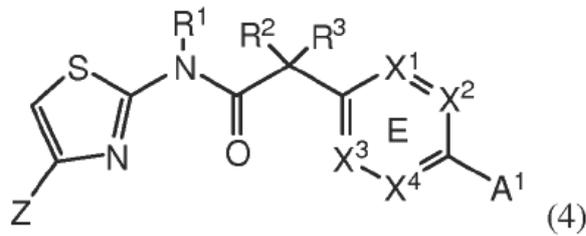
en donde cualquier heterociclo de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> puede ser opcionalmente sustituido con -C(O)CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup>, m, n y p son como se define en la divulgación de la invención.

Otro aspecto es un compuesto de Fórmula (3):



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $A^2$  y  $R^6$  son como se define en la divulgación de la invención.

Otro aspecto es un compuesto de Fórmula (4):



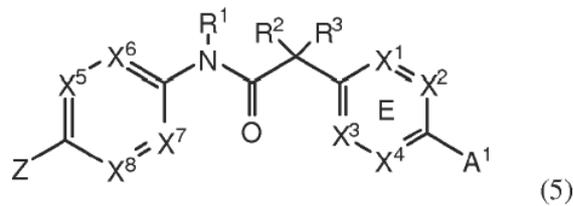
5

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $A^1$  y Z son como se define en la divulgación de la invención.

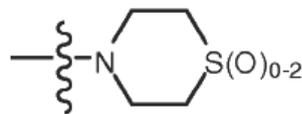
En otro aspecto, el anillo E es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con  $R^7$ .

En otro aspecto,  $R^7$  es H, halo, ciano,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $-S(O)_2R^{10}$ , o un  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente halogenado

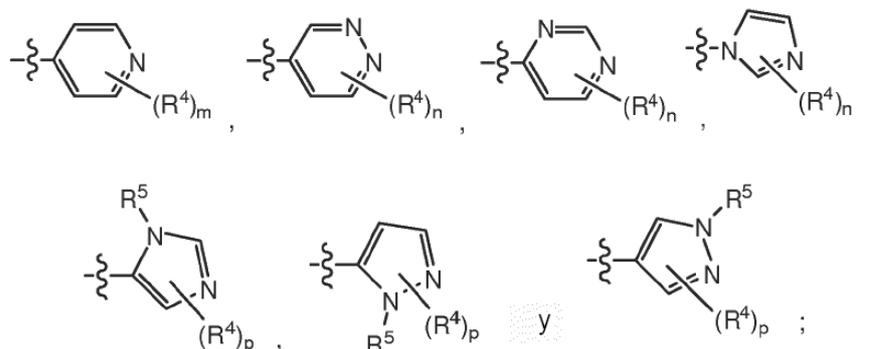
10 La divulgación provee un compuesto de Fórmula (5):



en donde  $A^1$  es piperazinilo sustituido con  $-C(O)CH_3$ ,



o seleccionado de:

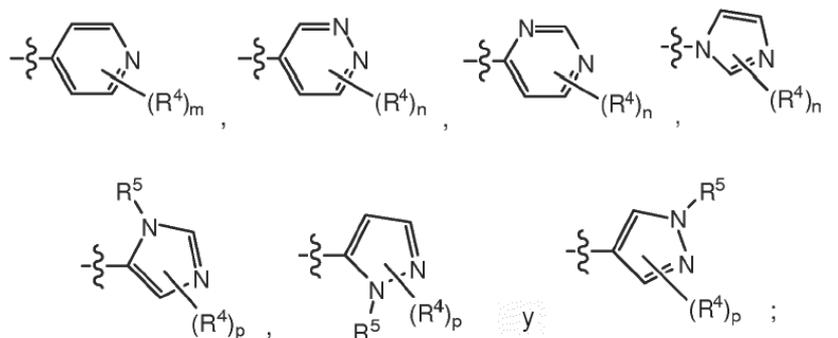


5 el anillo E es fenilo o uno de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es N y los otros son  $CR^7$ ; uno de  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y  $X^8$  es N y los otros son  $CR^{11}$ ; Z es un heterociclo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno que contiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno y cada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

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



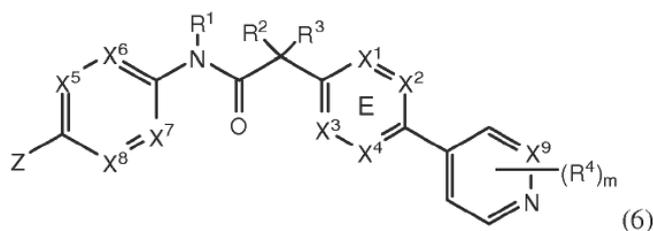
o seleccionado de:



y m es 0-2; n es 0-2; y p es 0-1.

15 Uno de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  puede ser N y los otros son  $CR^7$ .

La divulgación provee un compuesto de Fórmula (6):



en donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son seleccionados de N y  $CR^7$ ; uno de  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y  $X^8$  es N y los otros son CH;  $X^9$  es seleccionado de N y CH; Z es seleccionado de fenilo, pirazinilo, piridinilo y piperazinilo; en donde cada fenilo, pirazinilo, piridinilo o piperazinilo de Z es opcionalmente sustituido con un grupo  $R^6$ ;  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno; m es 1;  $R^4$  es seleccionado de hidrógeno, halo y metilo;  $R^5$  es seleccionado de hidrógeno, halo y  $-C(O)R^{10}$ ; en donde  $R^{10}$  es metilo; y  $R^7$  es seleccionado de hidrógeno, metilo y trifluorometilo.

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser H; y  $R^4$  y  $R^6$  pueden ser seleccionados independientemente de hidrógeno, halo, metilo y  $-C(O)CH_3$ .

En cada una de la fórmula anterior, cualquiera de los átomos de carbono asimétricos pueden estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R,S). Los compuestos pueden así estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, por ejemplo, como enantiómeros o diastereoisómeros puros. La invención abarca además posibles tautómeros de los compuestos de la invención.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como uno en el que al menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no están limitados a isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$ ,  $^{30}Cl$  y  $^{123}I$ . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquellos en los que es incorporado un isótopo radiactivo tal como  $^3H$  o  $^{14}C$ , son útiles en estudios de distribución de tejidos de fármaco y/o sustrato.

En ejemplos particulares, isótopos  $^2H$ ,  $^3H$  y  $^{14}C$  pueden usarse por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como  $^2H$  puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tal como el incremento *in vivo* en la vida media o reducción de los requerimientos de dosificación. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados. Las variaciones isotópicas de los compuestos tienen el potencial de cambiar el destino metabólico de un compuesto y/o crear pequeños cambios en las propiedades físicas, tales como la hidrofobicidad, y similares. Las variaciones isotópicas tienen el potencial de potenciar la eficacia y la seguridad, potenciar la biodisponibilidad y la vida media, alterar el enlazamiento de proteínas, cambiar la biodistribución, incrementar la proporción de metabolitos activos y/o reducir la formación de metabolitos reactivos o tóxicos.

La invención también provee un método de inhibición de la señalización de Wnt en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un antagonista de Wnt. En una realización, la célula está contenida dentro de un mamífero, y la cantidad administrada es una cantidad terapéuticamente efectiva. En una realización, la inhibición de la señalización de Wnt adicionalmente da como resultado la inhibición del crecimiento de la célula. En una realización adicional, la célula es una célula cancerosa.

La inhibición de la proliferación celular se mide usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un ensayo conveniente para la medición de la proliferación celular es el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente de CellTiter-Glo™, el cual está disponible comercialmente de Promega (Madison, Wis.). Ese ensayo determina el número de células viables en cultivo con base en la cuantificación de la prevención de ATP, lo cual es una indicación de células metabólicamente activas. Véase Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88, Patente de los Estados Unidos No. 6,602,677. El ensayo puede llevarse a cabo en formato de 96 o 384 pozos, haciéndolo más susceptible con selección de alto rendimiento automatizado (HTS). Véase Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404. El procedimiento de ensayo implica la adición de un único reactivo (Reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas. Esto da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente producida por una reacción de luciferasa. La señal luminiscente es proporcional a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células viables presentes en el cultivo. Los datos pueden ser registrados por luminómetro o dispositivo de formación de imágenes de cámara CCD. La salida de luminiscencia es expresada como unidades de luz relativas (RLU). La inhibición de la proliferación celular también puede medirse utilizando ensayos de formación de colonia conocidos en la técnica.

Adicionalmente, la invención provee métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por Wnt en un mamífero que padece la misma, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de Wnt. En una realización, el trastorno es un trastorno proliferativo celular asociado con la aberrante, por ejemplo, expresión incrementada de la actividad de la señalización de Wnt. En otra realización, el trastorno resulta de la expresión incrementada de una proteína Wnt. En aún otra realización, el trastorno proliferativo celular es el cáncer, tales como por ejemplo, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de seno, cáncer asociado con diversos trastornos relacionados con HSC, tales como leucemias y diversos otros tipos de cáncer relacionados con la sangre, y el cáncer relacionado con trastornos proliferativos neuronales, incluyendo tumores cerebrales, tales como los gliomas, astrocitomas, meningiomas, schwannomas, tumores pituitarios, tumores neumectodermal

primitivos (PNET), meduloblastomas, craneofaringioma, tumores de la región pineal, y cánceres de piel, incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas.

5 El tratamiento del trastorno proliferativo celular mediante la administración de un antagonista de Wnt da como resultado una reducción observable y/o medible o ausencia de uno o más de lo siguiente: reducción en el número de células cancerosas o ausencia de las células cancerosas; reducción en el tamaño del tumor; inhibición de la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos incluyendo la dispersión del cáncer en el tejido blando y el hueso; inhibición de la metástasis tumoral; inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento del tumor; y/o alivio hasta cierto punto, de uno o más de los síntomas asociados con el cáncer específico; morbilidad y mortalidad reducida, y preocupaciones sobre la mejora en la calidad de vida. En la medida en que el antagonista de Wnt pueda prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. La reducción de estos signos o síntomas también puede ser sentido por el paciente.

10 Los parámetros anteriores para evaluar el tratamiento exitoso y la mejora en la enfermedad son fácilmente medibles por procedimientos de rutina, familiares para un médico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede ser medida, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo de progresión de la enfermedad (TDP) y/o la determinación de la tasa de respuesta (RR). La metástasis puede ser determinada mediante montaje de pruebas y por barrido óseo y pruebas de nivel de calcio y otras enzimas para determinar la propagación a los huesos. Los barridos de TC también se pueden hacer para buscar diseminación en la pelvis y los nodos linfáticos en el área. Los rayos X de tórax y la medición de los niveles de enzimas hepáticas por métodos conocidos se utilizan para buscar metástasis en los pulmones y el hígado, respectivamente. Otros métodos de rutina para monitorizar la enfermedad incluyen la ultrasonografía transrectal (TRUS) y la biopsia con aguja transrectal (TRNB). En una realización específica, la administración de antagonista de Wnt disminuye la carga tumoral (por ejemplo, reduce el tamaño o la gravedad del cáncer). En aún otra realización específica, la administración de antagonista de Wnt mata el cáncer.

#### Farmacología y utilidad

25 La presente invención se relaciona con composiciones y métodos para modular la ruta de señalización de Wnt. En realizaciones particulares, la presente invención provee composiciones y métodos que inhiben la actividad de transducción de señales de Wnt mediante la modulación de la activación de la ruta de Wnt, tratando por lo tanto, de diagnosticar, prevenir y/o mejorar trastornos relacionados con la señalización de Wnt.

30 El paradigma actual para el desarrollo de terapias para trastornos relacionados con la señalización de Wnt se basa en direccionamiento a  $\beta$ -gato o a componentes de la ruta Wnt en la dirección 3' de  $\beta$ -gato. Estudios recientes, sin embargo, sugieren que la inhibición del componente de interacción ligando-receptor extracelular es efectivo en la reducción de la tumorigenicidad, incluso aunque el suceso iniciador de la señalización de Wnt puede haber ocurrido en dirección 3'. Por otra parte, la transfección de receptor frizzled inoperativo (ectodominio Frz7) en la línea celular de carcinoma (SK-CO-1) restauró un fenotipo de  $\beta$ -catenina normal. Esta línea celular tiene señalización de Wnt activa debido a una mutación APC-/- de homocigotos. Tales células tampoco demostraron la formación de tumores cuando son transferidas in vivo. Vincan et al., Differentiation 2005; 73: 142-153. Esto demuestra que la inhibición de la señalización de Wnt en el nivel extracelular puede subregular la señalización de Wnt resultante de la activación de un componente de ruta de señalización de Wnt intracelular en dirección 3'. Esto sugiere además que los inhibidores de la ruta de señalización de Wnt pueden ser usados en el tratamiento de cualquier trastorno mediado por Wnt, independientemente de la manera particular en la que la señalización de Wnt ha sido activada.

#### 40 Trastornos asociados con la actividad de señalización de Wnt

La desregulación de la ruta de señalización de Wnt puede ser causada por mutaciones somáticas en los genes que codifican diversos componentes de la ruta de señalización de Wnt. Por ejemplo, la actividad de señalización de Wnt aberrante ha sido asociada con la sobreexpresión del ligando Wnt en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) [You et al., Oncogene 2004; 23:6170-6174], leucemia linfocítica crónica (CLL) [Lu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004; 101: 3118-3123], cáncer gástrico [Kim et al., Exp. Oncol. 2003; 25:2111-215; Saitoh et al., Int. J. Mol. Med. 2002; 9:515-519], carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) [Rhee et al., Oncogene 2002; 21: 6598-6605], cáncer colorrectal [Holcombe et al., J. Clin. Pathol—Mol. Pathol. 2002; 55: 220-226], cáncer de ovarios [Ricken et al., Endocrinology 2002; 143: 2741-2749], carcinoma de células basales (BCC) [Lo Muzio et al., Anticancer Res. 2002; 22: 565-576] y cáncer de seno. Además, la reducción de diversas moléculas reguladoras de ligandos Wnt tales como sFRP y WIF-1 han sido asociados con el cáncer de seno [Klopocki et al., Int. J. Oncol. 2004; 25: 641-649; Ugolini et al., Oncogene 2001; 20: 5810-5817; Wissmann et al., J. Pathol 2003; 201: 204-212], cáncer de vejiga [Stoehr et al., Lab Invest. 2004; 84: 465-478; Wissmann et al., supra], mesotelioma [Lee et al., Oncogene 2004; 23: 672-6676], cáncer colorrectal [Suzuki et al., Nature Genet. 2004; 36: 417-422; Kim et al., Mol. Cancer Ther. 2002; 1: 1355-1359; Caldwell et al., Cancer Res. 2004; 64: 883-888], cáncer de próstata [Wissman et al., supra], NSCLC [Mazieres et al., Cancer Res. 2004; 64: 4717-4724], y cáncer de pulmón [Wissman et al., supra].

La señalización de Wnt aberrante resultante de la sobreexpresión de diversos componentes del complejo receptor Frz-LRP también han sido asociada con ciertos cánceres. Por ejemplo, la sobreexpresión de LRP5 ha sido asociada con osteosarcoma [Hoang et al., Int. J. Cancer 2004; 109: 106-111], mientras que la sobreexpresión de Frz ha sido

asociada con cánceres tales como el de próstata [Wissmann et al., supra], HNSCC [Rhee et al., Oncogene 2002; 21:598-6605], colorrectal [Holcombe et al., supra], cáncer de ovarios [Wissman et al., supra], esofágico [Tanaka et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95: 10164-10169] y gástrico [Kirikoshi et al., Int. J. Oncol. 2001; 19: 111-115]. Adicionalmente, la sobreexpresión de componentes de la ruta de señalización de Wnt, tales como Dishevelled han sido asociados con cánceres como el de próstata [Wissman et al., supra], seno [Nagahata et al., Cancer Sci. 2003; 94: 515-518], mesotelioma [Uematsu et al., Cancer Res. 2003; 63: 4547-4551] y cervical [Okino et al., Oncol Rep. 2003; 10: 1219-1223]. La sobreexpresión de Frat-1 ha asociada con cánceres como el de páncreas, de esófago, cervical, de seno y gástrico. [Saitoh et al., Int. J. Oncol. 2002; 20: 785-789; Saitoh et al., Int. J. Oncol 2001; 19: 311-315]. Las mutaciones de pérdida de función (LOF) de Axina han sido asociadas con cáncer hepatocelulares [Satoh et al., Nature Genet. 2000; 24: 245-250; Taniguchi et al., Oncogene 2002; 21:4863-4571] y meduloblastoma [Dahmen et al., Cancer Res. 2001; 61:7039-7043; Yokota et al., Int. J. Cancer 2002; 101: 198-201].

Adicionalmente, se ha asociado una multitud de cánceres con la activación de  $\beta$ -catenina a través de la interrupción del "complejo de degradación", tales como mutaciones de ganancia de función en  $\beta$ -catenina o mutaciones de pérdida de función en APC. Una reducción en la degradación de los resultados de  $\beta$ -catenina en mayores cantidades de  $\beta$ -catenina funcional en la célula, lo cual luego causa incremento de la transcripción de los genes objetivo, lo que resulta en la proliferación celular aberrante. Por ejemplo, las mutaciones en el gen que codifica la  $\beta$ -catenina (esto es, CTNNB1) han sido asociadas con cánceres tales como gástrico [Clements et al., Cancer Res. 2002; 62: 3503-3506; Park et al., Cancer Res. 1999; 59: 4257-4260], colorrectal [Morin et al., Science 1997; 275: 1787-1790; Ilyas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 10330-10334], carcinoide intestinal [Fujimori et al., Cancer Res. 2001; 61:6656-6659], ovárico [Sunaga et al., Genes Chrom. Cancer 2001; 30: 316-321], adenocarcinoma pulmonar [Sunaga et al., supra], endometrial [Fukuchi et al., Cancer Res. 1998; 58: 3526-3528; Kobayashi et al., Japan. J. Cancer Res. 1999; 90: 55-59; Mirabelli-Primdahl et al., Cancer Res. 1999; 59: 3346-3351], hepatocelular [Satoh et al., supra.; Wong et al., Cancer 2001; 92: 136-145], hepatoblastoma [Koch et al., Cancer Res. 1999; 59: 269-273], meduloblastoma [Koch et al., Int. J. Cancer 2001; 93:445-449], pancreático [Abraham et al., Am. J. Pathol 2002; 160: 1361-1369], tiroides [Garcia-Rostan et al., Cancer Res. 1999; 59: 1811-1815; Garcia-Rostan et al., Am. J. Pathol 2001; 158: 987-996], próstata [Chesire et al., Prostate 2000; 45: 323-334; Voeller et al., Cancer Res. 1998; 58: 2520-2523], melanoma [Reifenberger et al., Int. J. Cancer 2002; 100: 549-556], pilomatricoma [Chan et al., Nature Genet. 1999; 21: 410-413], tumor de Wilms [Koesters et al., J. Pathol 2003; 199: 68-75], pancreatoblastomas [Abraham et al., Am. J. Pathol 2001; 159: 1619-1627], liposarcomas [Sakamoto et al., Arch. Pathol. Lab Med. 2002; 126: 1071-1078], angiofibromas nasofaríngeo juvenil [Abraham et al., Am. J. Pathol. 2001; 158: 1073-1078], desmoide [Tejpar et al., Oncogene 1999; 18: 6615-6620; Miyoshi et al., Oncol. Res. 1998; 10: 591-594], sarcoma sinovial [Saito et al., J. Pathol 2000; 192: 342-350]. Mientras que las mutaciones de pérdida de función han sido asociada con cánceres como el colorrectal [Fearon et al., Cell 1990; 61: 759-767; Rowan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97: 3352-3357], melanoma [Reifenberger et al., Int. J. Cancer 2002; 100: 549-556; Rubinfeld et al., Science 1997; 275: 1790-1792], meduloblastoma [Koch et al., Int. J. Cancer 2001; 93: 445-049; Huang et al., Am. J. Pathol 2000; 155: 433-437] y desmoides [Tejpar et al., Oncogene 1999; 18: 6615-6620; Alman et al., Am J. Pathol. 1997; 151:329-334].

Otros trastornos asociados con la señalización de Wnt aberrante, incluyen, pero no se limitan a osteoporosis, osteoartritis, enfermedad del riñón poliquístico, diabetes, esquizofrenia, enfermedad vascular, enfermedad cardiaca, enfermedades proliferativas no oncogénicos, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer.

#### La señalización de Wnt aberrante en cánceres y leucemia

La activación de la ruta de Wnt aberrante, a través de la estabilización de la  $\beta$ -catenina, desempeña un papel central en la tumorigénesis para muchos carcinomas colorrectales. Se estima que el 80% de los carcinomas colorrectales (CRCs) albergan mutaciones inactivadoras en el represor del tumor APC, lo cual permite la señalización de Wnt ininterrumpida. Adicionalmente, hay un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la activación de la ruta de Wnt puede estar involucrada en el melanoma, cáncer de seno, de hígado, de pulmón, gástrico, y otros tipos de cáncer.

La activación no regulada de la ruta de señalización de Wnt es también un precursor para el desarrollo de la leucemia. Existe evidencia experimental que soporta el crecimiento oncogénico de tanto los linajes mieloides y linfoides como dependientes de la señalización de Wnt. La señalización de Wnt ha sido implicada en la regulación tanto de las formas crónica como de las agudas de la leucemia mielóide. Progenitores de granulocitos-macrófagos (GMPs) de los pacientes con leucemia mielóide crónica y células en crisis de explosión de pacientes resistentes a la terapia despliegan la señalización de Wnt activada. Por otra parte, la inhibición de la  $\beta$ -catenina través de la expresión ectópica de Axina disminuye la capacidad de resembrar de las células leucémicas in vitro, lo que sugiere que los precursores de leucemia mielógena crónica dependen de la señalización de Wnt para el crecimiento y la renovación. La sobreexpresión de Wnt también causó que los GMPs adquirieran propiedades similares a las de células madre de auto-renovación a largo plazo, apoyando la hipótesis de que la señalización de Wnt es importante para el desarrollo normal de linajes sanguíneos, pero que la señalización de Wnt aberrantes da como resultado la transformación de células progenitoras.

Estudios recientes también sugieren que las neoplasias linfoides también pueden estar influenciadas por la señalización de Wnt. La Wnt-16 es sobreexpresada en líneas celulares leucémicas de células pre-B lo que lleva a la translocación E2A-PbX, lo que sugiere que la actividad de Wnt autocrina puede contribuir a la oncogénesis. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU 96: 11464-11469 (1999).. El papel de la señalización de Wnt en el crecimiento y la supervivencia de progenitores de células B normales apoya adicionalmente esta noción. Reya et al., *Immunity* 13: 15-24 (2000); Ranheim et al., *Blood* 105: 2487-2494 (2005). La dependencia autocrina en Wnt también ha sido propuesta para la regulación del crecimiento del mieloma múltiple, un cáncer de las células B terminalmente diferenciadas. Derksen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 101: También se encontró que mielomas primarios y líneas celulares de mieloma se expresan estabilizados (esto es, independientes del complejo de degradación). Aunque no estaban presentes mutaciones en los componentes de la señalización de Wnt, la sobreexpresión de varios componentes, incluyendo Wnt-5A y Wnt-10B sugiere que la dependencia del tumor y la autorrenovación del cáncer no dependen necesariamente de las mutaciones que aparecen en los componentes de la ruta de señalización de Wnt, sino más bien solamente en la activación constitutiva de la ruta misma.

La transición de la autorrenovación, de células madre pluripotentes a progenitores mieloides está acompañada por la subregulación de la señalización de Wnt. Reya y otros, *Nature* 423: 409-414 (2003). De la misma forma, la expresión estable de la  $\beta$ -catenina en progenitores linfoides restauró múltiples opciones de diferenciación, si bien tales células carecían de marcadores típicamente asociados con cualquier tipo de células. Baba et al, *Immunity* 23: 599-609 (2005).

#### Señalización de Wnt aberrante en trastornos neuronales

También se ha observado que la activación de la señalización de Wnt a través de la  $\beta$ -catenina puede incrementar la ciclización y la expansión de progenitores neurales, y que la pérdida de tal señalización pueden dar como resultado una pérdida de compartimento progenitor. Chenn et al., *Science* 297: 365-369 (2002); Zechner et al., *Dev. Biol.* 258:406-418 (2003). Así como la activación normal de la señalización de Wnt puede promover la autorrenovación de las células madre neuronales, la activación de la ruta Wnt aberrante puede ser tumorigénica en el sistema nervioso. La evidencia experimental que apoya esta conclusión es el descubrimiento de que el meduloblastoma, un tumor cerebral pediátrico del cerebelo, contiene mutaciones tanto en  $\beta$ -catenina como en Axina – sugiriendo por lo tanto que los meduloblastomas se presentan a partir de progenitores primitivos que se transforman en respuesta a la señalización de Wnt incontrolada. Zurawel et al., *Cancer Res.* 58: 896-899 (1998); Dahmen et al., *Cancer Res.* 61: 7039-7043 (2001); Baeza et al., *Oncogene* 22: 632-636 (2003). Así, se sugiere fuertemente que la inhibición de la señalización de Wnt por los antagonistas de Wnt de la invención puede ser un agente terapéutico efectivo en el tratamiento de diversos trastornos proliferativos neuronales, incluyendo tumores cerebrales, tales como gliomas, astrocitomas, meningiomas, Schwannomas, tumores de la hipófisis, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), meduloblastomas, craneofaringioma, tumores de la región pineal, y neurofibromatosis no cancerosos.

#### Señalización de Wnt en las células madre hematopoyéticas

Las células madre hematopoyéticas dan lugar a las células sanguíneas adultas del sistema circulatorio en un proceso de células progenitoras comprometidas con el linaje a partir de células madre hematopoyéticas multipotenciales (HSC). También es evidente que la señalización de Wnt contribuye a la autorrenovación y mantenimiento de las HSC, También es evidente que la señalización de Wnt contribuye a la autorrenovación y mantenimiento de las HSC, y que la señalización de Wnt disfuncional es responsable de diversos trastornos que resultan de las HSC, tal como leucemias y otros diversos tipos de cáncer relacionados con la sangre. Reya et al., *Nature* 434:843-850 (2005); Baba et al., *Immunity* 23:599-609 (2005); Jamieson et al., *N. Engl. J. Med.* 351 (7): 657-667 (2004). La señalización de Wnt es normalmente reducida a medida que las células madre se convierten en células progenitoras mieloides cometidas. Reya et al., *Nature* 423:409-414 (2003).

No solamente son ligandos Wnt en sí mismos producidos por las HSC, pero la señalización de Wnt también está activa, lo que sugiere la regulación autocrina o paracrina. Rattis et al., *Curr. Opin. Hematol.* 11:88-94 (2004); Reya et al., *Nature* 423:409-414 (2003). Adicionalmente, tanto la  $\beta$ -catenina como la Wnt3a promueven la autorrenovación de las HSC de murino y células progenitoras, mientras que la aplicación de Wnt-5A a progenitores hematopoyéticos humanos promueve la expansión de progenitores no diferenciados in vitro. Reya et al., supra.; Willert et al., *Nature* 423:448-452 (2003); Van Den Berg et al., *Blood* 92: 3189-3202 (1998).

Además de los HSC, es evidente que las células madre embrionarias, células madre epidérmicas y células madre epiteliales son sensibles o dependientes de la señalización de Wnt para el mantenimiento en un estado de proliferación no diferenciado. Willert et al., supra; Korinek et al., *Nat. Genet.* 19: 379-383 (1998); Sato et al., *Nat. Med.* 10:55-63 (2004); Gat et al., *Cell* 95:605-614 (1998); Zhu et al.. *Development* 126: 2285-2298 (1999). Por lo tanto la inhibición de la señalización de Wnt con los antagonistas de Wnt de la presente invención puede ser un agente terapéutico en el tratamiento de trastornos resultantes de hematopoyesis disfuncional, tales como leucemias y diversos tipos de cáncer relacionados con la sangre, tales como leucemias aguda, crónica, linfocitos y mieloides, síndrome mielodisplásico y trastornos mieloproliferativos. Estos incluyen mieloma, linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin) anemia crónica y no progresiva, deficiencias progresivas y sintomáticas de células de la

sangre, policitemia vera, trombocitemia esencial o primaria, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), linfoma de células del manto, linfoma cutáneo de células T, macroglobinemia Waldenström,

#### Señalización de Wnt en el Envejecimiento

5 La ruta de señalización de Wnt también puede jugar un papel crítico en el envejecimiento y los trastornos relacionados con la edad. Como se informó en Brack A S, et al., Science, 317(5839):807-10 (2007), se observó que las células madre musculares en ratones de edad se convierten de un linaje miogénico a uno fibrogénico a medida que comienzan a proliferar. Esta conversión está asociada con un incremento en la actividad canónica de la ruta de señalización de Wnt en progenitores miogénicos de edad y puede ser suprimido por los inhibidores de Wnt. Adicionalmente, componentes del suero de ratones de edad se enlazan a las proteínas Frizzled y pueden ser responsables de la señalización Wnt elevada en células envejecidas. La inyección de Wnt3A en el músculo en regeneración joven reduce la proliferación e incrementa la deposición del tejido conectivo.

15 La ruta de señalización de Wnt ha sido implicada adicionalmente en el proceso de envejecimiento en los estudios usando el modelo de ratón Klotho de envejecimiento acelerado en el que se determinó que la proteína Klotho interactuaba físicamente con e inhibía las proteínas Wnt. Liu H, et al, Science, 317 (5839): 803-6 (2007). En un modelo de cultivo celular, la interacción de Klotho con Wnt dio como resultado la supresión de la actividad biológica de Wnt mientras que los tejidos y órganos procedentes de animales con deficiencia de Klotho mostraron evidencia de incremento de la señalización de Wnt.

#### Administración y composiciones farmacéuticas

20 En general, los compuestos de la invención serán administrados en cantidades terapéuticamente efectivas a través de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, bien sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. En general, se indica que los resultados satisfactorios son obtenidos sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden cerca de 1 a 50 mg de ingrediente activo.

30 Los compuestos de la invención pueden ser administrados como composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional, en particular por ruta enteral, por ejemplo, por ruta oral, por ejemplo, en forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo, en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio.

35 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden ser manufacturados de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilén glicol; junto con c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragamayth, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y o polivinilpirrolidona; y si se desea, d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios pueden ser preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

45 Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la tasa para administrar el compuesto a la piel del anfitrión a una tasa controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También pueden ser utilizadas formulaciones transdérmicas de matriz. Formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, pueden ser soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden producirse efectos sinérgicos cuando se utiliza un compuesto de la invención en combinación con un agente quimioterapéutico. Cuando los compuestos de la invención son administrados en conjunción con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados por supuesto variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que está siendo tratada y así sucesivamente.

La invención también provee combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente el cual es un compuesto de la invención como se divulga aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

## 10 Procesos para fabricar compuestos descritos aquí

En general, los compuestos que tienen la Fórmula (1) pueden ser preparados siguiendo una cualquiera de las metodologías sintéticas descritas en los Ejemplos, *infra*. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, donde éstos son deseados en el producto final, pueden ser protegidos para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar (véase, por ejemplo, T.W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991). Los grupos salientes adecuados para uso en las metodologías sintéticas descritas incluyen grupos salientes de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo), y otros grupos salientes convencionales dentro del conocimiento de aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también son obtenibles en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el solvente utilizado para cristalización (presente como solvatos). Las sales pueden ser usualmente convertidas a compuestos en forma libre, por ejemplo, por tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de hidrógeno de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, tales como carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición básica puede convertirse en el ácido libre correspondiente por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.). En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden usarse como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres ha de entenderse que se refiere también a las sales correspondientes, según corresponda.

Se pueden preparar sales de los compuestos con un grupo formador de sal de una manera conocida per se. Sales de adición ácida de los compuestos de Fórmula (1), (2), (3), (4) o (5) pueden así ser obtenidos mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí pueden ser formados, por ejemplo, como sales de adición ácida, con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de Fórmula (1), (2), (3), (4) o (5) con un átomo de nitrógeno básico.

Ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, haloácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílico, fosfórico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, adípico ácido, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantancarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4 aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano- sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4 metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico. Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas).

Se pueden preparar compuestos de la invención en forma no oxidada a partir de N-óxidos de los compuestos como se describe aquí mediante el tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) en 0 a 80 °C.

Se pueden preparar derivados de profármacos de los compuestos de la invención por métodos conocidos por aquellos de experiencia normal en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridrato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

Se pueden hacer derivados protegidos de los compuestos de la invención por medios conocidos por aquellos de experiencia normal en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación pueden ser encontrados en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition. John Wiley and Sons. Inc., 1999.

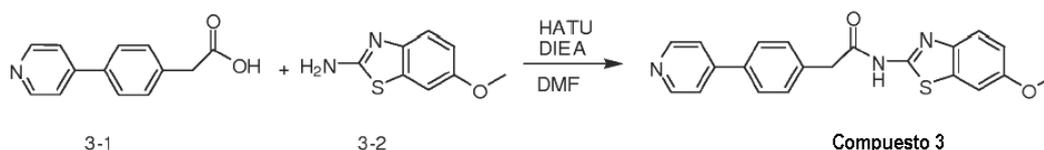
- 5 Los compuestos de la invención pueden ser preparados como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros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

En resumen, los compuestos de la invención pueden ser hechos por un proceso como se describe en los Ejemplos; y

- 20 (a) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (b) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención a una forma no salina;
- (c) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (d) convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- 25 (e) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (f) convertir opcionalmente un compuesto no derivado de la invención en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (g) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivada.
- 30 En el caso en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o pueden ser preparados análogamente a métodos conocidos en la técnica o como se divulgan en los Ejemplos de aquí en adelante. Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que pueden ser usados de manera similar otros métodos bien conocidos. La presente invención es ejemplificada adicionalmente, pero no se limita, por lo siguiente y los Ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención y otros compuestos descritos aquí.

### Ejemplo 1

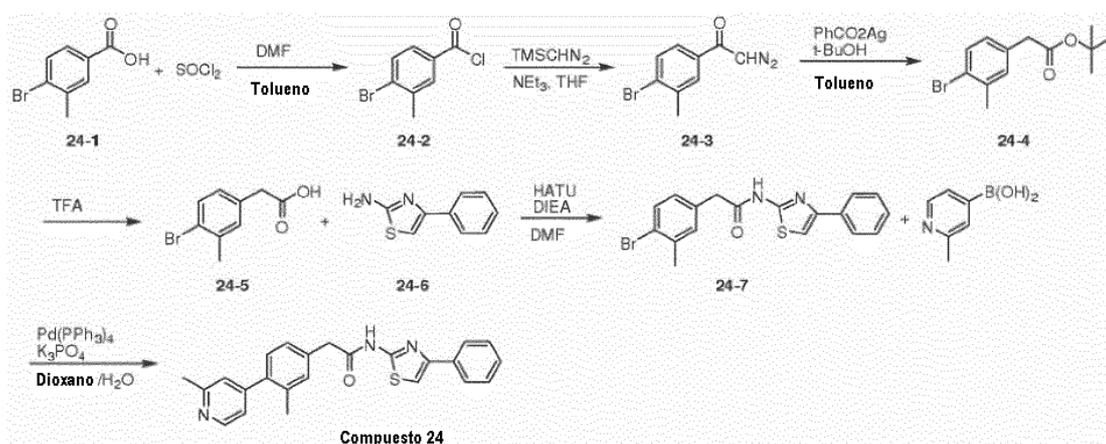
N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida (3)



- 40 A una mezcla de ácido 2-(4-(piridin-4-il)fenil)acético 3-1 (45 mg, 0.21 mmol), 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina 3-2 (36 mg, 0.20 mmol), y DIEA (32 mg, 0.25 mmol) en DMF (0.5 mL) bajo agitación se adicionó HATU (84 mg, 0.22 mmol). La solución se agitó durante 2 horas antes de que fuera sometida a HPLC en fase reversa para purificación para dar el compuesto 3 como un sólido blanco. MS  $m/z$  376.1 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.60(s, 1H), 8.70(m, 2H), 7.87(m, 2H), 7.78(m, 2H), 7.72(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.63(d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.58(m, 2H), 7.11(dd, 1H,  $J_1=8.8$  Hz,  $J_2 = 2.4$ Hz), 3.96(s, 2H), 3.86(s, 3H).

**Ejemplo 2**

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



5 Etapa 1: A una suspensión de ácido 3-metil-4-bromobenzoico 24-1 (2.15 g, 10 mmol) en tolueno (15 mL, anhidro) se adicionó SOCl<sub>2</sub> (1.4 mL, -1.9 eq) y 3 gotas de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo 2 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (25 ml, anhidro) y luego a 0 °C se agregaron NEt<sub>3</sub> (2.2 ml) y TMSCHN<sub>2</sub> (8.2 mL X 2.0 M en hexanos). Después de 12 horas de agitación la mezcla se vertió en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 60 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar el intermediario crudo 24-3. Este intermediario crudo se adicionó en pequeñas porciones a una solución sometida a reflujo de NEt<sub>3</sub> (4.2 mL), PhCO<sub>2</sub>Ag (0.70 g) en t-butanol (50 mL) y tolueno (20 mL) con agitación. Después de 1 hora en reflujo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se adicionó polvo de carbón activado a la mezcla de reacción la cual fue entonces filtrada a través de Celita. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera. Después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel con DCM-EtOAc (30: 1) como eluyente para producir el t-butil éster 24-4.

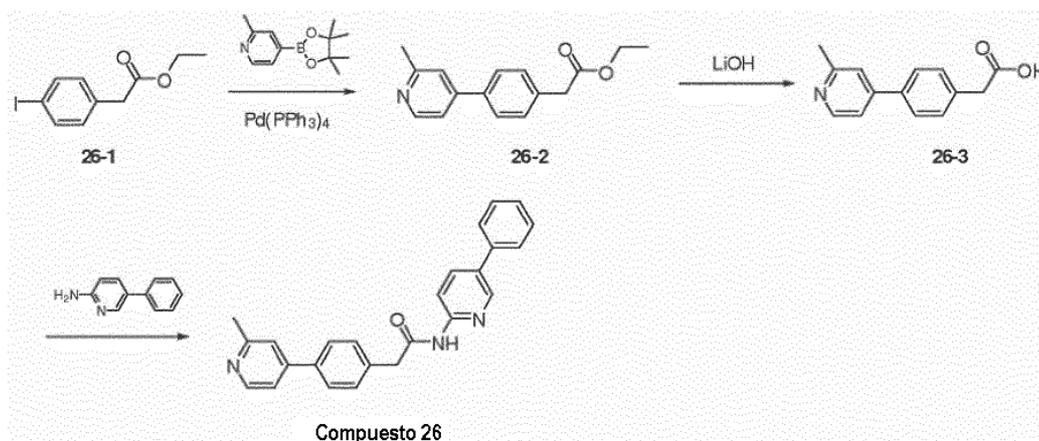
10 Etapa 2: El éster 24-4 se disolvió (810 mg, 2.84 mmol) en DCM (16 mL) y se adicionó ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente DCM se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y esta solución orgánica se extrajo con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% acuoso, 50 mL). La fase acuosa se acidificó con solución de HCl a pH<sub>2</sub> y el precipitado se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el solvente orgánico se evaporó para dar el ácido 24-5.

15 Etapa 3: A una mezcla del compuesto 24-5 (92 mg, 0.4 mmol), 4-fenil-2-aminotiazol 24-6 (76 mg, 0.44 mmol) y HATU (167 mg, 0.44 mmol) en DMF (1.6 mL) se adicionó DIEA (100 uL, 0.58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se redistribuyó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en sílica gel para dar el compuesto 24-7.

20 Etapa 4: Una mezcla del compuesto 24-7 (33 mg, 0.085 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (23 mg, 0.17 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9.8 mg, 0.0085 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (36 mg, 0.17 mmol) en dioxano (0.6 mL) y agua (0.06 mL) bajo argón se agitó a 96 °C durante la noche. Después de que se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la solución orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y se secó sobre Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Después de la evaporación, el residuo obtenido fue sometido a HPLC en fase reversa para dar el compuesto 24 como un sólido de color blanco. MS *m/z* 400.14 (M +1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.58(s, 1H), 8.56(d, 1H, J=5.6Hz), 7.92(m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.46(m, 2H). 7.36(m, 1H), 7.33(m, 4H), 7.24(d, 1H, J = 8.0Hz), 3.83(s,2H), 2.56(s, 3H), 2.27(s, 3H).

**Ejemplo 3**

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

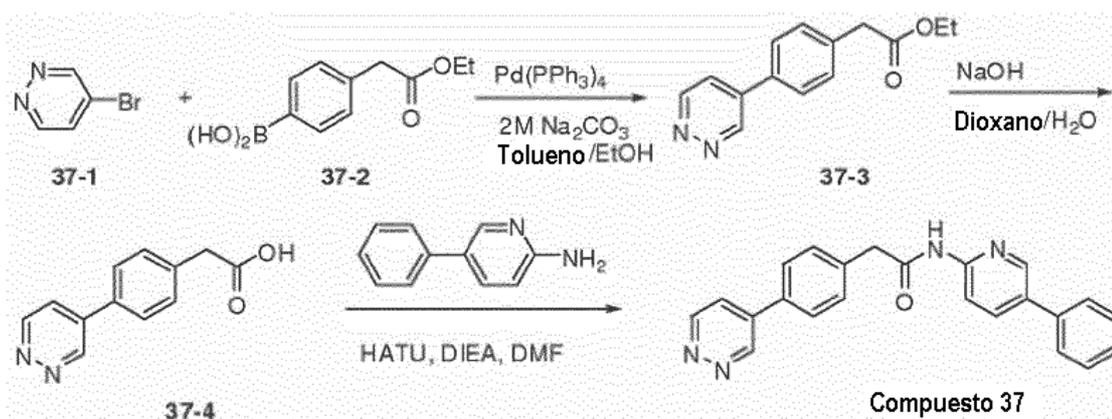


- 5 Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2.2g, 10 mmol), 2-(4-yodofenil)acetato de etilo 26-1 (2.9 g, 10 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.231g, 0.2 mmol), tolueno (30 mL), etanol (10 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (10 mL). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno y se agitó a 90 °C durante 10 horas. Después de enfriada hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en 200 ml de acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se llevó hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con 50% acetato de etilo en hexano para dar 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etilo 26-2 como un aceite. MS *m/z* 256.1 (M + 1).
- 10 Etapa 2: Una mezcla de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etilo 26-2 (1.81 g, 7.1 mmol), LiOH (0.17 g, 7.1 mmol) en THF (30 mL), metanol (10 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL) se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriado hasta 0 °C, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N a 0 °C y luego se llevó hasta sequedad por evaporación rotatoria para producir el ácido 2-(4-(2- metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3. El producto fue usado para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 228.1 (M + 1).
- 15 Etapa 3: Una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (50 mg, 0.2 mmol), 5-fenilpiridin-2- amina (41 mg, 0.24 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (114 mg, 0.3 mmol) en 1.5 mL DMF se adicionó N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 104 µL, 0.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 26 como un sólido de color blanco MS *m/z* 380.17 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.84(s, 1H), 8.60(d, 1H, J = 2.4Hz), 8.42(d, 1H, J = 6.4Hz), 8.10(d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.04(dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8.8Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 7.70(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.44(m, 5H), 7.33(m, 1H), 3.76(s, 2H), 2.46(s, 3H).
- 20

#### Ejemplo 4

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

25



Etapa I: A un tubo sellado se agregaron ácido 4-(2-etoxi-2-oxoetil)fenilborónico 37-2 (310 mg, 1.5 mmol), 4-bromopiridazina 37-1 (158 mg, 1 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (70 mg, 0.1 mmol), tolueno (4 mL), etanol (1 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M

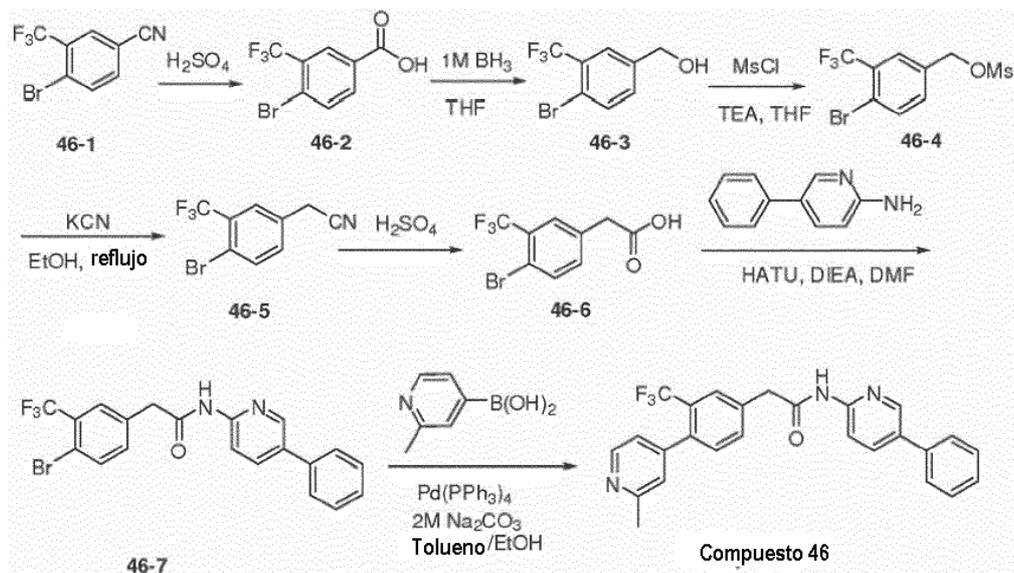
(1.5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 90 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexano para dar 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de etilo 37-3 como un sólido de color amarillo pálido. MS *m/z* 243.1 (M + 1)

Etapa 2: 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de etilo 37-3 (150 mg, 0.62 mmol) y NaOH (120 mg, 3 mmol) se mezclaron en dioxano (1.5 mL) y H<sub>2</sub>O (1.5 mL) y se agitaron a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriada hasta 0 °C, la mezcla se trató con solución acuosa de HCl 1 N a pH 1, y se llevó hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar el ácido 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acético 37-4 como un sólido de color amarillo pálido. MS *m/z* 215.1 (M + 1)

Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acético 37-4 (43 mg, 0.2 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (41 mg, 0.24 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (117 mg, 0.3 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó DIEA (104 µL, 0.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-fenilpiridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida 37 como un sólido color blanco MS *m/z* 367.1 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45-9.44 (m, 1H), 9.22 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 1.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11.2 Hz), 8.44 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.29 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 16.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 3.85 (s, 2H).

## Ejemplo 5

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



Etapa 1: A un matraz que contenía 3-trifluorometil-4-bromobenzonitrilo **46-1** (5.0 g, 20 mmol) se agregaron agua (20 ml) y ácido sulfúrico concentrado gota a gota (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas. Después de enfriado hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano (150 ml) y agua (100 ml). La mezcla se neutralizó con carbonato de sodio en polvo a pH 9. La capa acuosa se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a pH 1, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se llevaron hasta sequedad por evaporación rotatoria para dar el ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico **46-2** como un sólido blanco. MS *m/z* 269.1 (M + 1)

Etapa 2: A una solución de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico **46-2** (1.35 g, 5 mmol) en THF (10 mL) se adicionó lentamente BH<sub>3</sub>·THF 1M en THF (20 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se detuvo con agua a 0 °C. Todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para dar (4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanol **46-3** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 237.1 (M + 1)

Etapa 3: A una solución de (4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanol **46-3** (956 mg, 3.75 mmol) y trietilamina (455 mg, 4.5 mmol) en THF (9 mL) se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (430 mg, 3,75 mmol) en THF (1 ml) a 10 ° C lentamente. La mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con éter etílico. El filtrado se evaporó para producir 4-bromo-3-(trifluorometil)encil metanosulfonato **46-4** sólido de color amarillo pálido. MS *m/z* 233.1 (M + 1)

Etapa 4: A una solución de metanosulfonato de 4-bromo-3-(trifluorometil)encilo **46-4** (1.295 g, 3.75 mmol) en etanol (10 mL) se agregó una solución de cianuro de potasio (364 mg, 5.6 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró hasta sequedad para dar 2-(4-bromo-3-(trifluorometil) fenil) acetonitrilo **46-5** como un aceite de color marrón oscuro, el cual se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS *m/z* 264.1 (M + 1)

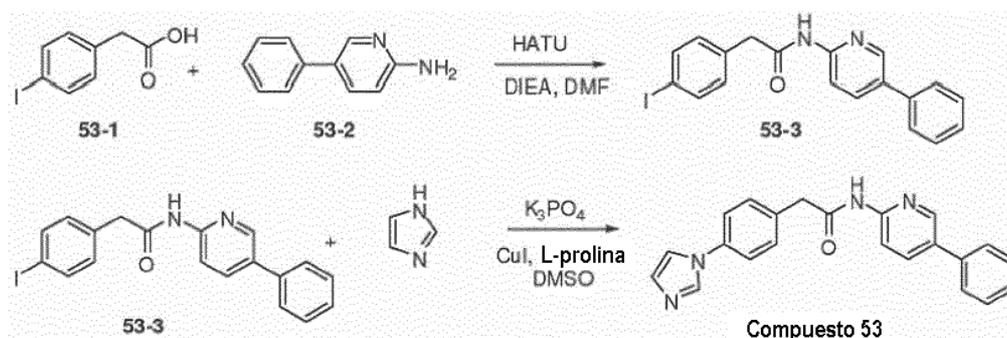
Etapa 5: A un matraz que contenía 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo **46-5** (880 mg, 3.3mmol) se agregaron agua (4.5 mL) y ácido sulfúrico concentrado gota a gota (4.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 4 horas. Después de enfriado hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). La solución resultante se neutralizó con carbonato de sodio en polvo a pH 12, se trató con solución acuosa de HCl 1 N a pH de aproximadamente 2, y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se llevaron hasta sequedad por evaporación rotatoria para dar el ácido 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acético **46-6** como un sólido de color amarillo pálido. MS *m/z* 283.1 (M + 1)

Etapa 6: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acético **46-6** (71 mg, 0.25 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (64 mg, 0.38 mmol) y HATU (148 mg, 0.38 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó DIEA (125 µL, 0.75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para dar 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida **46-7** como un sólido de color amarillo pálido. MS *m/z* 435.2 (M + 1)

Etapa 7: A un tubo sellado se agregaron 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida **46-7** (73 mg, 0.17 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (35 mg, 0.255 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0.017 mmol), tolueno (0.8 mL), etanol (0.2 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (0.5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 90 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida **46** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 448.1 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48-8.45 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2 Hz), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 3.86 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

### Ejemplo 6

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



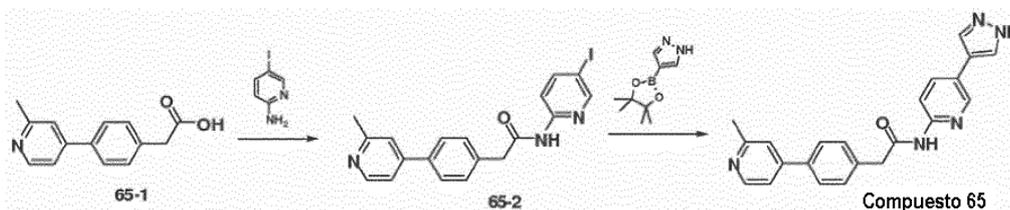
Etapa 1: A una solución de ácido 2-(4-yodofenil)acético **53-1** (816 mg, 3.14 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina **53-2** (534mg, 3.14mmol) y HATU (1.19 g, 3.14 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó DIEA (1.57 mL, 9.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se

concentró por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para dar 2-(4-Yodofenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida **53-3** como un sólido de color amarillo pálido. MS  $m/z$  415.2 (M + 1)

5 Etapa 2: Una mezcla de 2-(4-yodofenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida **53-3** (41 mg, 0.1 mmol), imidazol (10 mg, 0.15 mmol), fosfato de potasio (41 mg, 0.3 mmol), CuI (2 mg, 0.01 mmol) y L-proline (2.3 mg, 0.02 mmol) en DMSO (0.5 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón seco a 140 °C durante 10 horas. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida **53** como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  355.1 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.47-8.46 (m, 1H), 8.29 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.83 (s, 2H).

### Ejemplo 7

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



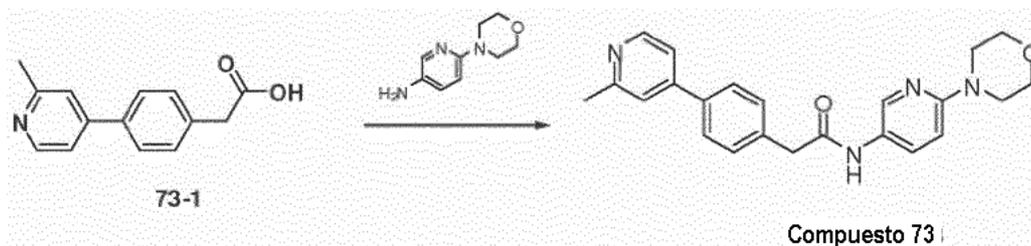
15 Etapa 1: A una solución de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **65-1** (300 mg, 1.3 mmol), 5-yodopiridin-2-amina (344 mg, 1.6 mmol) y HATU (590 mg, 1.6 mmol) en DMF (8 mL) se adicionó DIEA (503 mg, 3.9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MSO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para producir N-(5-yodopiridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **65-2** como un sólido de color blancuzco MS  $m/z$  430.1 (M+1).

20 Etapa 2: N-(5-Yodopiridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **65-2** (20 mg, 0.046 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (13.5 mg, 0.07 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg, 0.004 mmol) se mezclaron en tolueno (3 mL)/etanol (1 mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 10 horas. El solvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en DMSO. La sal inorgánica se separó por filtración. El producto crudo en DMSO se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar N-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **65** como un sólido de color blancuzco. MS  $m/z$  370.2 (M+1).

### Ejemplo 8

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

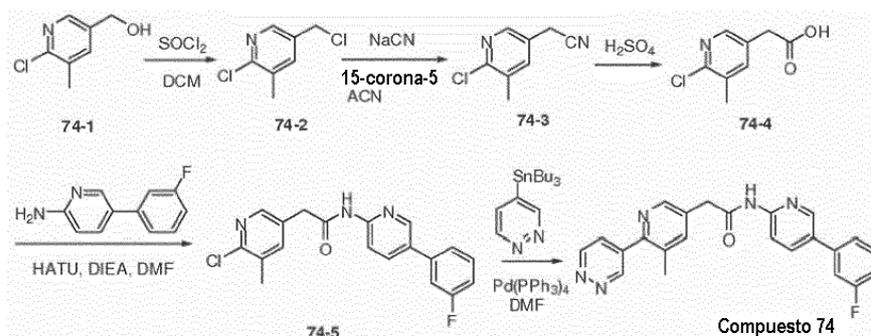
30



35 Una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **73-1** (40 mg, 0.18 mmol), 6-morfolinopiridin-3-amina (40 mg, 0.22 mmol) y HATU (80 mg, 0.21 mmol) en 2 mL de DMF se adicionó DIEA (104  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar el compuesto del título **73** como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  389.19 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.30(s, 1H), 8.82(d, 1H,  $J = 6.4$ Hz), 8.57(d, 1H,  $J = 2.4$ Hz), 8.35(m, 1H), 8.24(dd, 1H,  $J_1 = 6.4$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz), 8.19(dd, 1H,  $J_1 = 10.0$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz), 8.02(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.42(d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 3.87(s, 2H), 3.75(m, 4H), 3.66(m, 4H), 2.80(s, 3H).

## Ejemplo 9

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



5 Etapa 1: A una solución de (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)metanol **74-1** (1.57g, 10 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó gota a gota cloruro de tionilo (3,6 ml, 50 mmol) a 0 °C lentamente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 ml) y agua (100 ml), se neutralizó con carbonato de sodio en polvo a pH 8. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron hasta sequedad por evaporación rotatoria para dar 2-cloro-5-(clorometil)-3-metilpiridina **74-2** como un sólido de color amarillo pálido, que se utilizó para la siguiente etapa directamente. MS *m/z* 176.1 (M + 1)

10 Etapa 2: Una mezcla de 2-cloro-5-(clorometil)-3-metilpiridina **74-2** (1.64 g, 9.4 mmol), cianuro de sodio (1.85 g, 37 mmol) y 15-corona-5 (0.1 mL, 0.47 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a 40 °C durante 4 horas. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró hasta sequedad para producir 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetonitrilo **74-3** como un sólido de color rojo pálido, el cual fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 167.1 (M + 1)

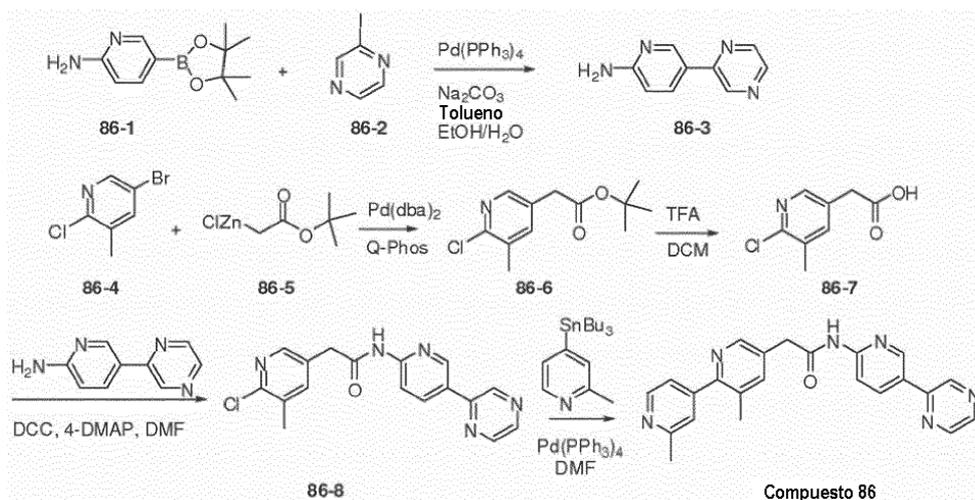
15 Etapa 3: A un matraz que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetonitrilo **74-3** (1.12 g, 6.75 mmol) se agregaron agua (9.0 mL) y ácido sulfúrico concentrado gota a gota (9,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). La solución resultante se neutralizó con carbonato de sodio en polvo a pH de aproximadamente 3, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego levadas hasta sequedad por evaporación rotatoria dieron el ácido 2-(6-Cloro-5-metilpiridin-3-il)acético **74-4** como un sólido de color amarillo pálido, el cual fue utilizado directamente para la siguiente etapa. MS *m/z* 186.1 (M + 1)

20 Etapa 4: A una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético **74-4** (222 mg, 1.2 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (336 mg, 1.8 mmol) y HATU (684 mg, 1.8 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó DIEA (600 μL, 3.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con 40% acetato de etilo en diclorometano para dar 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida **74-5** como un sólido de color amarillo oscuro. MS *m/z* 356.1 (M + 1).

25 Etapa 5: A un tubo de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida **74-5** (54 mg, 0.15 mmol), 4-(tributilestanil) piridazina (55mg, 0.15 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0.015 mmol) bajo argón se adicionó DMF (0.8 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 horas. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida **74** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 400.1 (M + 1): <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub> δ 9.42 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 4.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2 Hz), 9.29 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 10.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2 Hz), 8.56 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.46 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.90 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 17.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 10.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.0 Hz), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

## 40 Ejemplo 10

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



Etapa 1: A un tubo sellado se agregó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina **86-1** (2.2 g, 10 mmol), 2-yodopyrazina **86-2** (2.06 g, 10 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (577 mg, 0.5 mmol), tolueno (70 mL), etanol (15 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (15 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 90 °C durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en diclorometano (200 ml) y se trató con solución acuosa de HCl 1 M (50 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se trató con solución acuosa de NaOH al 10% para ajustar el pH a aproximadamente 13. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina **86-3** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 173.1 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.12(d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.73(m, 1H), 8.60(m, 1H), 8.46(d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 8.12(dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.8Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 6.55(d, 1H, *J* = 8.8 Hz). 6.46(s, 2H).

Etapa 2: A un tubo sellado se adicionó 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina **86-4** (4.69 g, 22.72 mmol), cloruro de (2- tert-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) (2- tert-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M en éter **86-5** (50 mL, 2.5 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (262 mg, 0.45 mmol), Q-phos (320 mg, 0.45 mmol), y THF (75 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 70 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetato de tert-butilo **86-6** como un aceite de color rojo. MS *m/z* 242.1 (M + 1)

Etapa 3: Una mezcla de 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il) acetato de tert-butilo **86-6** (7.8 g, 32 mmol) y TFA (32 mL) en DCM (32mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se ajustó a un pH de aproximadamente 12 por carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó a pH 3 por solución acuosa de HCl 1N y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se secaron para dar el ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3- il)acético **86-7** como un sólido de color amarillo pálido. MS *m/z* 186.1 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CD<sub>3</sub>Cl) δ 8.17(d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.55(d, 1H, *J* = 2.0 Hz). 3.63(s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Etapa 4: Una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético **86-7** (3.0 g, 16.2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina **86-3** (2.80 g, 16.2 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (4 g, 19.44 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (324 mg, 3.24 mmol) en DMF (45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **86-8** como un sólido de color amarillo pálido. MS *m/z* 340.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09(s 1H), 9.31(d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 9.11(d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.72(m, 1H), 8.63(m, 1H), 8.51 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.6Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz), 8.21(m, 2H), 7.75(d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 3.82(s, 2H), 2.33(s, 3H).

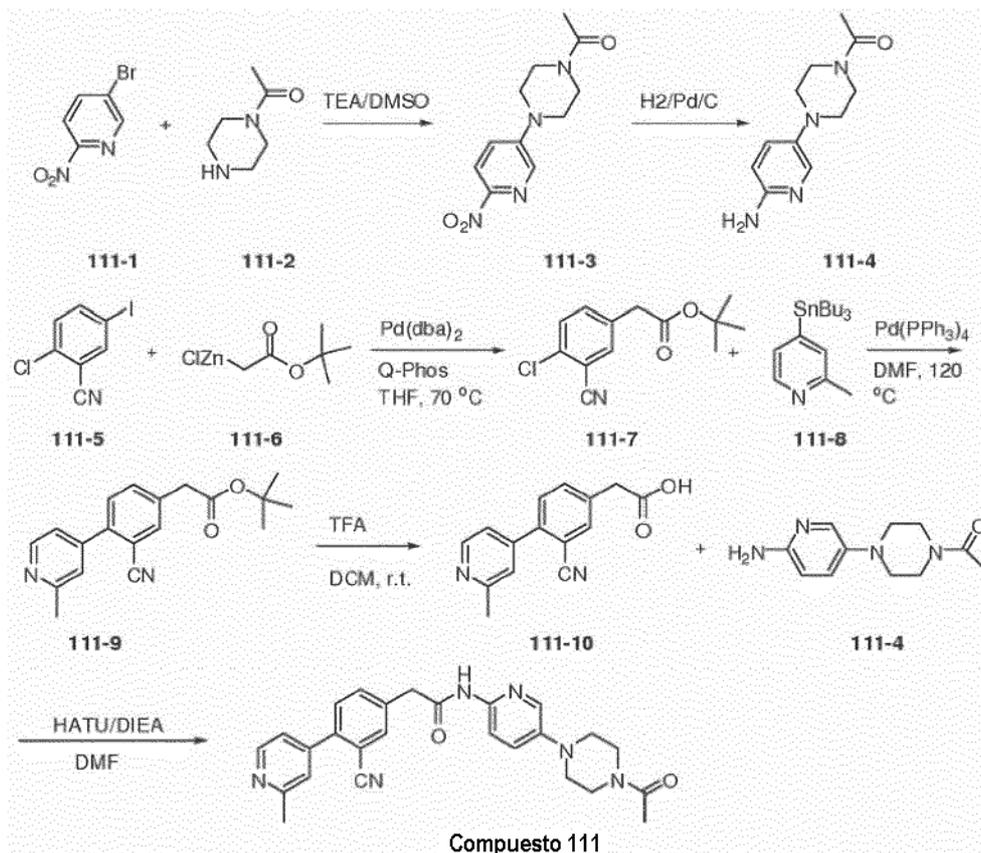
Etapa 5: A un matraz de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida **86-8** (3.34 g, 9.4 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (3.47 g, 9.4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1 g, 0.94 mmol) bajo argón se adicionó DMF (45 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 horas. Se agregó solución acuosa de KF 1N a la mezcla y se agitó durante 15 minutos después de que se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido formado se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con metanol al 10% en diclorometano para dar 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pymzin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 86) como un sólido de color blanco. MS *m/z* 397.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.13(s 1H), 9.31(d, 1H,

$J = 1.6$  Hz), 9.11 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 8.72(m, 1H), 8.62(d, 1H,  $J = 2.8$  Hz). 8.53(m, 3H), 8.24(d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.73(d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 7.42(s, 1H), 7.35(dd, 1H,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 0.8$  Hz), 3.87(s, 2H), 2.53(s, 3H), 2.34(s, 3H).

### Ejemplo 11

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

5



Etapa 1: A un tubo sellado se adicionó 5-bromo-2-nitropiridina **111-1** (2.3 g, 11.4 mmol), 1-(piperazin-1-il)etanona **111-2** (1.6 g, 12.8 mmol), trietilamina (4.8 mL, 34.2 mmol) y DMSO (5 mL). La reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó la trietilamina por evaporación rotatoria. El residuo se trituroó en 15 ml de acetato de etilo. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar 1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-3** como un sólido de color amarillo claro. MS  $m/z$  251.1 ( $M + 1$ ).

Etapa 2: A un matraz de fondo redondo se adicionó 1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-3** (2.6 g, 10.4 mmol), Pd/C (0.5 g) y metanol (50 mL). La reacción se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno uniendo un globo de hidrógeno. La reacción se purgó con nitrógeno y el sólido se eliminó por filtración. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para dar 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-4** como un sólido de color blancuzco. MS  $m/z$  221.1 ( $M + 1$ ).  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.62 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 7.20 (dd, 1H,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz). 6.41 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 5.47 (s, 2H). 3.55 (m, 4H), 2.93 (t, 2H,  $J = 5.2$  Hz), 2.86 (t, 2H,  $J = 5.2$  Hz), 2.03 (s, 3H).

Etapa 3: En un tubo sellado, una mezcla de 2-cloro-5-yodobenonitrilo **111-5** (1.30 g, 5 mmol), cloruro de (2-tertbutoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M **111-6** en éter (11 mL, 5.5 mmol), Pd(dba) $_2$  (144 mg, 0.25 mmol), Q-phos (178 mg, 0.25 mmol), y THF (20 mL) bajo argón se agitó a 70 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$  y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para dar 2-(4-cloro-3-cianofenil)acetato de tert-butilo **111-7** como un aceite marrón. MS  $m/z$  252.1 ( $M + 1$ )

Etapa 4: Una mezcla de 2-(4-cloro-3-cianofenil)acetato de tert-butilo **111-7** (572 mg, 2.28 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina **111-8** (870 mg, 2.28 mmol) y Pd(PPh $_3$ ) $_4$  (220 mg, 0.2 mmol) y DMF (9 mL) se agitó a 120 °C

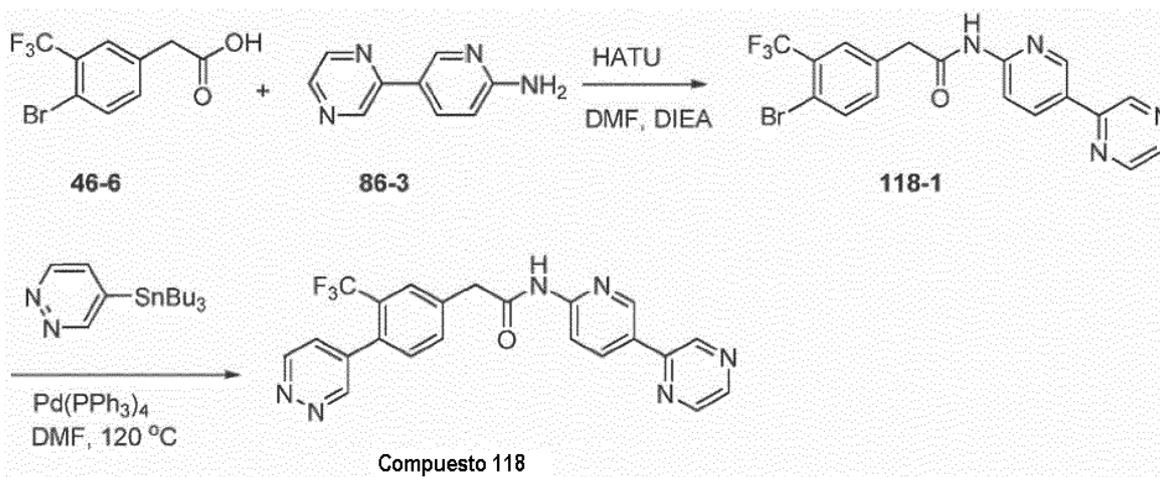
durante 10 horas bajo argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de tert-butilo **111-9** como un aceite de color amarillo. MS  $m/z$  309.2 (M + 1).

Etapa 5: Una mezcla de 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de tert-butilo **111-9** (656 mg, 2.13 mmol) y TFA (2 mL) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se ajustó a un pH de aproximadamente 12 por  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó a pH 3 por solución acuosa de HCl 1N y se agitó durante 15 minutos. Los solventes se evaporaron y el sólido restante se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo y se filtró para eliminar lo insoluble. El filtrado se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria para dar un sólido pegajoso que contenía ácido 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **111-10**, que se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS  $m/z$  253.1 (M + 1).

Etapa 6: A una mezcla del ácido **111-10** (150 mg crudos del anterior que contenía aproximadamente 25 mg, 0.1 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (22 mg, 0.1 mmol) **111-4**, *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 40 mg, 0.105 mmol) se adicionaron DMF (1 mL) y diisopropilil amina (DIEA, 38.7 mg, 0.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se redistribuyó entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El residuo oleoso se sometió a HPLC preparativa en fase reversa y a cromatografía en sílica gel para dar *N*-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (Compuesto **111**) como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  455.3 (M + 1).

### Ejemplo 12

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

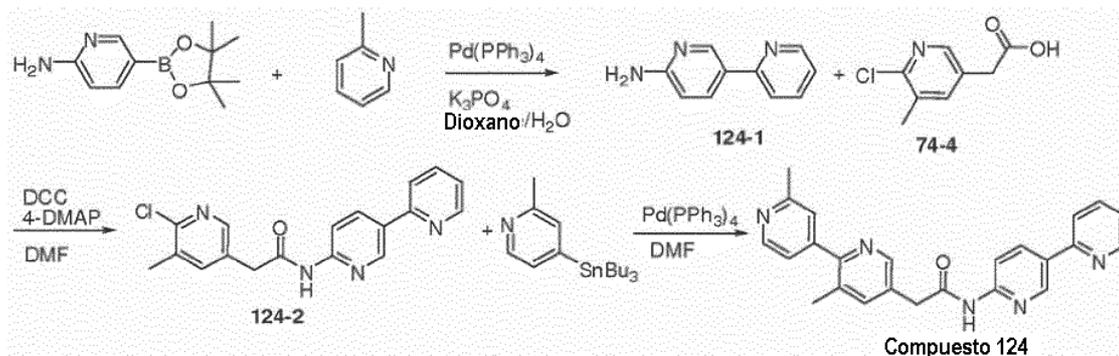


Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acético **46-6** (128 mg, 0.5 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina **86-3** (95 mg, 0.55 mmol) y *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 214 mg, 0.55 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó diisopropilil amina (DIEA, 250  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  saturado, agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **118-1** como un sólido de color naranja pálido. MS  $m/z$  438.2 (M + 1)

Etapa 2: A un tubo de reacción que contenía 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **118-1** (53 mg, 0.12 mmol), 4-(tributylestanil) piridazina (54 mg, 0.14 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (14 mg, 0.012 mmol) bajo argón se adicionó DMF (0.6 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 horas. El producto crudo, que era una solución, se sometió directamente a HPLC en fase reversa para dar *N*-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida **118** como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  437.1 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.14 (s, 1H), 9.35 (dd, 2H), 9.31 (d, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 4.00 (s, 2H).

### Ejemplo 13

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



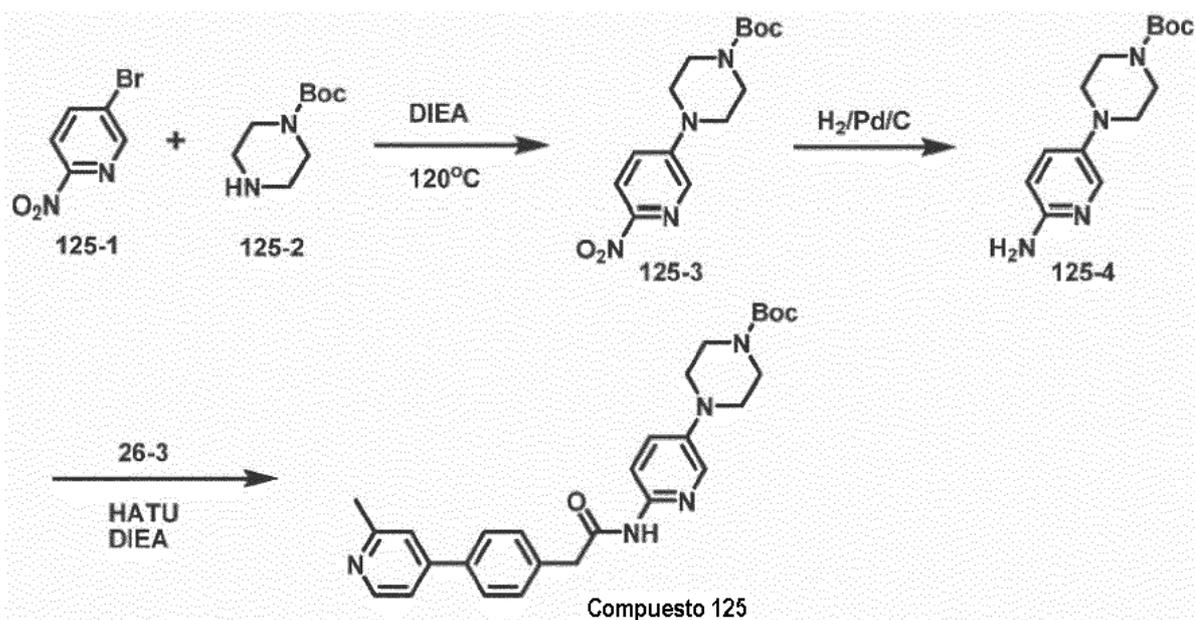
5 Etapa 1. A un tubo de reacción se agregaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (220 mg, 1.00 mmol), 2-yodopiridina (205 mg, 1.00 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57.7 mg, 0.05 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2.00 mmol). El tubo fue sometido a vacío y se volvió a llenar con argón. Se agregaron dioxano (3,0 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 96 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celita (lavada con acetato de etilo) y se concentró por evaporación. El residuo se redistribuyó entre acetato de etilo (40 mL) y solución de HCl 0.1 N (40 ml). La fase acuosa ácida se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (40 ml x 2) y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta tener un pH de aproximadamente 9 y se concentró mediante evaporación del agua. El residuo sólido se extrajo con acetato de etilo en reflujo (40 ml) para dar 2,3'-bipiridin-6'-amina (**124-1**) la cual es utilizada para la reacción sin purificación adicional

15 Etapa 2. Una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético **74-4** (57 mg, 0.31 mmol), 2,3'-bipiridin-6'-amina **124-1** (51 mg, 0.30 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (75 mg, 0.36 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (6 mg, 0.06 mmol) en DMF (1.2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo con agua (930 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación. El residuo se sometió a cromatografía de columna en sílica gel con acetato de etilo como eluyente para dar N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida **124-2** como un sólido de color blanco.

20 Etapa 3. A un tubo de reacción se agregaron 5 N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida **124-2** (52 mg, 0.15 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (115 mg, 0.3 mmol), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35 mg, 0.03 mmol). El tubo se sometió a vacío y se volvió a llenar con argón. Se adicionó DMF (1.0 ml) y la mezcla se calentó en baño de aceite a 118 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celita, se lavó y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo con solución de HCl 0.1 N (30 ml). La fase acuosa ácida se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta tener un pH de aproximadamente 9 y se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación. El residuo fue sometido a cromatografía de columna sobre sílica gel con MeOH al 5% en DCM como eluyente para dar N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **124** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 396.3 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93-8.89 (m, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.37-8.29 (m, 2H), 8.23 (bs, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

#### Ejemplo 14

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



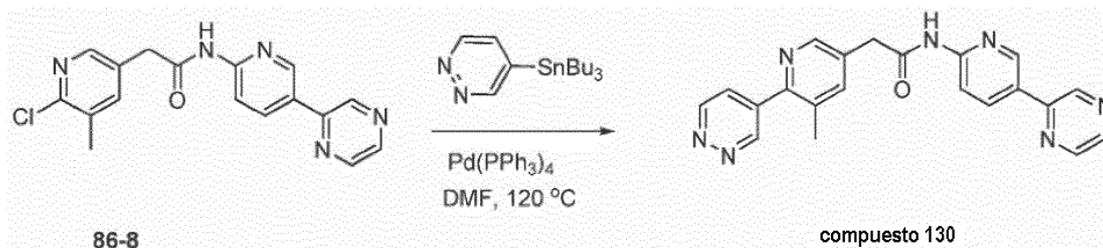
Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-nitropiridina **125-1** (5.1 g, 25.2 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **125-2** (4.7 g, 25.2 mmol), DIEA (12 mL, 75 mmol) y DMSO (20 mL). La reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La trietilamina se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se trituró en 15 ml de acetato de etilo. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **125-3** como un sólido de color amarillo claro. MS *m/z* 309.2 (M + 1).

Etapa 2: A un matraz de fondo redondo se adicionó 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **125-3** (3.4 g, 11 mmol), Pd/C (0.5 g) y metanol (100 mL). La reacción se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno uniendo un globo de hidrógeno. La reacción se purgó con nitrógeno y el sólido se eliminó por filtración. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **125-4** como un sólido de color púrpura. MS *m/z* 279.2 (M + 1).

Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **26-3** (1.1 g, 4.8 mmol), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **125-4** (1.3 g, 4.6 mmol) y *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (2.0 g, 5.3 mmol) en DMF (15 mL) se adicionó DIEA (2.4 mL, 13.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y después con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **125**. MS *m/z* 488.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.08 (b, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

### Ejemplo 15

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

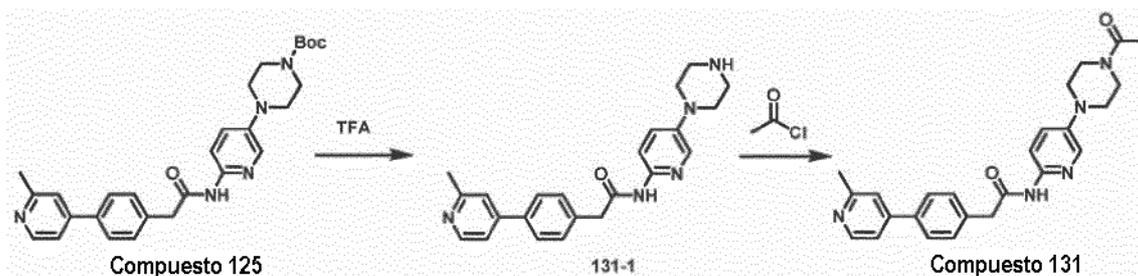


Etapa 1: A un tubo de reacción que contenía 2-(5-cloro-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **86-8** (70 mg, 0.21 mmol), 4-(tributilestanil) piridazina (79 mg, 0.21 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg, 0.021 mmol) bajo argón se adicionó DMF (0.9 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 horas. La solución de DMF crudo se purificó por

HPLC en fase reversa para dar 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 130 como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  384.2 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.15 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 9.34 (dd, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

## 5 Ejemplo 16

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



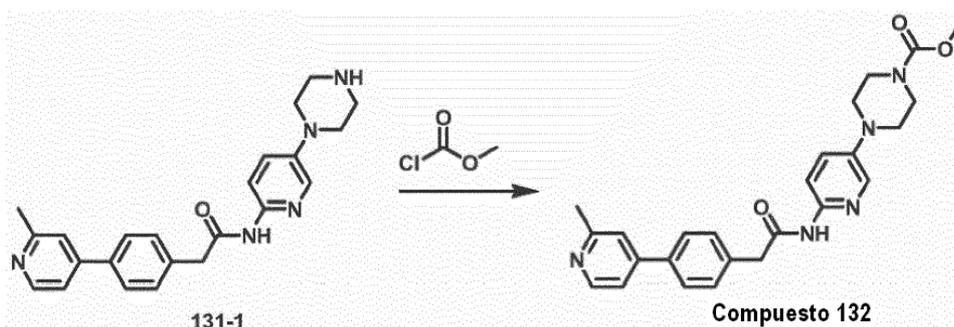
10 Etapa 1: A la solución de 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (**125**) (1.5 g, 3 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó TFA (10 mL). La reacción se agitó durante 2 horas. El exceso de TFA y el solvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida **131-1**. El compuesto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS  $m/z$  388.2 ( $M + 1$ ).

15 Etapa 2: A la solución de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida **131-1** (20 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) se adicionó DIEA (19 mg, 0.15 mmol) y cloruro de acetilo (3.9  $\mu\text{L}$ , 0.055 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil) acetamida **131** como un sólido de color blancuzco. MS  $m/z$  430.2 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

20

## Ejemplo 17

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

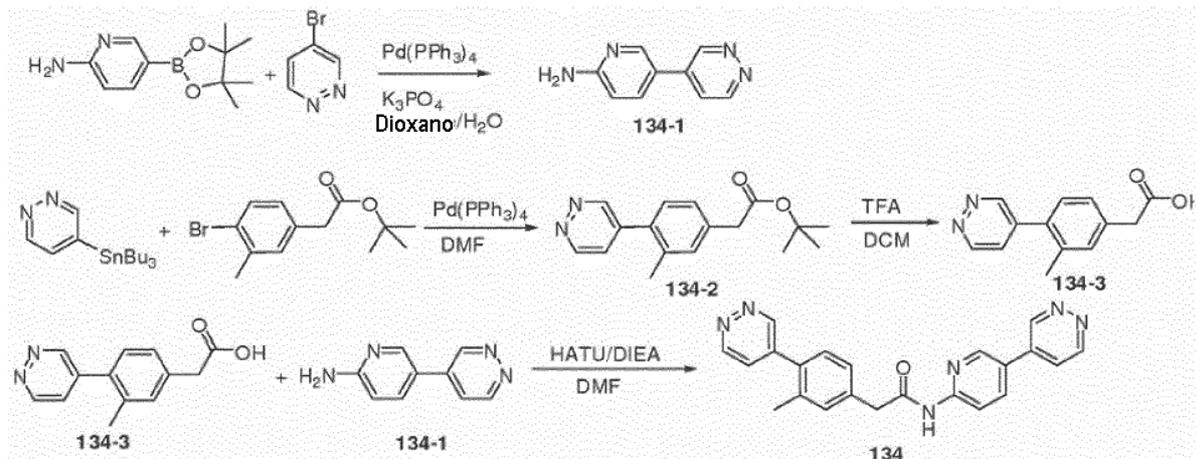


25 A la solución de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida **131-1** (20 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) se adicionó DIEA (19 mg, 0.15 mmol) y cloroformato de metilo (5.2 mg, 0.055 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil) acetamida **132** como un sólido de color blancuzco. MS  $m/z$  446.2 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (t, 4H), 3.03 (t, 3H), 2.65 (s, 3H).

30

## Ejemplo 18

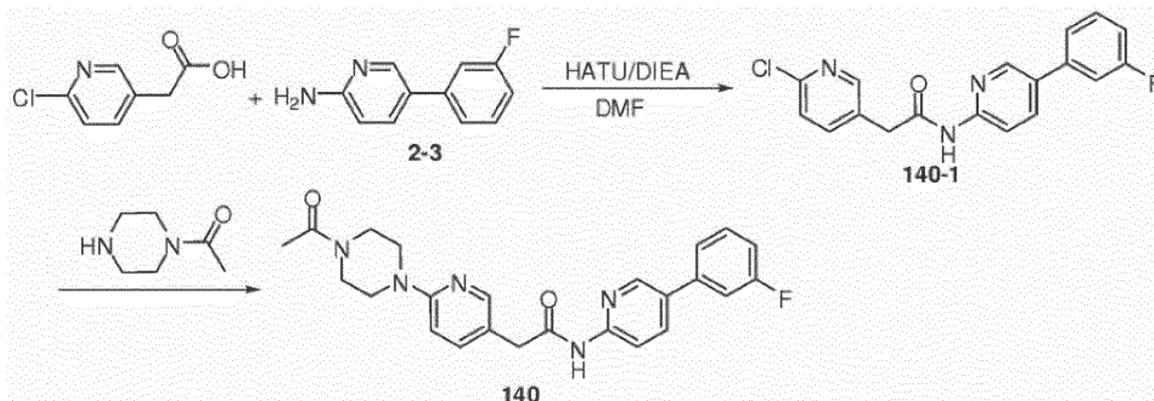
2-(3-Metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin)piridin-2-il)acetamida (134)



- Etapa 1. A un tubo de reacción se agregaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (220 mg, 1.00 mmol), 4-bromopiridazina (159 mg, 1.00 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57.7 mg, 0.05 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2.00 mmol). El tubo fue sometido a vacío y se volvió a llenar con argón. Se agregaron dioxano (3,0 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 96 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celita (lavada con acetato de etilo) y se concentró por evaporación. La subsecuente cromatografía de columna sobre sílica gel con metanol al 5% en DCM como eluyente dio 5-(piridazin-4-il)piridin-2-amina **134-1** como un sólido marrón.
- Etapa 2. Una mezcla de 2-(4-bromo-3-metilfenil)acetato de tert-butilo (855 mg, 3.00 mmol), 4-(tributilestanil)piridazina (1162 mg, 3.15 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (173 mg, 0.15 mmol) y DMF (10 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 118 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró por evaporación de DMF, se redisolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml x 2). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar por evaporación, la mezcla se sometió a cromatografía de columna sobre sílica gel con acetato de etilo/hexanos (1:1) como eluyente para dar 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de tert-butilo **134-2** como un aceite.
- Etapa 3. El éster **134-2** obtenido en la etapa 2 se agitó en DCM (15 ml) con ácido trifluoroacético (TFA, 3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar por evaporación, el residuo se redistribuyó entre acetato de etilo (30 ml) y solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5% (30 ml). La fase acuosa se acidificó a pH de aproximadamente 2 con solución de HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). La extracción orgánica se evaporó para dar 2-ácido (3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acético **134-3** como un sólido el cual se utilizó para la reacción sin purificación adicional.
- Etapa 4. Una mezcla de 5-(piridazin-4-il)piridin-2-amina **134-1** (53 mg, 0.31 mmol), ácido 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acético **134-3** (73 mg, 0.32 mmol), HATU (122 mg, 0.32 mmol) y DIEA (80 µL, 0.46 mmol) en DMF (1.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se distribuyó entre acetato de etilo (40 ml) y solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 3% (40 ml) y se extrajo con solución de HCl 0.5 N (30 ml). La extracción acuosa se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para ajustar el pH a aproximadamente 10 seguido por extracción con acetato de etilo (30 ml x 2). Las extracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron por evaporación. El residuo se sometió a HPLC en fase reversa para producir 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida **134** como un sólido blancuzco. MS *m/z* 383.2 (M + 1).

### Ejemplo 19

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



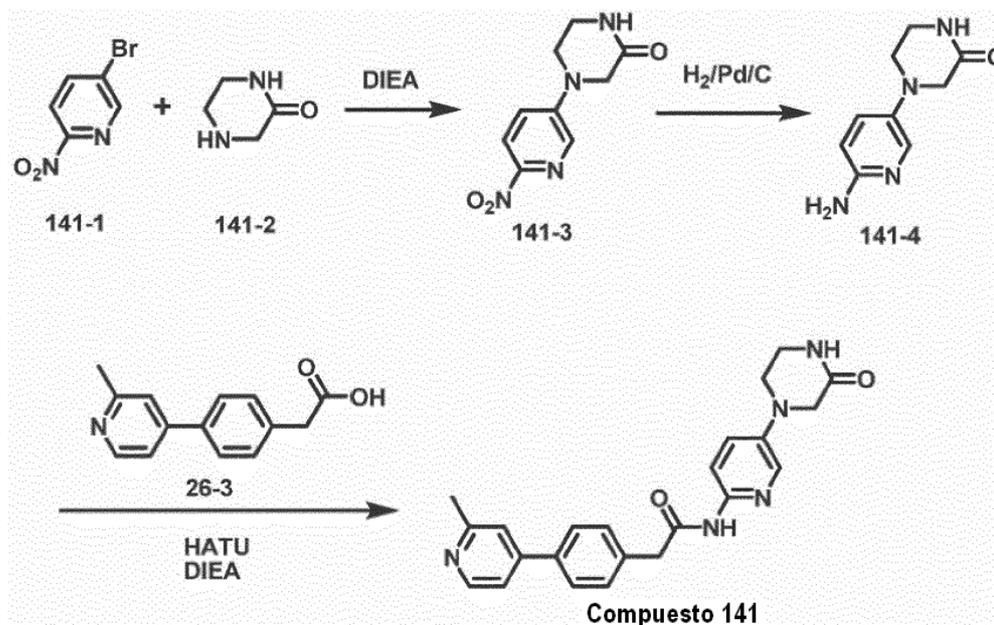
5 Etapa 1. Una mezcla de ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)acético (521 mg, 3.03 mmol), 5-(3-fluorofenil)piridin-2-amina (570 mg, 3.03 mmol), HATU (1250 mg, 3.29 mmol) y DIEA (784  $\mu$ l, 4.50 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. DMF se eliminó mayormente por evaporación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 3% (30 ml) y agua (50 mL), y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de concentrar por evaporación, el residuo se sometió a cromatografía de columna sobre sílica gel para dar 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(5-(3- fluorofenil)piridin-2-il)acetamida **140-1**.

10 Etapa 2. 2-(6-Cloropiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida **140-1** (100 mg, 0.29 mmol) se calentó con 1-(piperazin-1-il)etanona (0.8 ml) a 108 °C durante 4 horas. La mezcla se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con agua (40 mL), y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la concentración por evaporación, el residuo se sometió a HPLC en fase reversa para dar 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida **140** como un sólido.

### Ejemplo 20

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

15



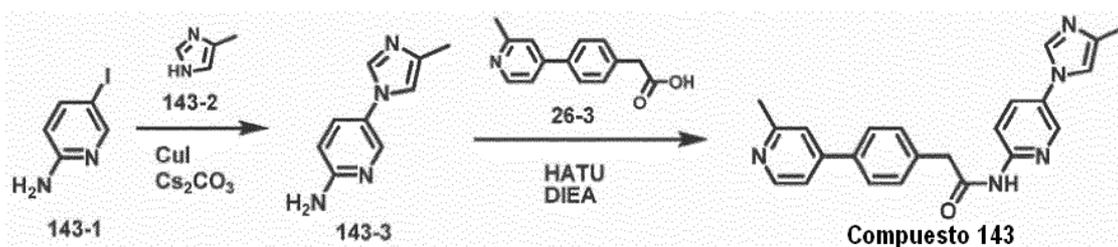
20 Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-nitropiridina **141-1** (1.01 g, 5 mmol), piperazin-2-ona **141-2** (0.6 g, 6 mmol). DIEA (1.8 mL, 18 mmol) y DMSO (6 mL). La reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. DIEA se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se trituró en 15 mL de acetato de etilo. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar 4-(6- nitropiridin-3-il)piperazin-2-ona **141-3** como un sólido de color amarillo claro. MS  $m/z$  223.2 (M + 1).

Etapa 2: A un matraz de fondo redondo se adicionó 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-2-ona **141-3** (0.7 g, 3.1 mmol), Pd/C (0.2 g) y metanol (20 mL). La reacción se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno uniendo un globo de hidrógeno. La reacción fue purgada con nitrógeno y el sólido se eliminó por filtración. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-2-ona **141-4** como un sólido de color púrpura. MS *m/z* 193.2 (M + 1).

Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **26-3** (22 mg, 0.1 mmol), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-2-ona **141-4** (19 mg, 0.1 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (40 mg, 0.1 mmol) en DMF (1 mL) se agregó DIEA (52  $\mu$ L, 0.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida **141**. MS *m/z* 402.2 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.53 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.48 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.54-2.50 (m, 7H), 1.24 (s, 2H).

### Ejemplo 21

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

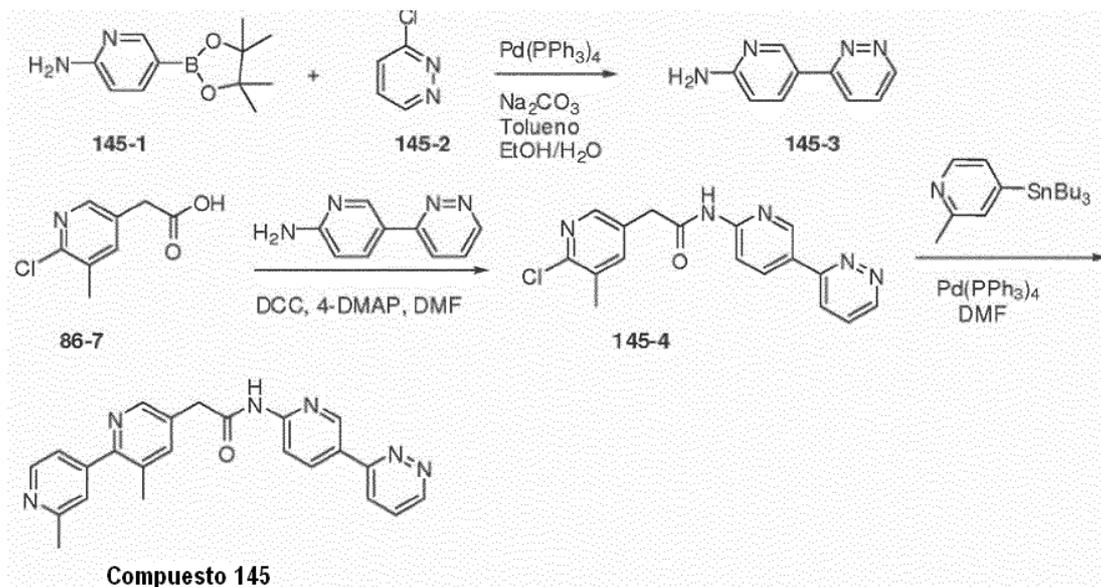


Etapa 1: A un tubo sellado cargado con 5-yodopiridin-2-amina **143-1** (1.1 g, 5 mmol), 4-metil-1H-imidazol **143-2** (0.61 g, 7.4 mmol), CuI (0.31g, 1.63 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.25 g, 10 mmol) se adicionó DMF (10 mL). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser calentada hasta 110  $^\circ\text{C}$  durante 24 horas. La reacción se diluyó en acetato de etilo y la sal se separó por filtración. El filtrado se secó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con metanol al 10% en acetato de etilo para dar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina **143-3** como un sólido de color blancuzco. MS *m/z* 175.2 (M + 1).

Etapa 2: A una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **26-3** (22 mg, 0.1 mmol), 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina **143-3** (18 mg, 0.1 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (40 mg, 0.1 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó DIEA (52  $\mu$ L, 0.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **143**. MS *m/z* 384.1 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.91 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

### Ejemplo 22

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



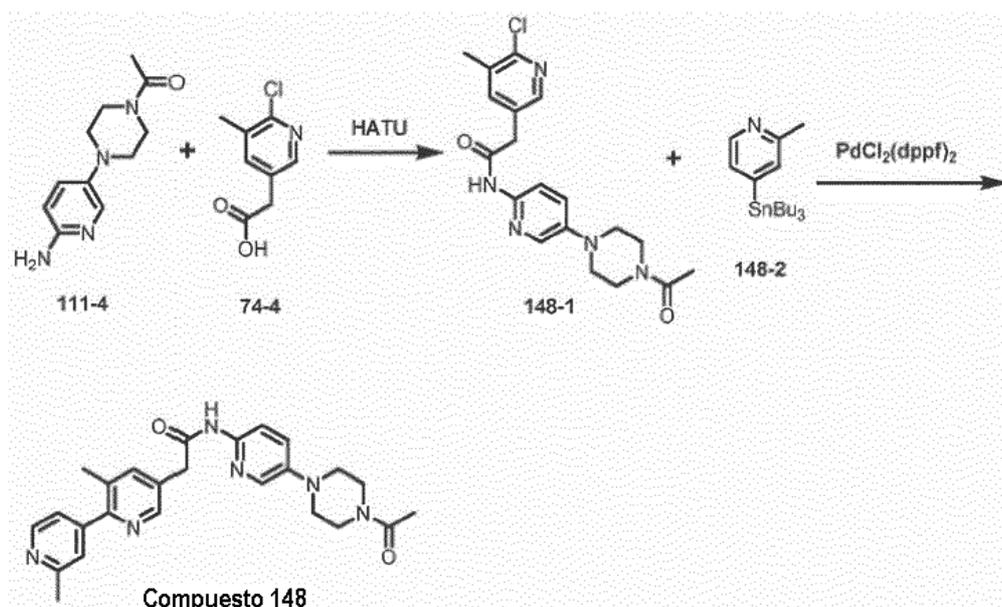
Etapa 1: A un matraz sellado se agregaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina **145-1** (1.54 g, 7 mmol), 3-cloropiridazina **145-2** (0.8 g, 7 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (500 mg, 0.7 mmol), tolueno (50 mL), etanol (12 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (11 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 90 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en diclorometano (200 ml) y se trató con solución acuosa de HCl 1 M (50 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se trató con solución acuosa de NaOH al 10% para ajustar el pH a alrededor de 13. La solución resultante se evaporó y el sólido restante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina **145-3** como un sólido de color marrón oscuro. MS *m/z* 173.1 (M + 1).

Etapa 2: Una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético **86-7** (241 mg, 1.3 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina **145-3** (224 mg, 1.3 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (325 mg, 1.6 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (26 mg, 0.26 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida **145-4** como un sólido de color amarillo pálido, MS *m/z* 340.2 (M + 1)

Etapa 3: A un tubo de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida **145-4** (68 mg, 0.2 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (76 mg, 0.2 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg, 0.02 mmol) bajo argón se adicionó DMF (0.9 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 horas. El producto crudo, una solución clara, se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **145** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 397.2 (M+ 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8 11.14 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

### 25 Ejemplo 23

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

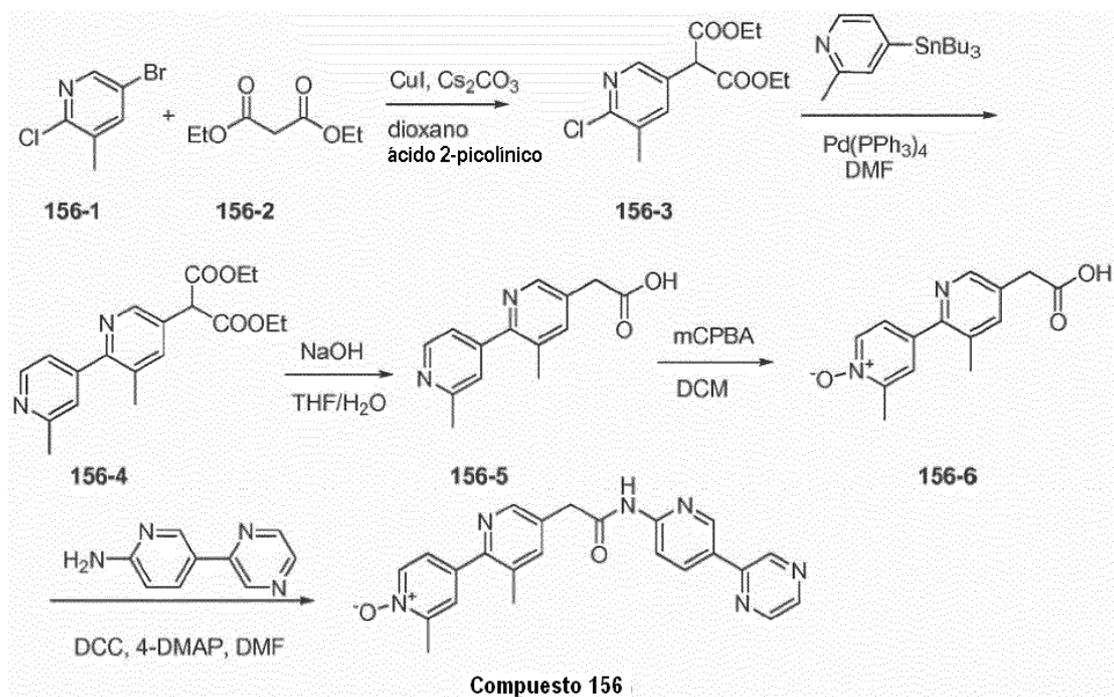


5 Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético **74-4** (100 mg, 0.54 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-4** (140 mg, 0.64 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (220 mg, 0.58 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó DIEA (280  $\mu$ L, 1.62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y después con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida **148-1** (210 mg, 100%). MS  $m/z$  388.1 (M + 1).

10 Etapa 2: A una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida **148-1** (80 mg, 0.21 mmol) y 2-metil-4-(tributilestanil)piridina **148-2** (75 mg, 0.21 mmol) en DMF (1.5 mL) se adicionó [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (30 mg, 4.18 mmol). La reacción se agitó a 110  $^\circ\text{C}$  durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **148** como un sólido de color blancuzco. MS  $m/z$  445.2 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.50 (b, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

#### Ejemplo 24

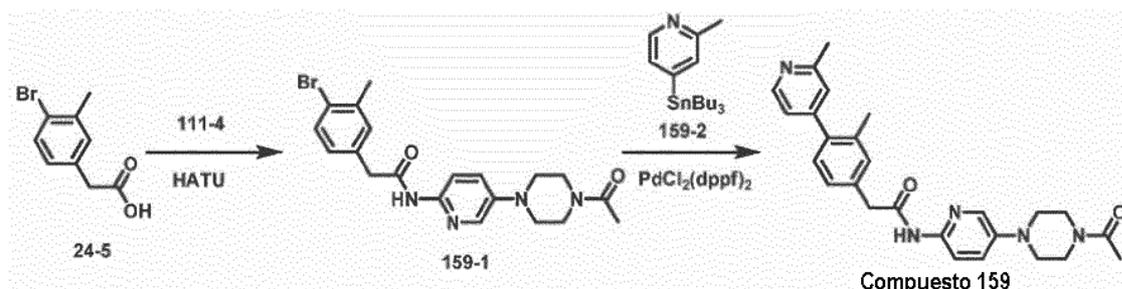
2-metil-4-(3-metil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)piridin-2-il)piridina 1-óxido (156)



- Etapa 1: A un matraz se agregaron 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina **156-1** (4.13 g, 20 mmol), CuI (380 mg, 2.00 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18 g, 60 mmol), ácido 2-picolínico (480 mg, 4.00 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con argón 3 veces. Se agregó al matraz dioxano anhidro (40 ml), seguido por malonato de dietilo **156-2** (6 ml, 40 mmol). La mezcla se agitó a 96 °C durante 36 horas bajo argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexanos para dar 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)malonato de dietilo **156-3** como un aceite incoloro. MS *m/z* 286.1 (M + 1).
- 5 Etapa 2: A un matraz de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)malonato de dietilo **156-3** (1.00 g, 4.00 mmol), 2-metil-4-(tributylestanil)piridina (1.53 g, 4.00 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (440 mg, 0.4 mmol) bajo argón se agregó DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 horas. Después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó solución acuosa de KF 1N a la misma y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para dar 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)malonato de dietilo **156-4** como un aceite incoloro. MS *m/z* 343.1 (M + 1)
- 10 Etapa 3: Una mezcla de 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)malonato de dietilo **156-4** (935 mg, 3 mmol) y NaOH (480 mg, 12 mmol) en THF (1.8 mL) y agua (1.8 mL) se agitó a 65 °C durante 3 horas. Después de enfriado hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con solución acuosa de HCl 3N para ajustar el pH a aproximadamente 3, y luego se agitó durante 15 minutos. La solución resultante se evaporó hasta sequedad y el sólido remanente se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo. La extracción orgánica se concentró para dar ácido 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acético **156-5** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 243.1 (M + 1).
- 15 Etapa 4: A una solución de ácido 2-(2,3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acético **156-5** (100 mg, 0.41 mmol) en diclorometano (3 mL) y metanol (0.5 mL) se adicionó mCPBA (91 mg, 0.41 mmol) en porciones pequeñas a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0 °C, y luego se concentró hasta sequedad para dar 4-(5-(carboximetil)-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpiridina 1-óxido **156-6** como un sólido de color blanco, el cual se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 259.1 (M + 1).
- 20 Etapa 5: Una mezcla de 4-(5-(carboximetil)-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpiridina 1-óxido **156-6** de la Etapa 4 (0.41 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina **86-3** (141 mg, 0.82 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (188 mg, 0.90 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (16 mg, 0.16 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El producto crudo se filtró para eliminar lo insoluble y el filtrado se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-metil-4-(3-metil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)piridin-2-il)piridina 1-óxido **156** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 413.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.12 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
- 30
- 35

**Ejemplo 25**

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

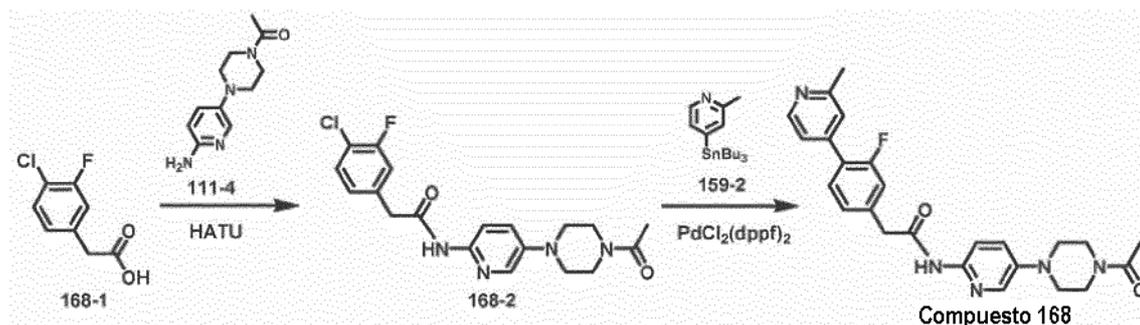


- 5 Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-metilfenil)acético **24-5** (100 mg, 0.44 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-4** (96 mg, 0.44 mmol) y HATU (200 mg, 0.53 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó DIEA (230  $\mu$ L, 1.32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en sílica gel para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-metilfenil)acetamida **159-1**. MS  $m/z$  431.1 (M + 1).

- 10 Etapa 2: A una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-metilfenil)acetamida **159-1** (65 mg, 0.15 mmol) y 2-metil-4-(tributilestanil)piridina **159-2** (58 mg, 0.15 mmol) en DMF (0.8 mL) se adicionó [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (30 mg, 0.036 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **159** como un sólido de color blancuzco. MS  $m/z$  444.2 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.08 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

**Ejemplo 26**

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



- 25 Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético **168-1** (188 mg, 1.0 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-4** (220 mg, 1.0 mmol) y HATU (400 mg, 1.05 mmol) en DMF (4 mL) se adicionó DIEA (521  $\mu$ L, 3.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en sílica gel para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida **168-2**. MS  $m/z$  391.1 (M + 1).

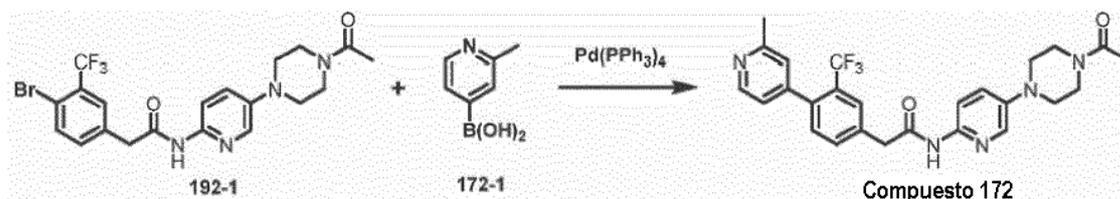
- 30 Etapa 2: A una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida **168-2** (80 mg, 0.2 mmol) y 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (78 mg, 0.2 mmol) en DMF (0.6 mL) se adicionó [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (33 mg, 0.04 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **168** como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  448.1 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.57 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H).

7.59 (m, 1H), 7.44-7.29 (m, 5H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (b, 2H), 3.14 (b, 2H), 3.08 (b, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

### Ejemplo 27

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

5

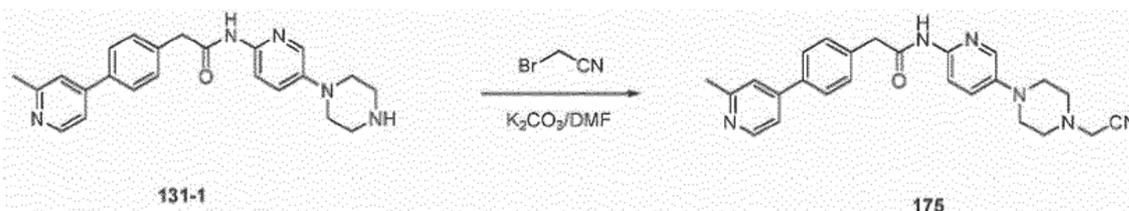


A un recipiente de reacción cargado con N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetamida **192-1** (300 mg, 0.62 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico **172-1** (127 mg, 0.93 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36 mg, 0.03 mmol) se adicionó tolueno (6 mL), etanol (2 mL) y carbonato de sodio saturado (2 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó hasta 110 °C durante 10 horas. Después la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se sometió a partición entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida **172**. MS *m/z* 498.2 (M+1). <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10.67 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.58 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.09 (b, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

15

### Ejemplo 28

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



20

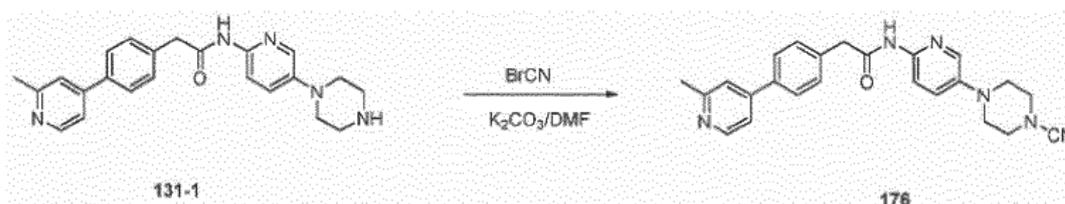
Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida **131-1** (39mg, 0.10 mmol), 2-bromoacetonitrilo (8uL, 0.12 mmol) y carbonato de potasio (28mg, 0.20mmol) en DMF (1mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil) acetamida **175**. MS *m/z* 427.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.37(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.55(s, 1H), 7.48-7.44(m, 3H), 7.36(dd, 1H), 3.74(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.17(t, 4H), 2.69(t, 4H), 2.54(s, 3H).

25

### Ejemplo 29

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

30

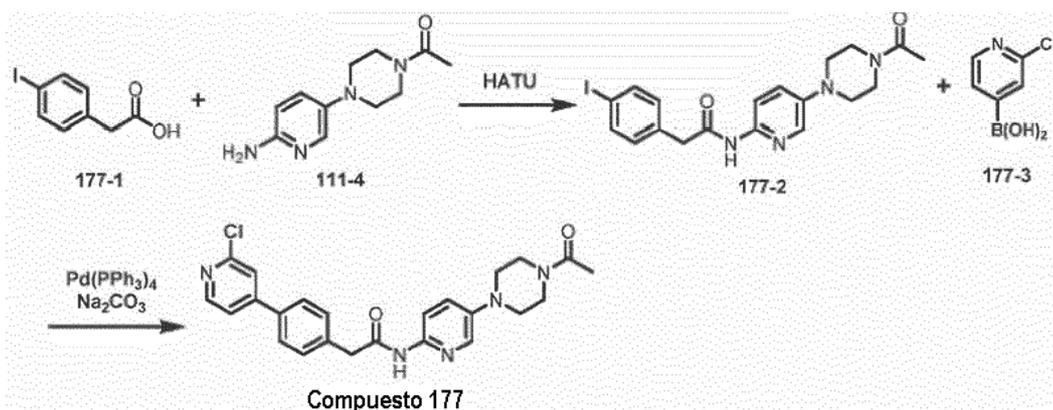


5 Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida **131-1** (39mg, 0.10 mmol), Bromuro de cianógeno (13mg, 0.12 mmol) y carbonato de potasio (28mg, 0.20mmol) en DMF (1mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **176**. MS *m/z* 413.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.39(d, 1H), 7.96(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.58(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.46(d, 2H), 7.37(dd, 1H), 3.74(s, 2H), 3.35(t, 4H), 3.18(t, 4H), 2.55(s, 3H).

### Ejemplo 30

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

10



15 Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-yodofenil)acético **177-1** (524 mg, 2.0 mmol), 1-(4-(5-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanon **111-4** (440 mg, 2.0 mmol) y 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (798 mg, 2.1 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó DIEA (1.04 mL, 6.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y luego con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-yodofenil)acetamida **177-2** como un sólido color bronce. MS *m/z* 465.2 (M + 1).

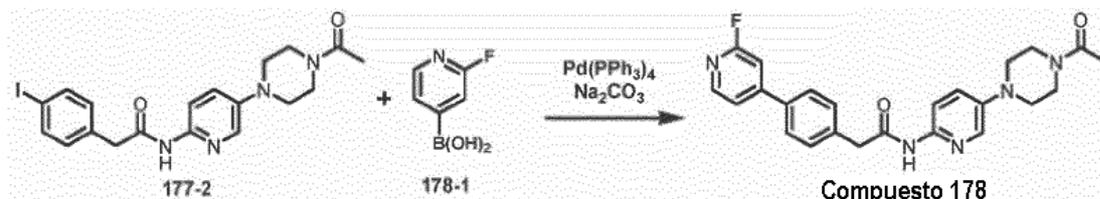
20 Etapa 2: A un tubo sellado se adicionó N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-yodofenil)acetamida **177-2** (100 mg, 0.22 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico **177-3** (52 mg, 0.33 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0.02 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1 mL), etanol (1 mL) y tolueno (3 mL). La reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se extrajo con acetato de etilo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida **177** como un sólido de color blancuzco. MS *m/z* 450.1 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.97 (s, 3H).

25

### Ejemplo 31

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

30



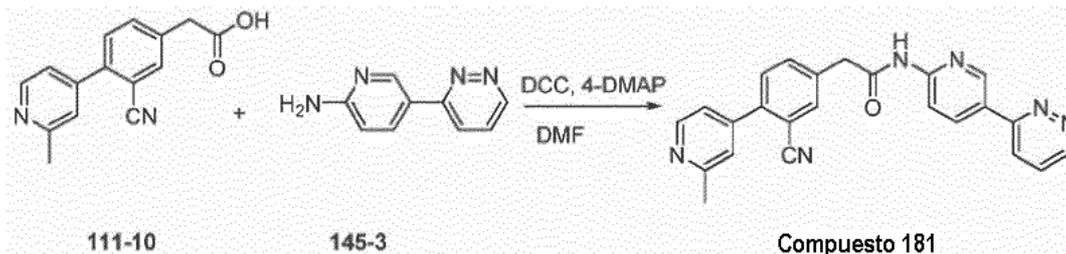
A un tubo sellado se adicionó N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-yodofenil)acetamida **177-2** (520 mg, 1.1 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico **178-1** (237 mg, 1.6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (65 mg, 0.055 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (5 mL), etanol (5 mL) y tolueno (15 mL). La reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se extrajo con acetato de etilo. El producto crudo se purificó

por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida **178** como un sólido de color blancuzco. MS  $m/z$  434.2 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.58 (s, 1H), 8.30 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 8.04 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 7.94 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz), 3.76 (s, 2H), 3.59 (b, 4H), 3.16 (t, 2H,  $J = 2.8$  Hz), 3.09 (t, 2H,  $J = 2.8$  Hz), 2.04 (s, 3H).

5

### Ejemplo 32

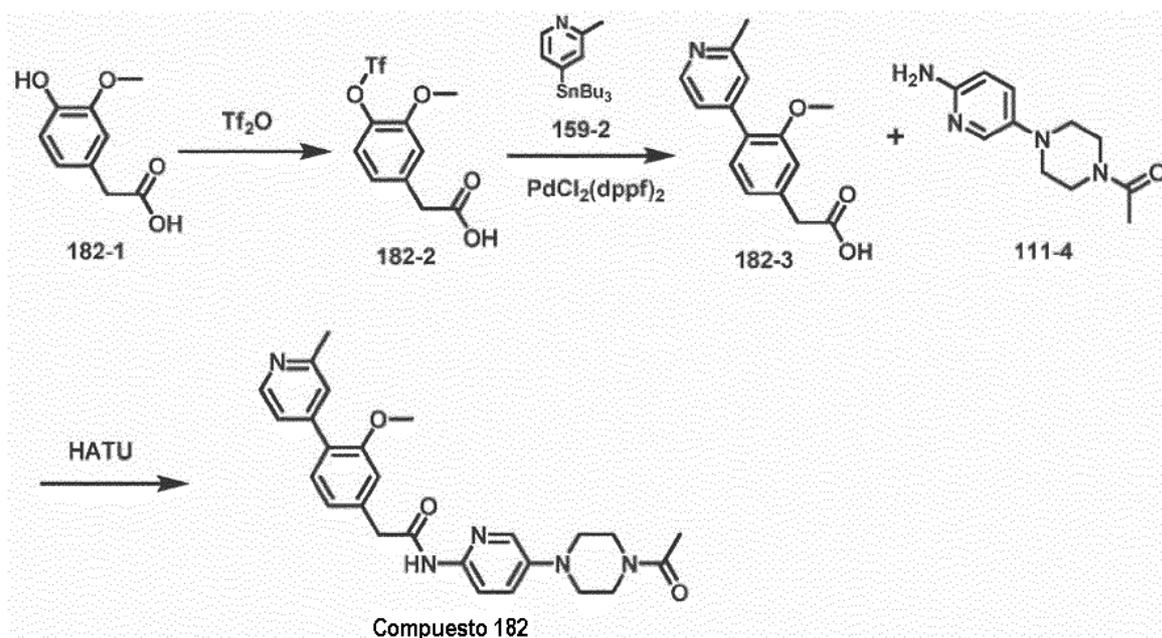
2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (181)



- 10 Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **111-10** (50 mg, 0.2 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina **145-3** (34 mg, 0.2 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (50 mg, 0.24 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0.04 mmol) en DMF (0.9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El producto crudo se filtró para eliminar lo insoluble y el filtrado se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida **181** como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  407.2 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.13 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).
- 15

### Ejemplo 33

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



20

Etapa 1: A la solución de ácido 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acético **182-1** (364 mg, 2 mmol) y TEA (404 mg, 4 mmol) en DCM (40 mL) se agregó anhídrido trifílico (564 mg, 2 mmol) lentamente a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente después de la adición y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió entonces a partición entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre

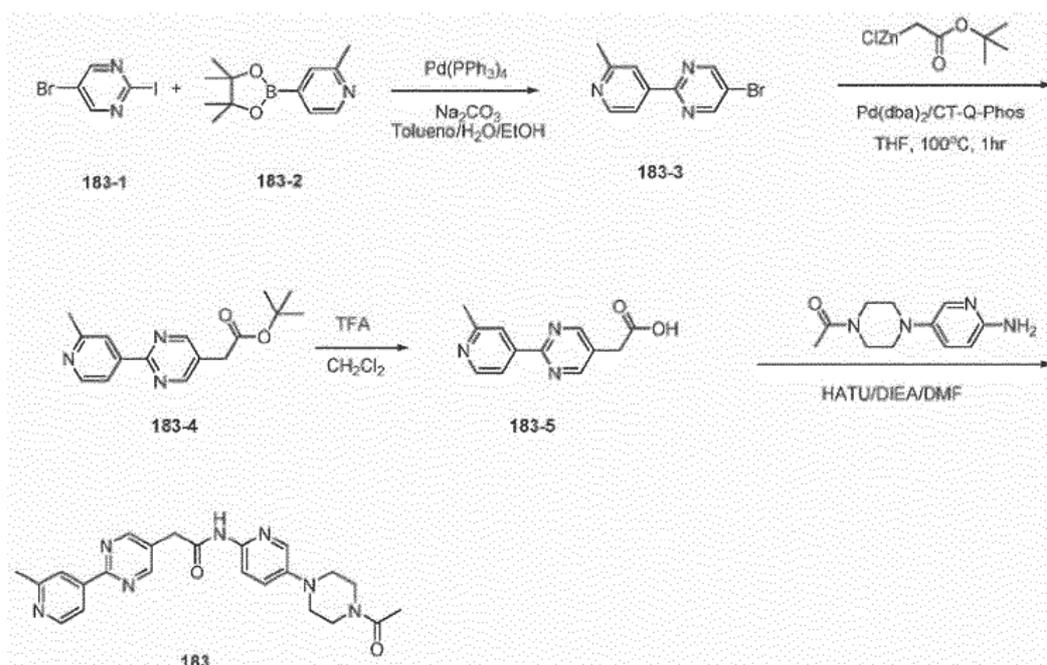
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar el ácido 2-(3-metoxi-4-(trifluorometilsulfonyloxi)fenil)acético **182-2** (590 mg, 95%).

5 Etapa 2: A una mezcla de ácido 2-(3-metoxi-4-(trifluorometilsulfonyloxi)fenil)acético **182-2** (590 mg, 1.9 mmol) y 2-metil-4-(tributylestanil)piridina (730 mg, 1.9 mmol) en DMF (2.0 mL) se agregó [1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio(II) (33 mg, 0.04 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa para dar el ácido 2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **182-3**. MS *m/z* 258.1 (M + 1).

10 Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **182-3** (26 mg, 0.1 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-4** (22 mg, 0.1 mmol) y HATU (38 mg, 0.1 mmol) en DMF (0.6 mL) se adicionó DIEA (52 uL, 0.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **182**. MS *m/z* 460.2 (M + 1). <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.52 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.43-7.30 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (b, 2H), 3.57 (b, 2H), 3.14 (b, 2H), 3.07 (b, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

### 15 Ejemplo 34

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



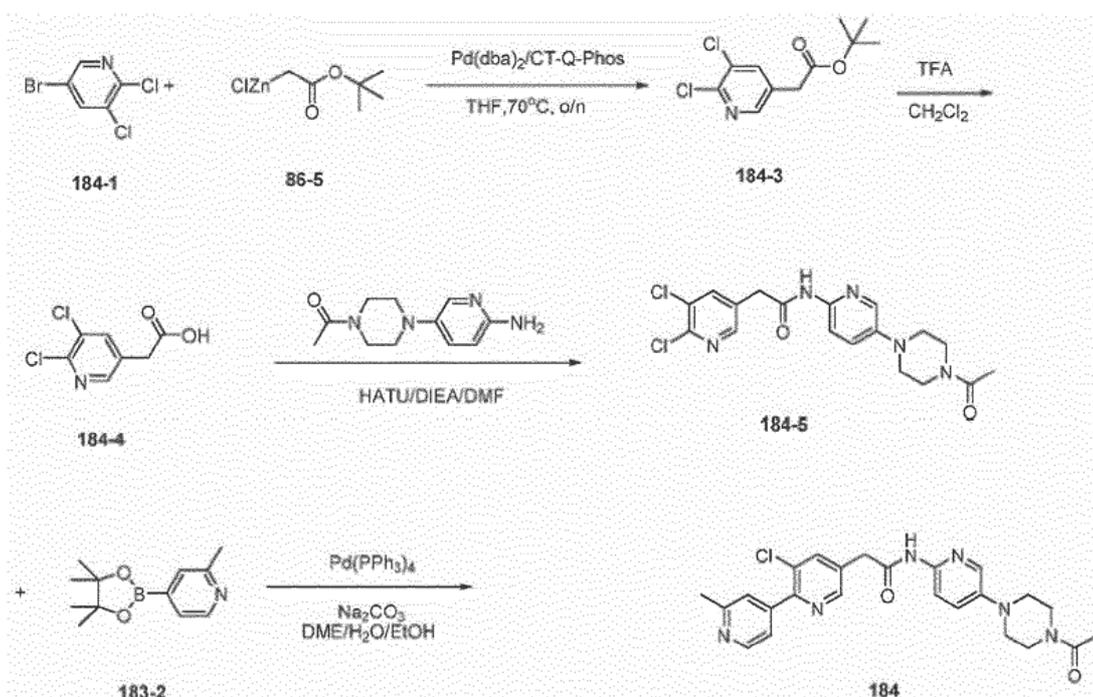
20 Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-iodopirimidina **183-1** (114 mg, 0.4 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina **183-2** (88 mg, 0.4 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0.02 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170 mg, 1.6 mmol), tolueno (0.4 mL), H<sub>2</sub>O (0.4 mL) y etanol (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar 5-bromo-2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidina **183-3**. MS *m/z* 250.0 (M + 1).

30 Etapa 2: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidina **183-3** (50 mg, 0.20 mmol), cloruro de (2-*tert*-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M en éter (0.60 mL, 0.30 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (6 mg, 0.01 mmol), Q-phos (14 mg, 0.02 mmol) y THF (1.5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 25% en hexano para dar 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetato de *tert*-butilo **183-4**. MS *m/z* 286.2 (M + 1).

5 Etapa 3: Una mezcla de 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetato de *tert*-butilo **183-4** (35 mg, 0.12 mmol) y TFA (0.5 mL) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se evaporaron hasta sequedad bajo alto vacío. El producto crudo, ácido 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acético **183-5**, se disolvió en DMF (2 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (35mg, 0.16mmol) y DIEA (107uL, 0.61 mmol) se  
 10 adicionaron a la solución antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (70mg, 0.18mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetamida **183**. MS *m/z* 433.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.47(s, 2H), 8.50(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 3.83(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.64(t, 2H), 3.15(t, 2H), 3.09(t, 2H), 2.58(s, 3H), 2.09(s, 3H).

### Ejemplo 35

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



15 Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2,3-dicloropiridina **184-1** (113 mg, 0.50 mmol), cloruro de (2- *tert*-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M **86-5** en éter (1.2 mL, 0.60 mmol), Pd(*dba*)<sub>2</sub> (14 mg, 0.025 mmol), Q-phos (36 mg, 0.05 mmol) y THF (1.5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 70 °C durante  
 20 la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetato de *tert*-butilo **184-3**. MS *m/z* 262.1 (M + 1).

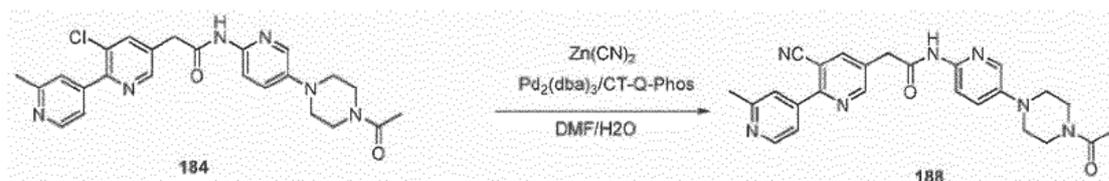
25 Etapa 2: Una mezcla de 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetato de *tert*-butilo **184-3** (130 mg, 0.49 mmol) y TFA (0.5 mL) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se evaporaron hasta sequedad bajo alto vacío. El producto crudo, ácido 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acético **184-4**, se disolvió en DMF (3 mL). Se adicionaron a la solución 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (128 mg, 0.58mmol) y DIEA (435uL, 2.5 mmol) antes del O-(7- azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (277 mg, 0.73mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por  
 30 cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(5,6- dicloropiridin-3-il)acetamida **184-5**. MS *m/z* 408.1 (M + 1).

35 Etapa 3: A un tubo sellado se agregaron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-1-il)-2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida **184-5** (65 mg, 0.16 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina **183-2** (42 mg, 0.19 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9 mg, 0.08 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (84 mg, 0.79 mmol), DME (0.5 mL), H<sub>2</sub>O (0.5 mL) y etanol (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se retiraron por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-

(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetamida **184**. MS  $m/z$  465.2 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (MeOD)  $\delta$  8.52(d, 2H), 8.46(d, 1H), 7.98-7.95(m, 2H), 7.87(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.49-7.46(m, 1Hz), 7.36(dd, 1H), 3.81(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.62(t, 2H), 3.13(t, 2H), 3.08(t, 2H), 2.56(s, 3H), 2.08(s, 3H).

### Ejemplo 36

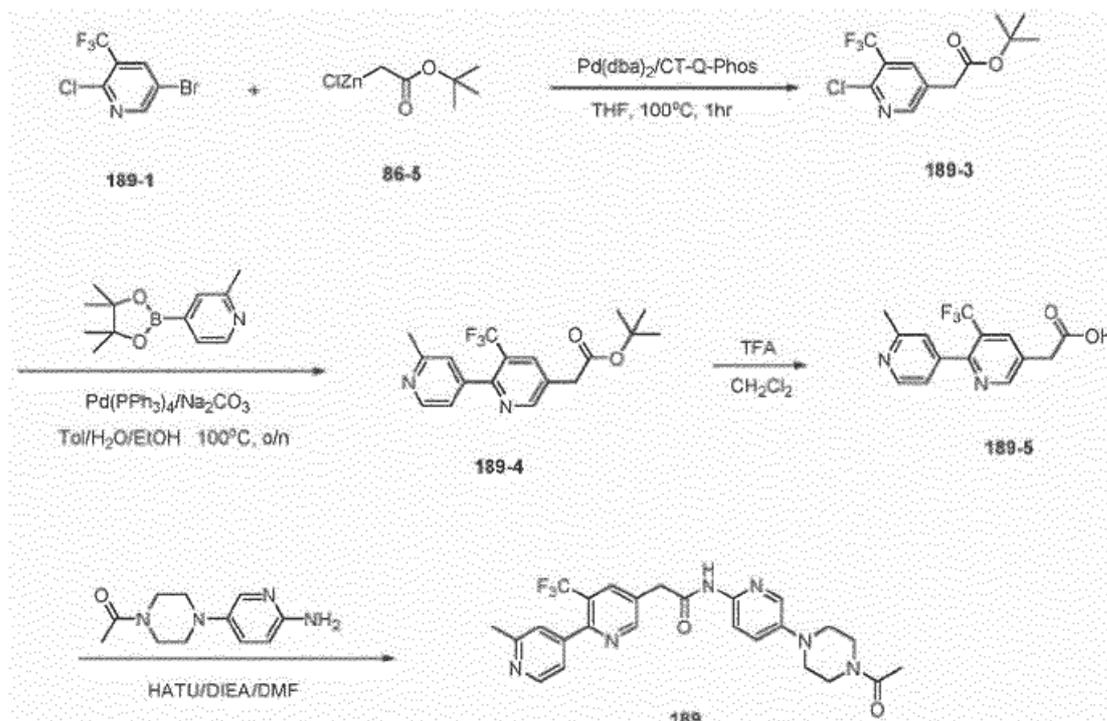
5 N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (**188**)



Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **184** (46 mg, 0.10 mmol), cianuro de zinc (14 mg, 0.12 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (9 mg, 0.010 mmol), Q-phos (9mg, 0.022 mmol) y 1 ml de DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (99/1, v/v). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 130 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **188**. MS  $m/z$  456.2 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (MeOD)  $\delta$  8.85(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.28(d, 1H), 7.98(s, 1Hz), 7.88(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73-7.70(m, 1Hz), 7.39(dd, 1H), 3.89(s, 2H), 3.69(t, 2H), 3.65(t, 2H), 3.16(t, 2H), 3.11(t, 2H), 2.61(s, 3H), 2.09(s, 3H).

### Ejemplo 37

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



Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina **189-1** (170 mg, 0.65 mmol), cloruro de (2-tert-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M **86-5** en éter (1.57 mL, 0.78 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (19 mg, 0.03 mmol), Qphos (46 mg, 0.06 mmol) y THF (3mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100 °C

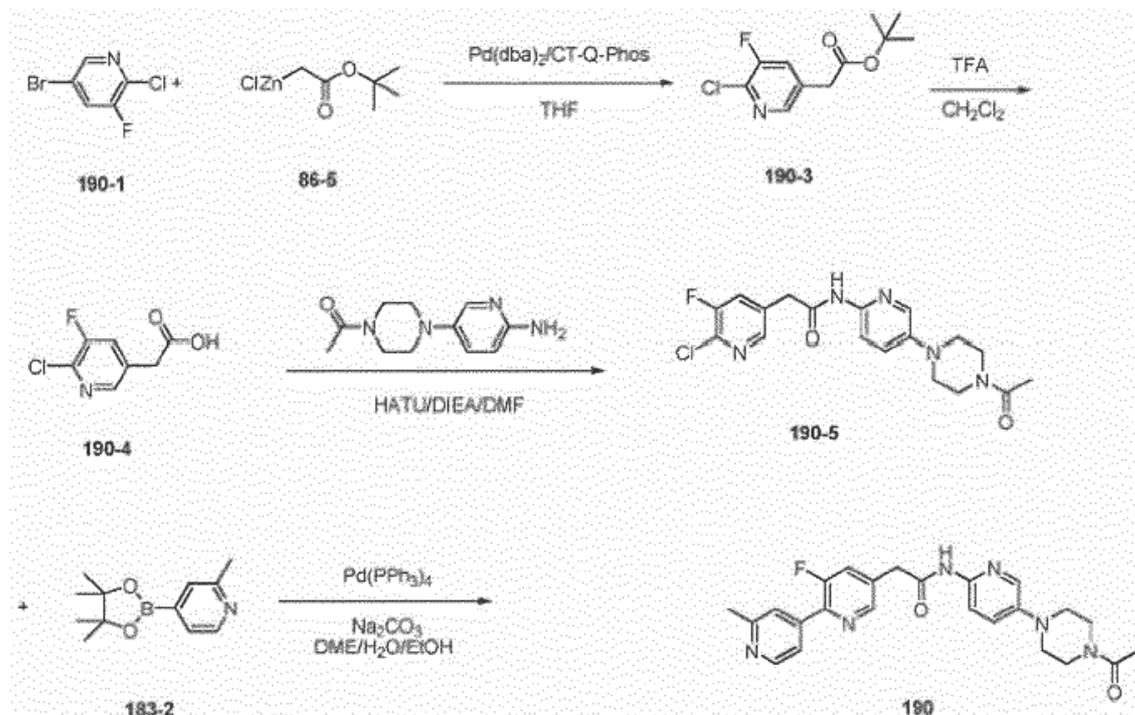
durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar 2-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetato de *tert*-butilol **189-3**. MS *m/z* 296.1 (M + 1).

Etapa 2: A un tubo sellado se agregaron 2-(6-cloro-5-(trifluorometil) piridin-3-il)acetato de *tert*-butilo **189-3** (318mg, 1.08 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (283 mg, 1.29 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (62 mg, 0.05 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (342 mg, 3.22 mmol), Tolueno (3 mL), H<sub>2</sub>O (3 mL) y etanol (0.75 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para dar 2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de *tert*-butilo **189-4**. MS *m/z* 35.2 (M + 1).

Etapa 3: Una mezcla de 2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de *tert*-butilo **189-4** (230 mg, 0.65 mmol) y TFA (1 mL) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los solventes se evaporaron hasta sequedad bajo alto vacío. El producto crudo, ácido 2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acético **189-5**, se disolvió en DMF (4 mL). Se adicionaron a la solución 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (173 mg, 0.78mmol) y DIEA (910uL, 5.22 mmol) antes del 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (372 mg, 0.98mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **189**. MS *m/z* 499.2 (M + 1): <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.78(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.26(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.31 (d, 1H), 3.92(s, 2H), 3.69(t, 2H), 3.65(t, 2H), 3.16(t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.57(s, 3H), 2.09(s, 3H).

### Ejemplo 38

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



Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina **190-1** (210mg, 1.0 mmol), cloruro de (2-*tert*-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M **86-5** en éter (2.4 mL, 1.2 mmol). Pd(dba)<sub>2</sub> (29 mg, 0.005 mmol). Q-phos (71 mg, 0.10 mmol) y THF (3 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con

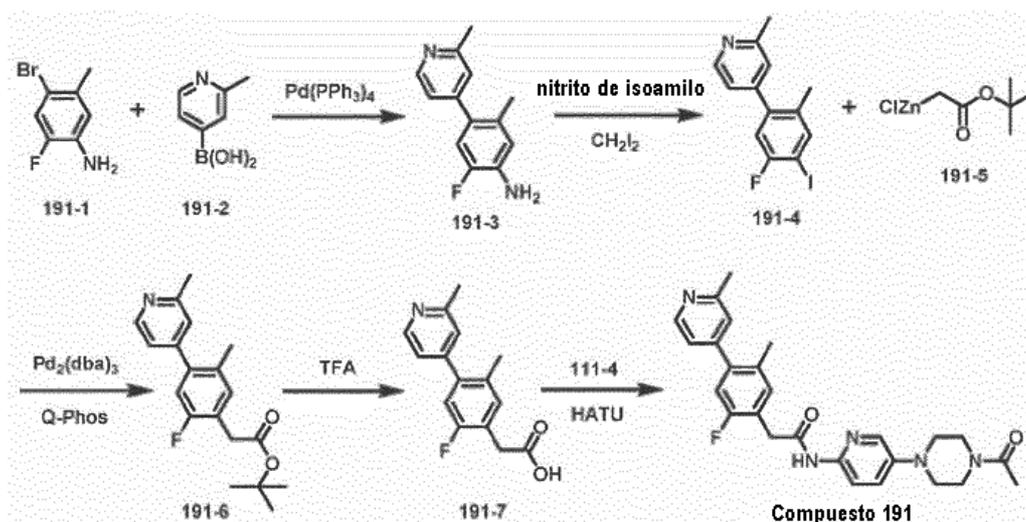
acetato de etilo al 20% en hexano para dar 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de *tert*-butilo **190-3**. MS  $m/z$  246.1 (M + 1).

5 Etapa 2: Una mezcla de 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de *tert*-butilo **190-3** (123mg, 0.50 mmol) y TFA (0.5 mL) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se evaporaron hasta sequedad bajo alto vacío. El producto crudo, ácido 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acético **190-4**, se disolvió en DMF (3 mL). Se  
 10 adicionaron a la solución 1-(4-(6-aminopiridin-3-yl)piperazin-1-il)etanona (110 mg, 0.50mmol) y DIEA (500uL, 2.87 mmol) antes del O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (285 mg, 0.75mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetamida **190-5**. MS  $m/z$  392.2 (M + 1).

15 Etapa 3: A un tubo sellado se agregaron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetamida **190-5** (59 mg, 0.15 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-13,2-dioxaborolan-2-il)piridina **183-2** (49 mg, 0.23 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9 mg, 0.08 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79 mg, 0.75 mmol), Tolueno (0.8 mL), H<sub>2</sub>O (0.8 mL) y etanol (0.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los  
 20 solventes se retiraron por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **190**. MS  $m/z$  449.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (Me-OD) δ 8.48-8.46(m, 2H), 7.96(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.75-7.69(m, 2Hz), 7.36(dd, 1H), 3.84(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.62(t, 2H), 3.13(t, 2H), 3.08(t, 2H), 2.56(s, 3H), 2.08(s, 3H).

### Ejemplo 39

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



25 Etapa 1: A un matraz de fondo redondo cargado con 4-bromo-2-fluoro-5-metilánilina **191-1** (2.04 g, 10 mmol), ácido 2- metilpiridin-4-ilborónico **191-2** (1.37 g, 10 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.4 g, 0.35 mmol) se adicionó tolueno (30 mL), etanol (10 mL) y carbonato de sodio saturado (10 mL). El matraz se purgó con nitrógeno y la reacción se calentó hasta reflujo durante 10 horas. Después de que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se sometió a  
 30 partición entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexano para dar 2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)anilina **191-3**. MS  $m/z$  217.1 (M+1).

35 Etapa 2: A la solución de 2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)anilina **191-3** (1.02 g, 4.7 mmol) en CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (16 mL) se adicionó nitrito de isoamilo (6 mL) lentamente a -10°C. Después de 20 minutos, la reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. El solvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, salmuera y se llevó hasta sequedad por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para dar 4-(5-fluoro-4-yodo-2-metilfenil)-2-metilpiridina **191-4**. MS  $m/z$  328.10 (M+1).

Etapa 3: A un tubo sellado cargado con 4-(5-fluoro-4-yodo-2-metilfenil)-2-metilpiridina **191-4** (200 mg, 0.6 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 mg, 0.03 mmol), y Q-Phos (21 mg, 0.03 mmol) se adicionó THF anhidro (2.5 mL). El recipiente de

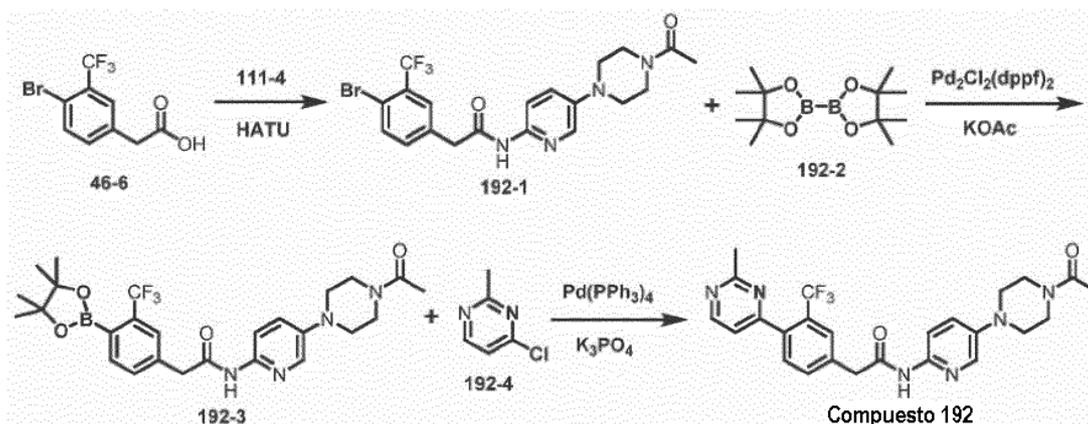
reacción se purgó con nitrógeno y se adicionó subsecuentemente cloruro de (2-tert-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (0.5 M en éter. 1.34 mL, 0.67 mmol). La reacción se calentó hasta 70 °C durante 12 horas. El solvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con 50% acetato de etilo en hexano para dar 2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de tert-butilo **191-5**. MS  $m/z$  316.10 (M+1).

Etapa 4: A la solución de 2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de *tert*-butilo **191-5** (80 mg, 0.37 mmol) en DCM (2 mL) se adicionó TFA (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente y TFA se eliminaron por evaporación rotatoria para dar el ácido 2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **191-6**. El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: A una mezcla de ácido 2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético **191-6** (35 mg, 0.13 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-4** (30 mg, 0.13 mmol) y HATU (50 mg, 0.13 mmol) en DMF (1.0 mL) se adicionó DIEA (67  $\mu$ L, 0.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida **191**. MS  $m/z$  462.2 (M + 1).  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.51 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.43(m, 1H), 7.32(d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.07(b, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

#### Ejemplo 40

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



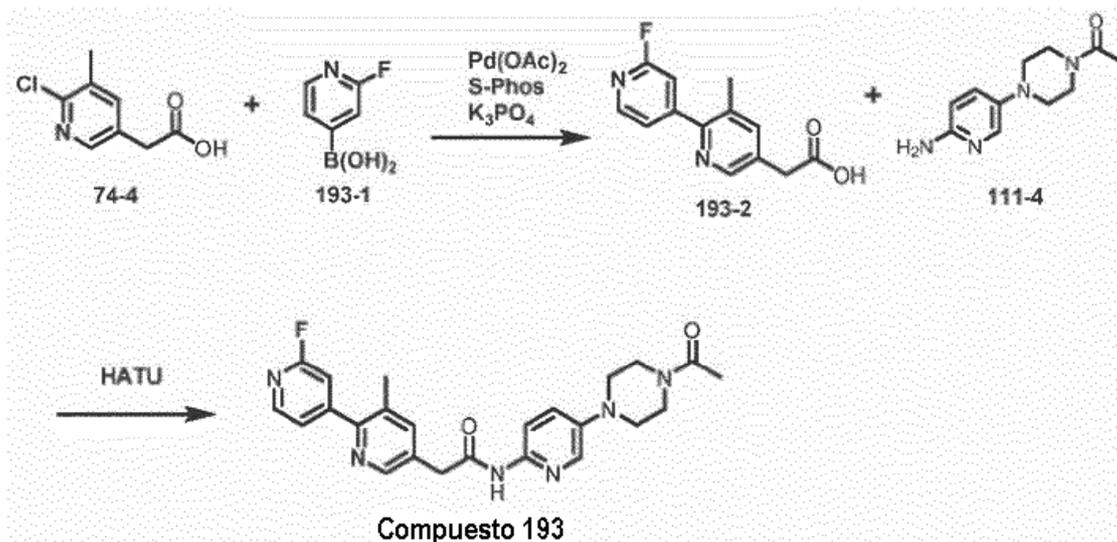
Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acético **46-6** (564 mg, 2.0 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-4** (440 mg, 2.0 mmol) y HATU (798 mg, 2.1 mmol) en DMF (6 mL) se adicionó DIEA (1.04 mL, 6.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en sílica gel para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetamida **192-1** (920 mg, 95%). MS  $m/z$  485.1 (M + 1).

Etapa 2: Una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetamida **192-1** (0.48 g, 1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) **192-2** (0.51 g, 2 mmol), KOAc (0.29 g, 3 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (82 mg, 0.1 mmol) en DMSO (5 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía instantánea en sílica gel para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida **192-3**. MS  $m/z$  533.2 (M + 1).

Etapa 3: Una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida **192-3** (53 mg, 0.1 mmol), 4-cloro-2-metilpirimidina **192-4** (18 mg, 0.14 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (11 mg, 0.01 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (42 mg, 0.2 mmol) en dioxano (1.0 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. La sal se eliminó por filtración y el filtrado se llevó hasta sequedad por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida **192**. MS  $m/z$  499.2 (M + 1).  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.58 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.66 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.07(b, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

**Ejemplo 41**

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

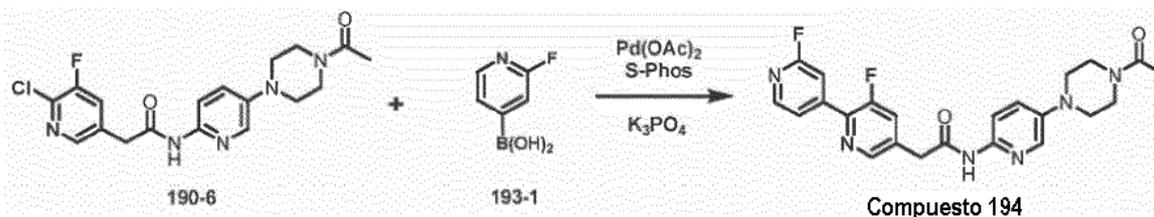


5 Etapa 1: A un vial de reacción se adicionó ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético **74-4** (185 mg, mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico **193-1** (220mg, 1.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (12 mg, 0.05 mmol), S-Phos (41 mg, 0.1 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (636 mg, 3 mmol) en 1 mL de 2-butanol. La reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó en DMSO. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC en fase reversa para dar el ácido 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético **193-2** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 247.2 (M + 1).

10 Etapa 2: A un vial de reacción se adicionó ácido 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético **193-2** (60 mg, 0.17 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanonona **111-4** (50 mg, 0.22 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (115 mg, 0.3 mmol) y DIEA (104 µL, 0.58 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DMSO y después se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **193** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 449.2 (M+ 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.58 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9.2 Hz, J<sub>2</sub> = 3.2 Hz), 7.30 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.50 (b, 4H), 3.09 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.02 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

**Ejemplo 42**

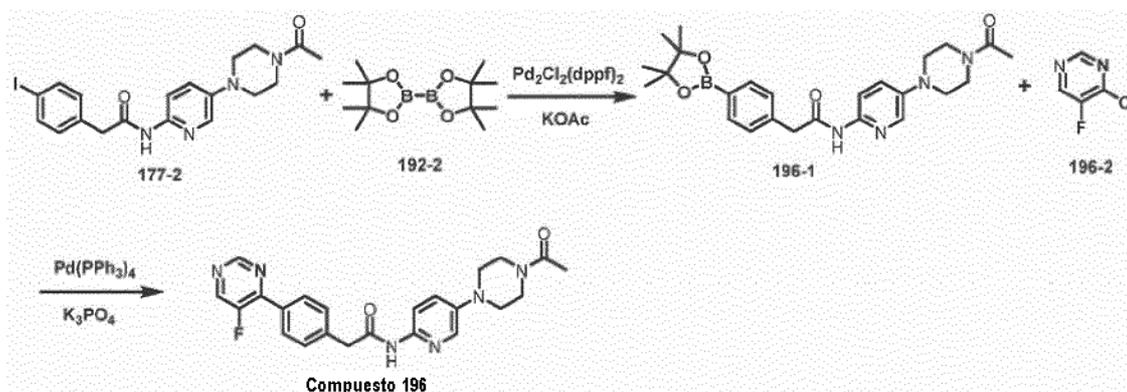
N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-il)acetamida (194)



25 A un vial de reacción se adicionó N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetamida **190-6** (66 mg, 0.17 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico **193-1** (35mg, 0.25 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.009 mmol), S-Phos (7 mg, 4.017 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (108 mg, 0.51 mmol) en 2-butanol (0.3 mL). La reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó en DMSO. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **194**. MS *m/z* 453.1 (M + 1).

**Ejemplo 43**

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

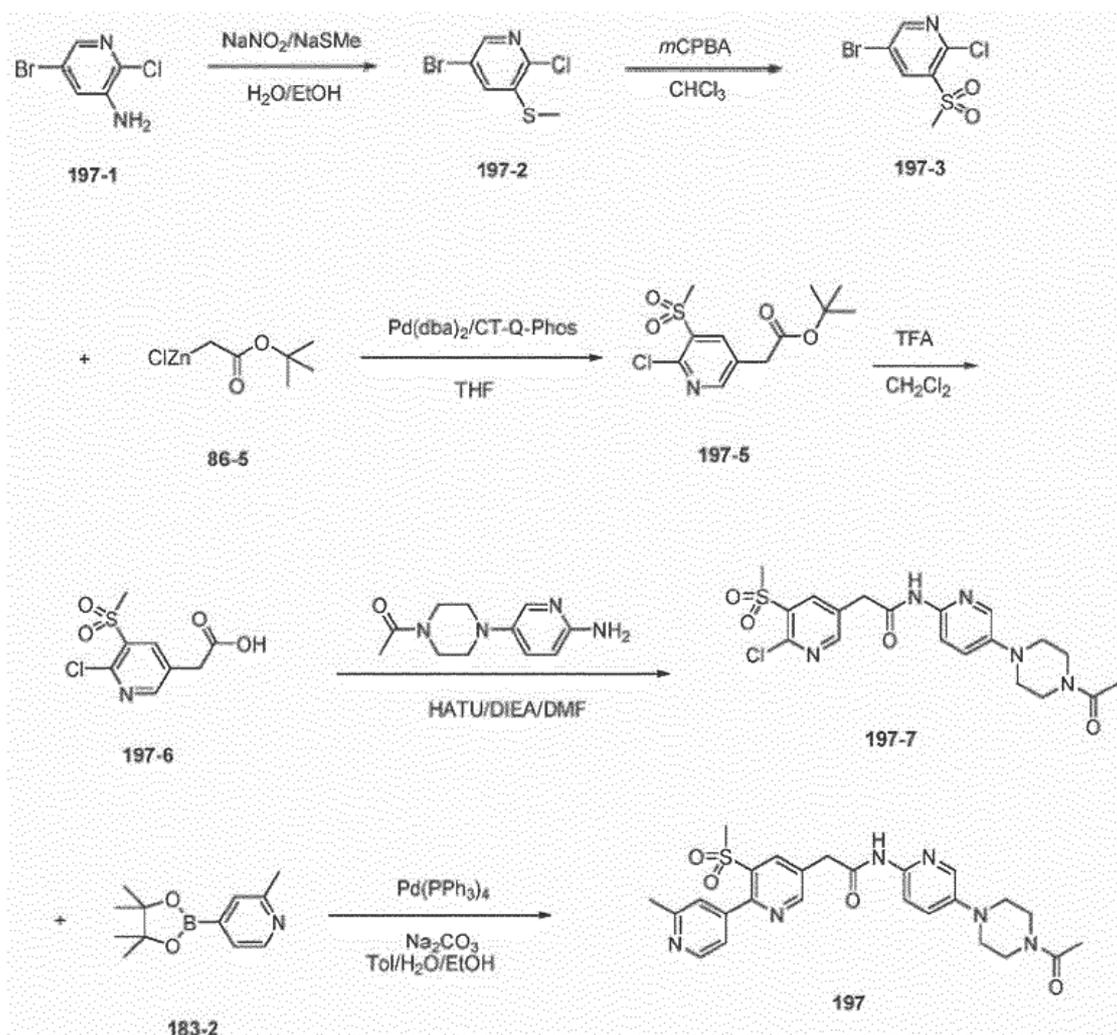


- 5 Etapa 1: Una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-yodofenil)acetamida **177-2** (398 mg, 0.86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) **192-2** (384 mg, 1.5 mmol), KOAc (270 mg, 2.7 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mg, 0.086 mmol) en DMSO (5 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía instantánea en sílica gel para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida **196-1**. MS *m/z* 465.2 (M + 1).

- 15 Etapa 2: Una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida **196-1** (30 mg, 0.065 mmol), 4-cloro-5-fluoropirimidina **196-2** (28 mg, 0.21 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0.01 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (90 mg, 0.424 mmol) en dioxano (0.6 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 110 °C durante 2 horas. La sal se separó por filtración y el filtrado se llevó hasta sequedad por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-fluoropirimidin-4-il)fenil) acetamida **196**. MS *m/z* 435.10 (M + 1). <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.54 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.97 (s, 3H).

**20 Ejemplo 44**

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



Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-3-(metilsulfonyl)piridina **197-3** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de la literatura a partir de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina **197-1**.

5 Etapa 2: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-cloro-3-(metilsulfonyl)piridina **197-3** (60mg, 0.22 mmol), cloruro de (2-*tert*-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M **86-5** en éter (0.54 mL, 0.27 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6.4 mg, 0.001 mmol), Qphos (16 mg, 0.02 mmol) y THF (1 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar 2-(6-cloro-5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)acetato de *tert*-butilo **197-5**. MS  $m/z$  306.1 (M + 1).

15 Etapa 3: Una mezcla de 2-(6-cloro-5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)acetato de *tert*-butilo **197-5** (40mg, 0.13 mmol) y TFA (0.5 mL) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se evaporaron hasta sequedad bajo alto vacío. El producto crudo, ácido 2-(6-cloro-5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)acético **197-6**, se disolvió en DMF (2 mL). Se adicionaron a la solución 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (35 mg, 0.16mmol) y DIEA (114uL, 0.65 mmol) antes del O-(7-azabenzotriazol-1-il)-,N,N,N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (75 mg, 0.20mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con MeOH al 5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar N-(5-(4-(6-(2-(6-cloro-5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)acetamido)pyridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonyl)piridin-5-il)acetamido)pyridin-2-il)piperazin-1-il)acetamida **197-7**. MS  $m/z$  452.1 (M + 1).

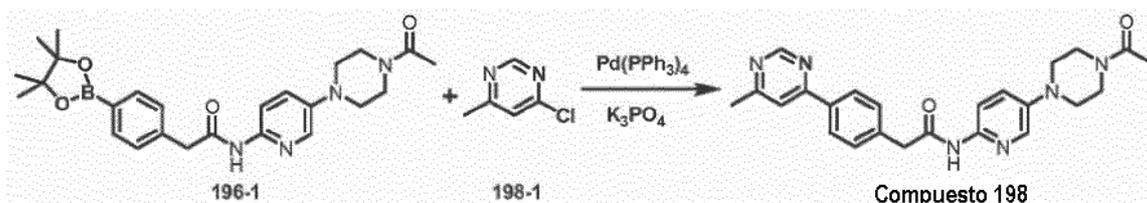
20 Etapa 4: A un tubo sellado se agregaron N-(5-(4-(6-(2-(6-cloro-5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)acetamido)pyridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonyl)piridin-5-il)acetamido)pyridin-2-il)piperazin-1-il)acetamida **197-7** (30 mg, 0.07 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboroian-2-il)piridina **183-2** (22 mg, 0.10 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4 mg, 0.003 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (22 mg, 0.20 mmol), Tolueno (0.4 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.4mL) y etanol (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se retiraron por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-(6-(2-(6-cloro-5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)acetamido)pyridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonyl)piridin-5-il)acetamido)pyridin-2-il)piperazin-1-il)acetamida **197**.

25

MS  $m/z$  509.2 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (MeOD)  $\delta$  8.81(d, 1H), 8.52(d, 1H), 8.49(d, 1H), 7.97(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.37(dd, 1H), 3.95(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.63(t, 2H), 3.15(t, 2H), 3.09(t, 2H), 2.92(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.09(s, 3H).

#### Ejemplo 45

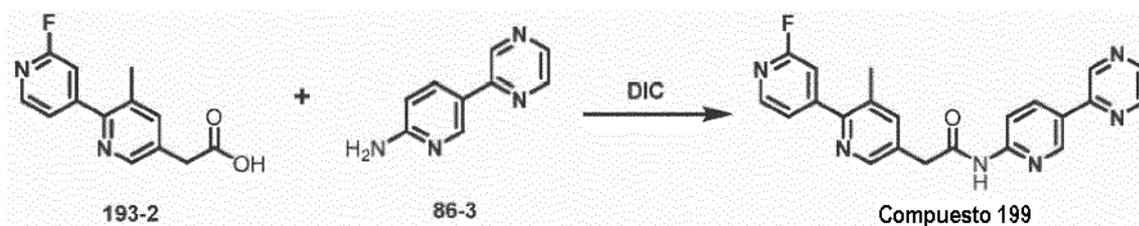
- 5 N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (198)



- 10 Una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida **196-1** (20 mg, 0.04 mmol), 4-cloro-6-metilpirimidina **198-1**, (8 mg, 0.06 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mg, 0.002 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (25 mg, 0.12 mmol) en dioxano (0.6 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 110 °C durante 2 horas. La sal se eliminó por filtración y el filtrado se llevó hasta sequedad por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil) acetamida **198**. MS  $m/z$  431.2a ( $M + 1$ ).  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMS4-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.59 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (b, 2H), 3.15 (b, 2H), 3.08 (b, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).

#### Ejemplo 46

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

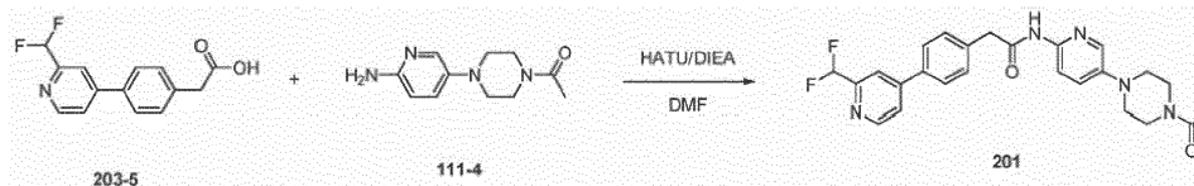


- 20 A una mezcla de ácido 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético **193-2** (50 mg, 0.2 mmol) y 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina **86-3** (36 mg, 0.2 mmol) en DCM (1 mL) se adicionó N,N'-Diisopropilcarbodiimida (46  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en DMSO y luego se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **199** como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  401.2 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.07 (s, 1H), 9.25 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 9.05 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.28 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 8.16 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

#### Ejemplo 47

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

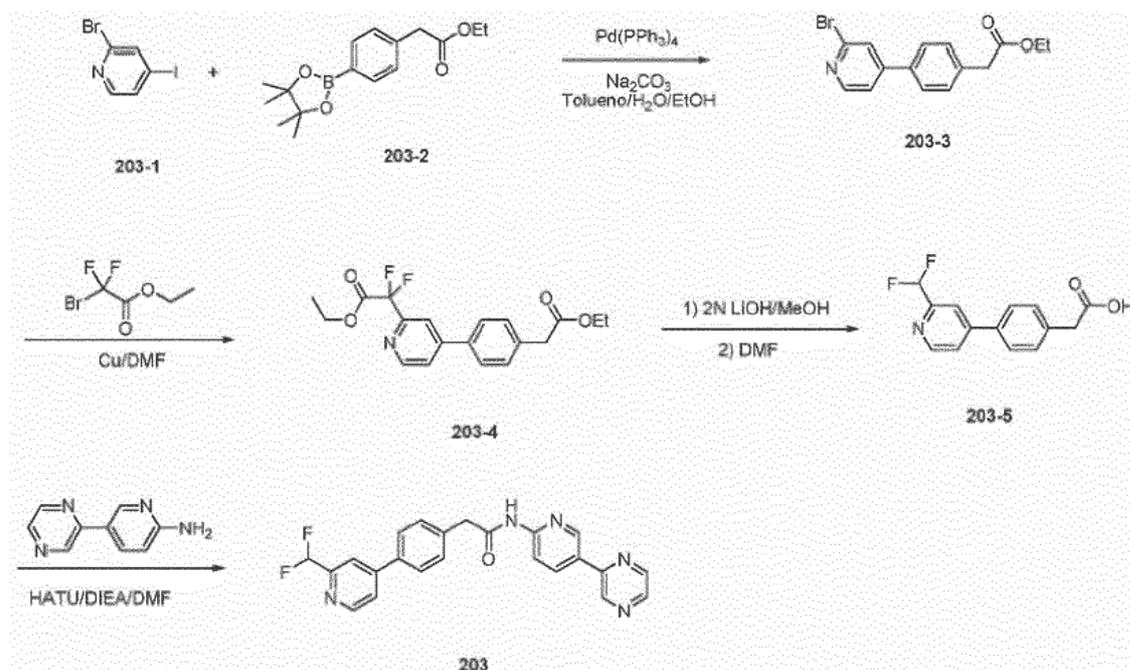
30



5 Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acético **203-5** (30mg, 0.11 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona **111-4** (28mg, 0.13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (99  $\mu$ L, 0.57 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (65mg, 0.17mmol) en DMF (2mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2 N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acetamida **201**. MS  $m/z$  418.2 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (MeOD)  $\delta$  8.61(d, 1H), 8.25(d, 1), 7.91 (d, 1H), 7.80-7.72(m, 4H), 7.49(d, 2H), 6.79(d, 1H), 6.73(t, 1H), 3.70(s, 2H), 3.66-3.58(m, 4H), 3.52-3.47(m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.09(s, 3H).

## 10 Ejemplo 48

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



15 Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 2-bromo-4-yodopiridina **203-1** (568 mg, 2.0 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo **203-2** (580 mg, 2.0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0.1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (636mg, 6.0 mmol), tolueno (4 mL), H<sub>2</sub>O (4 mL) y etanol (1 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 80 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexano para dar 2-(4-(2-bromopiridin-4-il)fenil)acetato de etilo **203-3**. MS  $m/z$  320.1 (M + 1).

20 Etapa 2: A un tubo sellado se agregaron 2-(4-(2-bromopiridin-4-il)fenil)acetato de etilo **203-3** (440 mg, 1.37 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.7 mL, 13.7 mmol), Cu (1.3 g, 20.6 mmol) y DMF (5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de Celita y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar 2-(4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)fenil)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo **203-4**. MS  $m/z$  364.2 (M + 1).

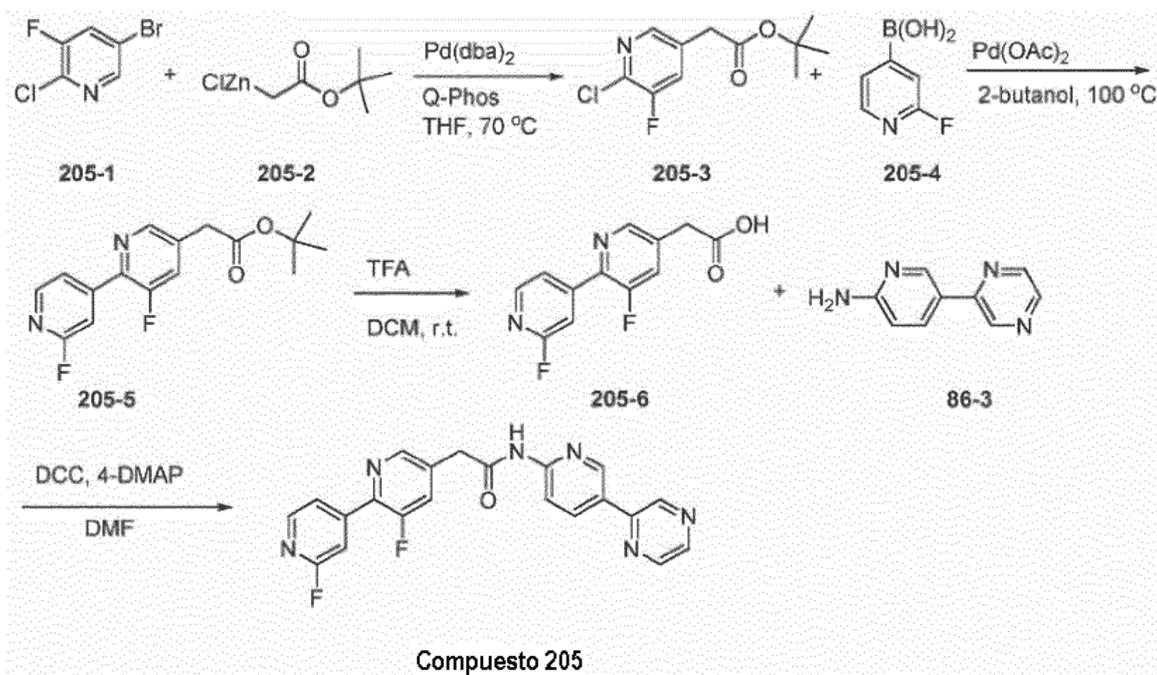
25

Etapa 3: 2-(4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)fenil)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo **203-4** (476 mg, 1.3 mmol) se disolvió en 5 mL de MeOH y 2 mL de LiOH 2N. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se redisolvió en 5 ml de DMF y 1.5 ml de HCl concentrado. La solución se agitó a 130 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se vertió en 5 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el ácido 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil) acético **203-5**. MS *m/z* 254.1 (M + 1).

Etapa 4: Una mezcla de ácido 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acético **203-5** (70mg, 0.27 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (55 mg, 0.32 mmol), N,N-diisopropiletilamina (139 µL, 0.80 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (152mg, 0.40mmol) en DMF (2mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **203**. MS *m/z* 418.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.99(d, 1H), 8.90(dd, 1H), 8.70(d, 1H), 8.63(dd, 1H), 8.53(d, 1H), 8.40-8.33(m, 2H), 8.30(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.70-7.68(m, 2H), 7.62-7.60(m, 1H), 7.50-7.49(m, 2H), 6.70(t, 1H), 3.87(s, 2H).

### 15 Ejemplo 49

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



Etapa 1: En un tubo sellado, una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina **205-1** (631 mg, 3 mmol), cloruro de (2-tertbutoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M **205-2** en éter (6.6 mL, 3.3 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (87 mg, 0.15 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno (Q-phos, 107 mg, 0.15 mmol), y THF (12 mL) bajo atmósfera de argón se agitó a 70 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para dar 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de tert-butilo **205-3** como un aceite de color marrón. MS *m/z* 246.1 (M + 1).

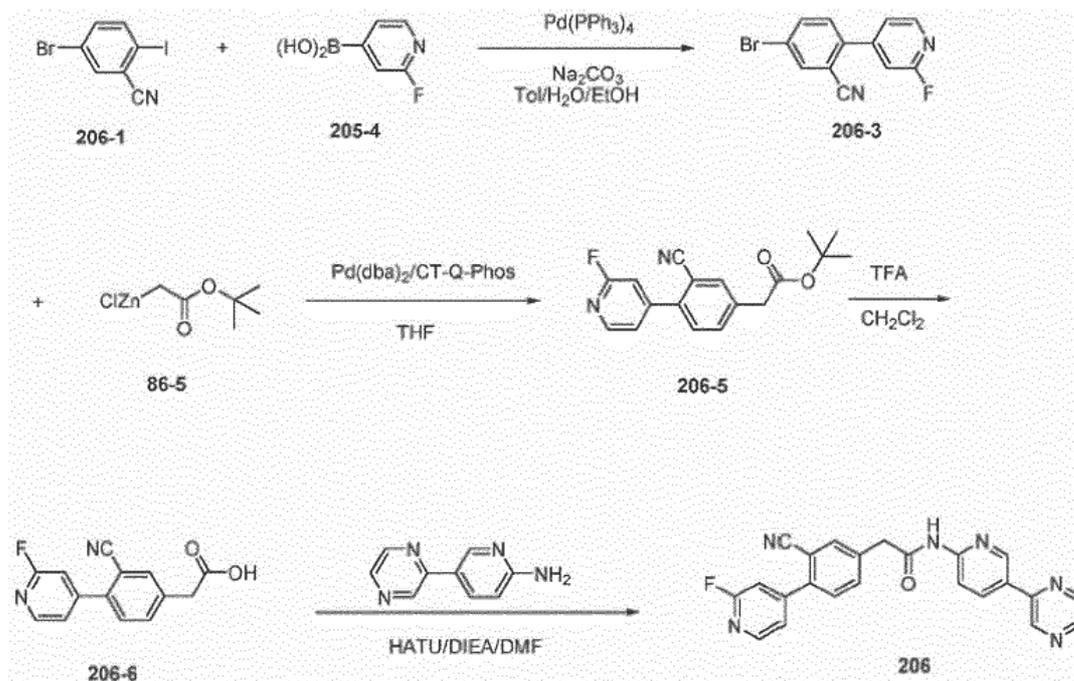
Etapa 2: A un matraz que contenía 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de tert-butilo **205-3** (370 mg, 1.5 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico **205-4** (318 mg, 2.25 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (17 mg, 0.075 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (62 mg, 0.15 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (800 mg, 9 mmol) bajo argón se adicionó 2-butanol (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 20% en diclorometano para dar 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de tertbutilo **205-5** como un aceite de color amarillo. MS *m/z* 307.1 (M + 1).

Etapa 3: Una mezcla de 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de *tert*-butilo **205-5** (248 mg, 0.81 mmol) y TFA (0.8 mL) en DCM (0.8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Las soluciones se ajustaron a pH de aproximadamente 12 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajeron con diclorometano. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 por solución acuosa de HCl 1N y se agitó durante 15 minutos. Los solventes se evaporaron y el sólido restante se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo y se filtró para eliminar lo insoluble. El filtrado se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria para dar el ácido 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético **205-6**, el cual fue utilizado directamente para la siguiente etapa. MS *m/z* 251.1 (M + 1).

Etapa 4: Una mezcla de ácido 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético **205-6** (50 mg, 0.2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina **86-3** (34 mg, 0.2 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (50 mg, 0.24 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0.04 mmol) en DMF (0.9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, el producto crudo se filtró y el filtrado se sometió directamente por HPLC en fase reversa para dar 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **205** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 405.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.16 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.01 (s, 2H).

### 15 Ejemplo 50

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



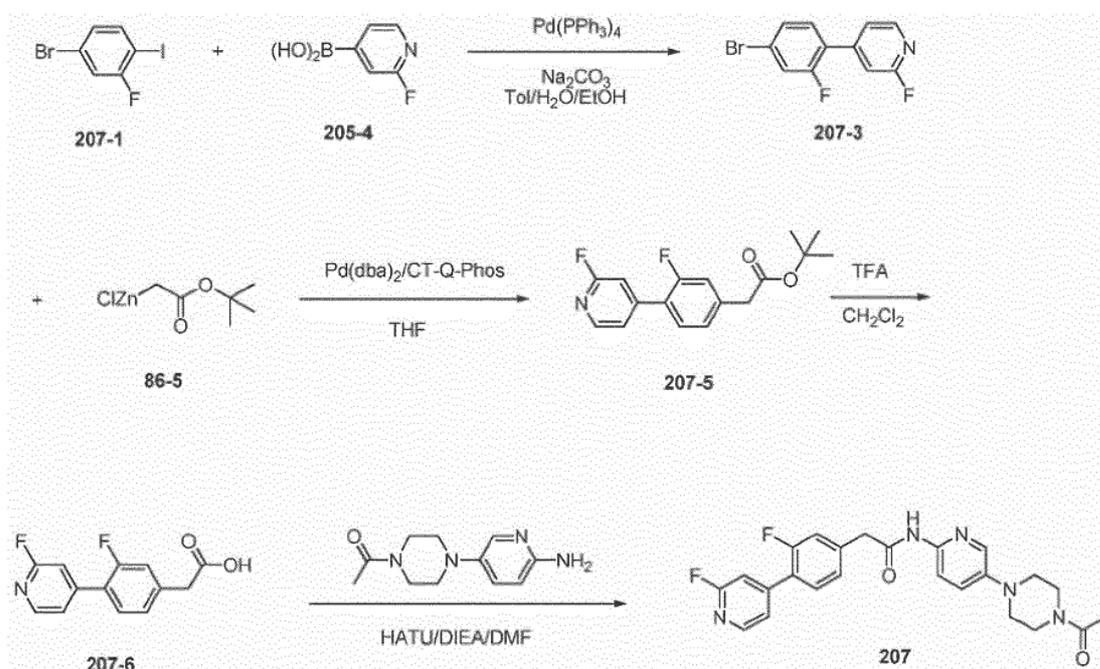
Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-yodobenzonitrilo **206-1** (500 mg, 1.6 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico **205-4** (229mg, 1.6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (94 mg, 0.08 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (516 mg, 4.9 mmol), tolueno (2 mL), H<sub>2</sub>O (2 mL) y etanol (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexano para dar 5-bromo-2-(2-fluoropiridin-4-il)benzonitrilo **206-3**. MS *m/z* 277.1 (M + 1).

Etapa 2: A un tubo sellado se agregaron 5-bromo-2-(2-fluoropiridin-4-il)benzonitrilo **206-3** (42 mg, 0.16 mmol), cloruro de (2-*tert*-butoxi-2-oxoetil) zinc(H) 0.5 M **86-5** en éter (0.46 mL, 0.23 mmol), Pd(dba)<sub>3</sub> (4.4 mg, 0.008 mmol), Q-phos (10.8 mg, 0.015 mmol) y THF (1 mL). La mezcla de reacción se burbujó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetato de *tert*-butilo **206-5**. MS *m/z* 313.2 (M + 1).

5 Etapa 3: Una mezcla de 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetato de *tert*-butilo **206-5** (35 mg, 0.11 mmol) y TFA (0.5 mL) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los solventes se evaporaron hasta sequedad bajo alto vacío. El producto crudo, ácido 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético **206-6**, se disolvió en DMF (2 mL). 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (23 mg, 0.13mmol) y DIEA (98uL, 0.56 mmol) se adicionaron a la solución antes del O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (64 mg, 0.17mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida **206**. MS *m/z* 411.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (MeOD) δ 9.09(s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66(dd, 1H), 8.52(d, 1H), 8.42(dd, 1H), 8.32(d, 1H), 8.25(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52(dt, 1H), 7.28(s, 1H), 3.93(s, 2H).

### Ejemplo 51

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



15 Etapa 1: A un tubo sellado se agregaron 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno **207-1** (600 mg, 2.0 mmol), ácido 2-fluoropiridin- 4-ilborónico **205-4** (282 mg, 2.0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0.1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (636 mg, 6.0 mmol), tolueno (2 mL), H<sub>2</sub>O (2 mL) y etanol (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexano para dar 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2- fluoropiridina **207-3**. MS *m/z* 270.1 (M + 1).

20 Etapa 2: A un tubo sellado se agregaron 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoropiridina **207-3** (210mg, 0.76 mmol). cloruro de (2-*tert*-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5 M **86-5** en éter (2.3mL, 1.14 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (22 mg, 0.04 mmol), Qphos (54 mg, 0.07 mmol) y THF (5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, todos los solventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetato de *tert*-butilo **207-5**. MS *m/z* 306.2 (M + 1).

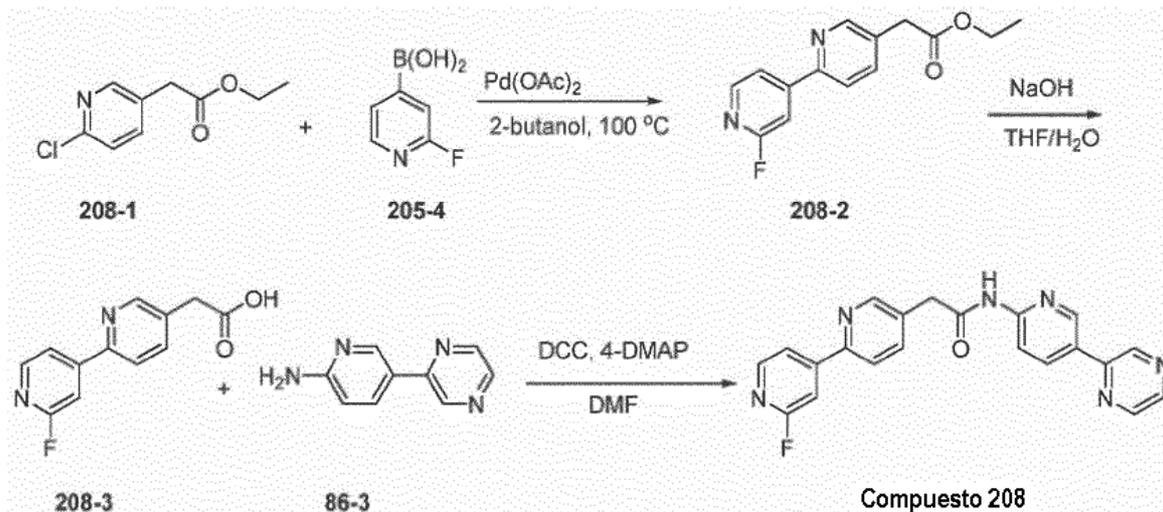
25 Etapa 3: Una mezcla de 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetato de *tert*-butilo **207-5** (100mg, 0.33 mmol) y TFA (0.5 mL) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los solventes se evaporaron hasta sequedad bajo alto vacío. El producto crudo, ácido 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético **207-6** (50mg, 0.20mmol), se disolvió en DMF (2 mL), se adicionaron a la solución 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (53 mg, 0.24mmol) y DIEA (174uL, 1.0 mmol) antes del O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (114 mg, 0.30mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se

35

eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida **207**. MS  $m/z$  452.2 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (MeOD)  $\delta$  8.21(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.88(d, 1H), **7.57-7.51(m, 1H)**, 7.48-7.45(m, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.30-7.21(m, 3H), 3.75(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.63(t, 2H), 3.14(t, 2H), 3.09(t, 2H,  $J=5.2$  Hz), 2.09(s, 3H).

## 5 Ejemplo 52

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



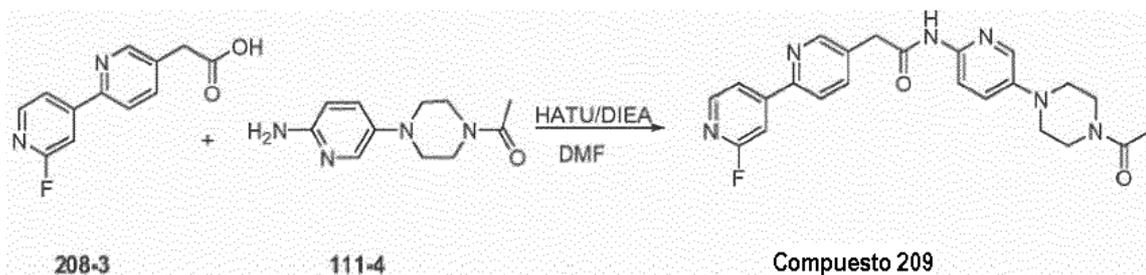
10 Etapa 1: A un matraz que contenía 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de etilo **208-1** (300 mg, 1.5 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico **205-4** (318 mg, 2.25 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (17 mg, 0.075 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (62 mg, 0.15 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (800 mg, 9 mmol) bajo argón se adicionó 2-butanol (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con acetato de etilo al 40% en diclorometano para dar 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de etilo **208-2** como un sólido de color amarillo. MS  $m/z$  261.1 (M + 1).

15 Etapa 2: Una mezcla de 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de etilo **208-2** (93 mg, 0.36 mmol) y NaOH (57 mg, 1.43 mmol) en THF (0.5 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a 65 °C durante 3 horas. Después de enfriado hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con solución acuosa de HCl 3N para ajustar el pH a aproximadamente 3, y después se agitó durante 15 minutos. La solución resultante se evaporó hasta sequedad y el sólido remanente se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo. La porción orgánica se concentró para dar el ácido 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético **208-3** como un sólido de color blanco pálido. MS  $m/z$  233.1 (M + 1).

20 Etapa 3: Una mezcla de ácido 2-(2-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético **208-3** (42 mg, 0.18 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina **86-3** (31 mg, 0.18 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (45 mg, 0.22 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0.036 mmol) en DMF (0.9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El producto crudo se filtró y el filtrado se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **208** como un sólido de color blanco. MS  $m/z$  387.1 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.14 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.73-8.71 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.94 (s, 2H).

## 30 Ejemplo 53

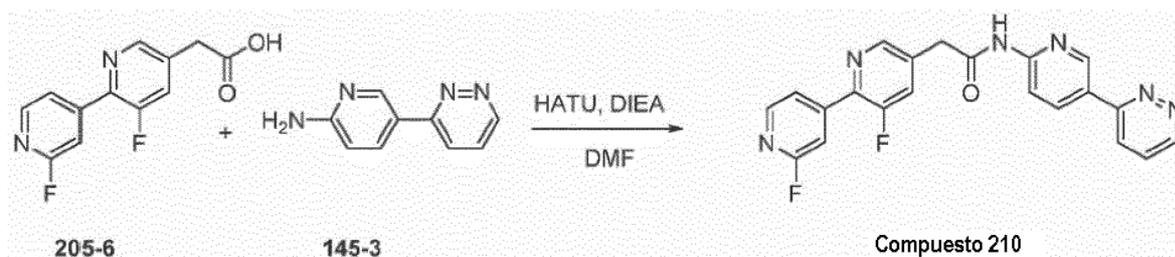
N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (209)



5 Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 (42 mg, 0.18 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (40 mg, 0.18 mmol), *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 68 mg, 0.18 mmol) se agregaron DMF (1 mL) y diisopropilil amina (DIEA, 0.15 mL, 0.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo, una solución de DMF clara, se sometió directamente por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **209** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 435.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.65 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

#### 10 Ejemplo 54

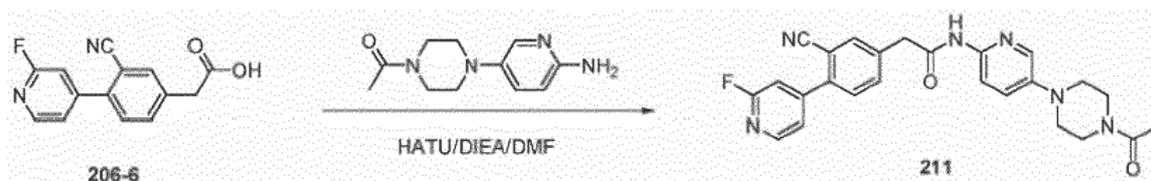
2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (210)



15 Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6 (25 mg, 0.1 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (17 mg, 0.1 mmol), *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 38 mg, 0.1 mmol) se agregaron DMF (0.5 mL) y diisopropilil amina (DIEA, 0.05 mL, 0.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de DMF cruda se purificó directamente por HPLC en fase reversa para dar 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida **210** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 405.1 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.18 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.02 (s, 2H).

#### 20 Ejemplo 55

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



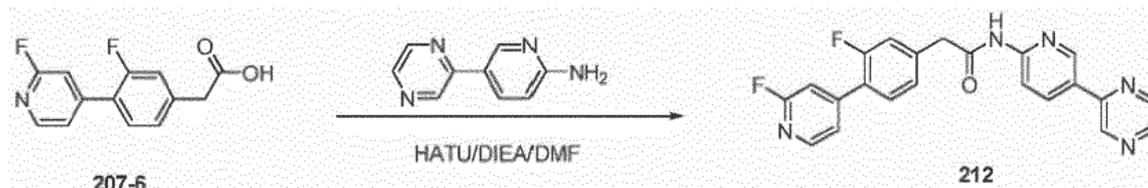
25 Etapa 1: el ácido 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético **206-6** (50mg, 0.20mmol) se disolvió en DMF (2 mL). Se adicionaron a la solución 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (52 mg, 0.23mmol) y DIEA (170uL, 0.98 mmol) antes del *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (111 mg, 0.29mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-

30

fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida **211**. MS  $m/z$  459.2 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.64(s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.98(d, 1H), 1.91(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.71(d, 1H), 7.62(dt, 1H), 7.49(s, 1H), 7.42(dd, 1H), 3.85(s, 2H), 3.59-3.54(m, 4H), 3.15(t, 2H), 3.08(t, 2H), 2.04(s, 3H).

### Ejemplo 56

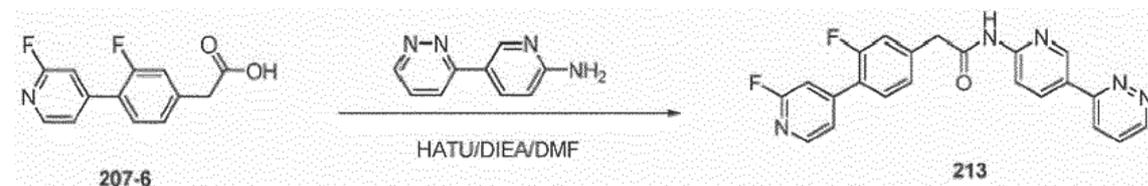
5 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (212)



10 Etapa 1: el ácido 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético **207-6** (50mg, 0.20mmol), se disolvió en DMF (2 mL), se adicionaron a la solución 5-(pirazin-2-il)pyndin-2-amina (41 mg, 0.24mmol) y DIEA (174uL, 1.0 mmol) antes del O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (114 mg, 0.30mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **212**. MS  $m/z$  404.1 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.10(s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11(dd, 1H), 8.73-8.71(m, 1H), 8.63(d, 1H), 8.52(dd, 1H), 8.34(d, 1H), 8.21(d, 1H), 7.70-7.52(m, 2H), 7.43-7.34(m, 3H), 3.89(s, 2H).

### Ejemplo 57

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

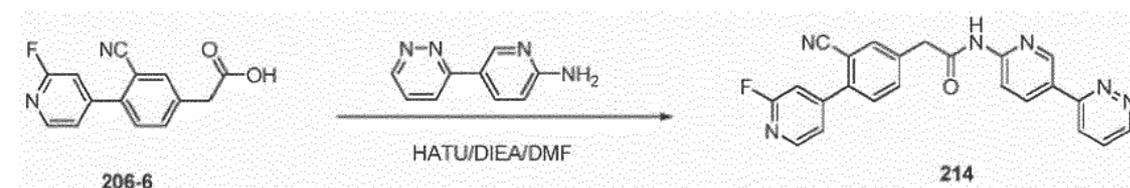


20 Etapa 1: el ácido 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético **207-6** (37mg, 0.15mmol), se disolvió en DMF (2 mL), se adicionaron a la solución 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina (31 mg, 0.18mmol) y DIEA (131uL, 0.75 mmol) antes del O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (86 mg, 0.23mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida **213**. MS  $m/z$  404.2 ( $M + 1$ );  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.11(s, 1H), 9.22(dd, 1H), 9.13(dd, 1H), 8.55(dd, 1H), 8.34(d, 1H), 8.29(dd, 1H), 8.23(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.83-7.78(m, 1H), 7.71-7.55(m, 1H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.44-7.35(m, 3H), 3.90(s, 2H).

### Ejemplo 58

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

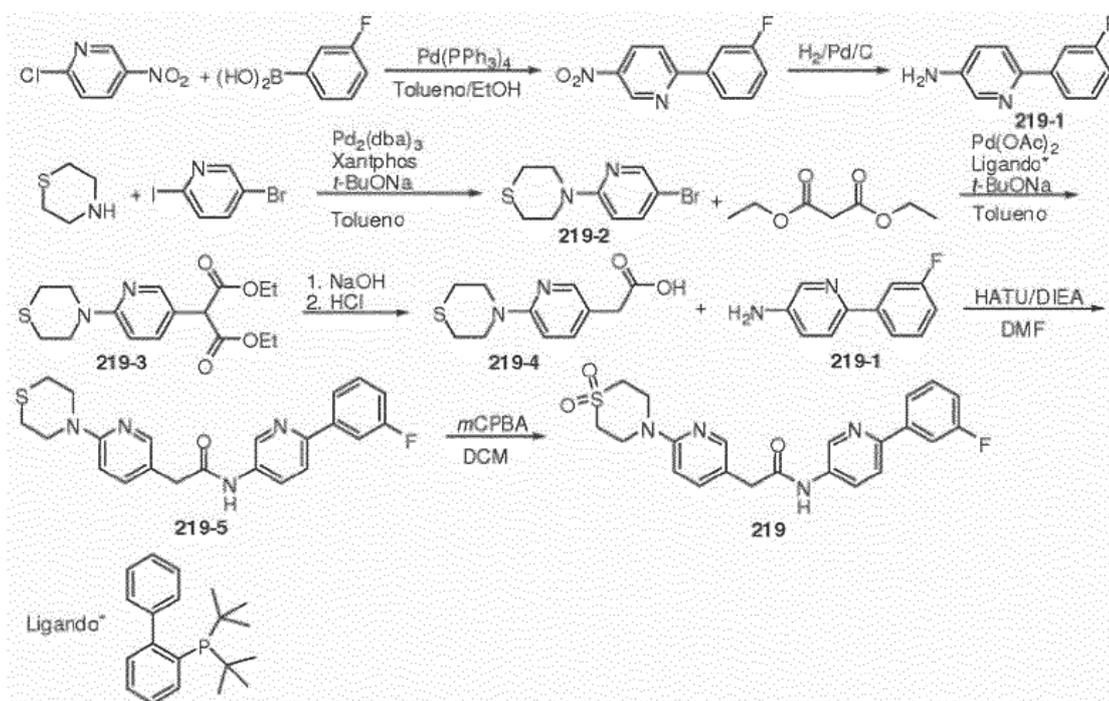
30



Etapa 1: el ácido 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético **206-6** (38mg, 0.15mmol), se disolvió en DMF (2 mL), se adicionaron a la solución 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina (31 mg, 0.18mmol) y DIEA (131uL, 0.75 mmol) antes del O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (86 mg, 0.23mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida **214**. MS  $m/z$  411.2 (M + 1);  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMS4- $d_6$ )  $\delta$  11.14(s, 1H), 9.23(dd, 1H), 9.13(d, 1H), 8.56(dd, 1H), 8.42(d, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.23(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.86-7.78(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.50(s, 1H), 3.97(s, 2H).

### Ejemplo 59

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



Etapa 1. A un matraz de fondo redondo se agregaron 2-cloro-5-nitropiridina (3.2 g, 20 mmol), ácido (3-fluorofenil) borónico (2.8 g, 20 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.46 g, 0.4 mmol), tolueno (60 mL), etanol (20 mL) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 M, 20 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se sometió a reflujo a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  saturada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con 50% a 100% de acetato de etilo en hexano **2-(3- fluorofenil)-5-nitropiridina** como un sólido de color amarillo. MS  $m/z$  219.1 (M + 1).

Etapa 2. A un matraz de fondo redondo se adicionó 2-(3-fluorofenil)-5-nitropiridina (3.8 g, 17 mmol), Pd/C (0.5 g) y metanol (100 mL). La reacción se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno uniendo un globo de hidrógeno. La reacción se purgó con nitrógeno y el sólido se eliminó por filtración. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar 6-(3-fluorofenil)piridin-3-amina 219-1 como un sólido color marrón. MS  $m/z$  189.1 (M + 1).

Etapa 3. Una mezcla de tiomorfolina (1.03 g, 10.0 mmol), 5-bromo-2-yodopiridina (3.69 g, 13 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (200 mg, 0.2 mmol), xantphos (510 mg, 0.6 mmol) y  $t\text{-BuQNa}$  (1.44 g, 15 mmol) en tolueno (50 ml) se agitó bajo argón a 98 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílica gel con 0-5% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 4-(5-bromopiridin-2-il)tiomorfolina 219-2 como un sólido.

Etapa 4. Una mezcla de 4-(5-bromopiridin-2-il)tiomorfolina 219-2 (2.37 g, 9.15 mmol), malonato de dietilo (2.04 g, 12.8 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (102 mg, 0.46 mmol), bifenil-2-il-di-tert-butilfosfina (270 mg, 0.9 mmol) y  $t\text{-BuONa}$  (1.76 g, 18.3 mmol) en tolueno (45 ml) se agitó bajo argón a 98 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura

ambiente, la mezcla se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)malonato de dietilo 219-3.

5 Etapa 5. 2-(6-Tiomorfolinopiridin-3-il)malonato 219-3 (564 mg, 1.67 mmol) se agitó con NaOH (334 mg, 8.35 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 ml) durante 4 horas. Se adicionó solución de HCl para ajustar el pH a aproximadamente 1 y la mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 1 hora. Luego se utilizó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para ajustar el pH a aproximadamente 4 antes de que se evaporaran los solventes. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la extracción orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación con HPLC en fase reversa produjo el ácido 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acético 219-4.

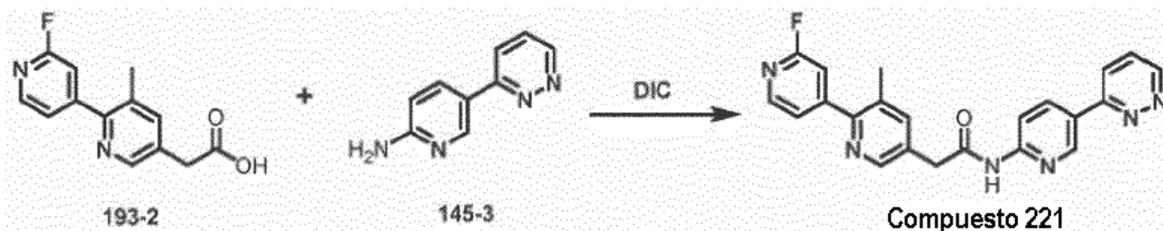
10 Etapa 6. Una mezcla de ácido 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acético 219-4 (92 mg, 0.39 mmol), 6-(3-fluorofenil)piridin-3-amina 219-1 (73 mg, 0.39 mmol), HATU (162 mg, 0.43 mmol) y DIEA (104 µl, 0.6 mmol) en DMF (1.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se redistribuyó entre agua (30 ml) y acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía de columna en sílica gel (con acetato de etilo/hexanos de 1:10 a 2:1 como eluyente) dio N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219-5 como un sólido.

15 Etapa 7. N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida **219-5** (114 mg, 0.28 mmol) se trató con mCPBA en DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se sometió a purificación por HPLC en fase reversa y dio N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(S,S-dioxo-6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida **219** como un sólido. MS *m/z* 396.3 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.53 (s, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.92~7.80 (m, 2 H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.61 (s, 2 H), 3.10 -3.05 (m, 4 H).

20

### Ejemplo 60

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

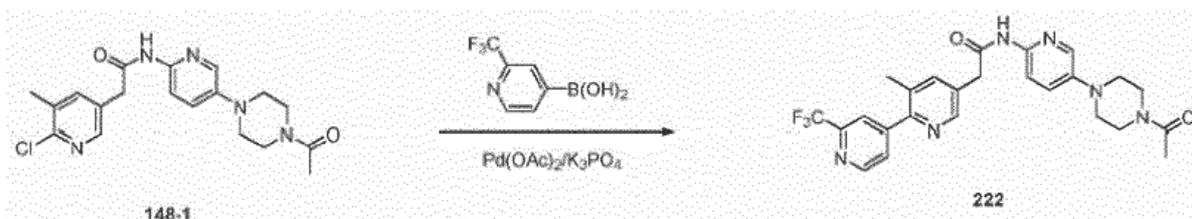


25 A una mezcla de ácido 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético **193-2** (25 mg, 0.1 mmol) y 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina **145-3** (17 mg, 0.1 mmol) en DCM (1 mL) se adicionó N,N'-Diisopropilcarbodiimida (22 µL, 0.15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en DMSO y luego se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **221** como un sólido de color blanco. MS *m/z* 401.1 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 6.11.09 (s, 1H), 9.17 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

30

### 35 Ejemplo 1

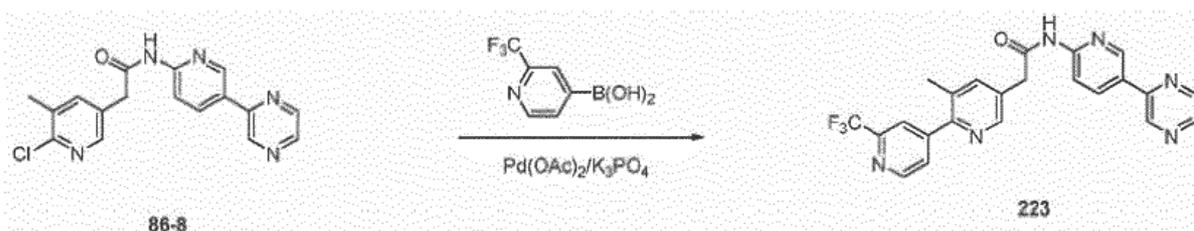
N-(5-[4-acetilpiperazin-1-il]piridin-2-il)-2-(3-metil-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (222)



5 A un tubo sellado se agregaron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida **148-1** (123 mg, 0.32 mmol), ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-ilborónico (61 mg, 0.32 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.6 mg, 0.016 mmol), 2,6-Dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)diclohexilfosfina (13.0 mg, 0.032 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (202 mg, 0.95 mmol). El tubo y su contenido fueron entonces purgados con nitrógeno. Después se agregó tolueno desgasificado (1.0 ml), la mezcla se agitó a 120 ° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (8 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida **222**. MS *m/z* 498.8 (M+1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ8.81 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.63 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

### Ejemplo 2

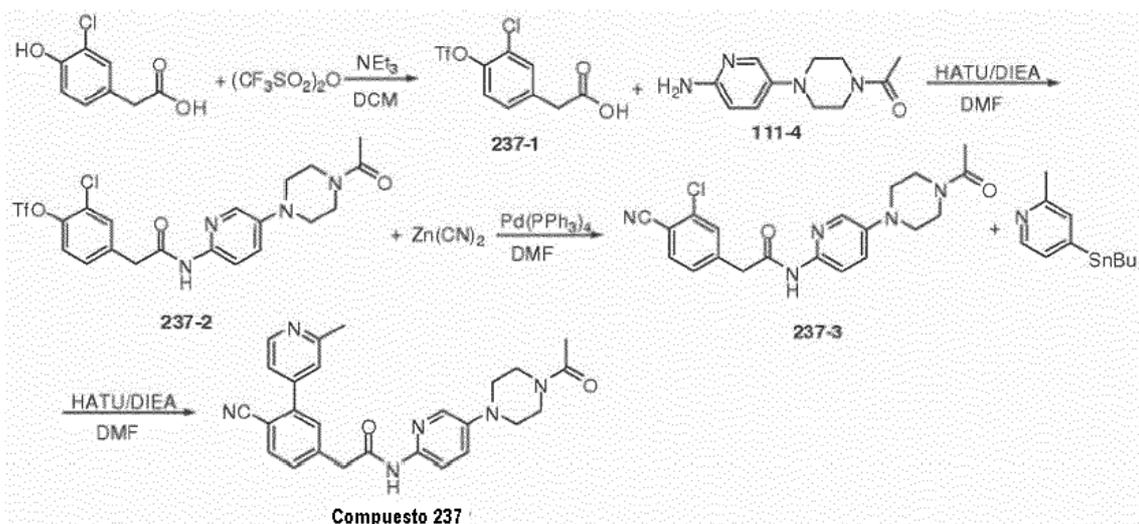
2-(3-metil-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (223)



15 20 A un tubo sellado se agregaron 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **86-8** (85 mg, 0.25 mmol), ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-ilborónico (48 mg, 0.25 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.8 mg, 0.013 mmol), 2,6-Dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)diclohexilfosfina (10.2 mg, 0.025 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (159 mg, 0.75 mmol). El tubo y su contenido fueron entonces purgados con nitrógeno. Después se agregó tolueno desgasificado (1.0 mL), la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar para dar 2-(3-metil-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **223**. MS *m/z* 450.8 (M+1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ9.01 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.56-8.51 (m, 2H), 8.37 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

### Ejemplo 63

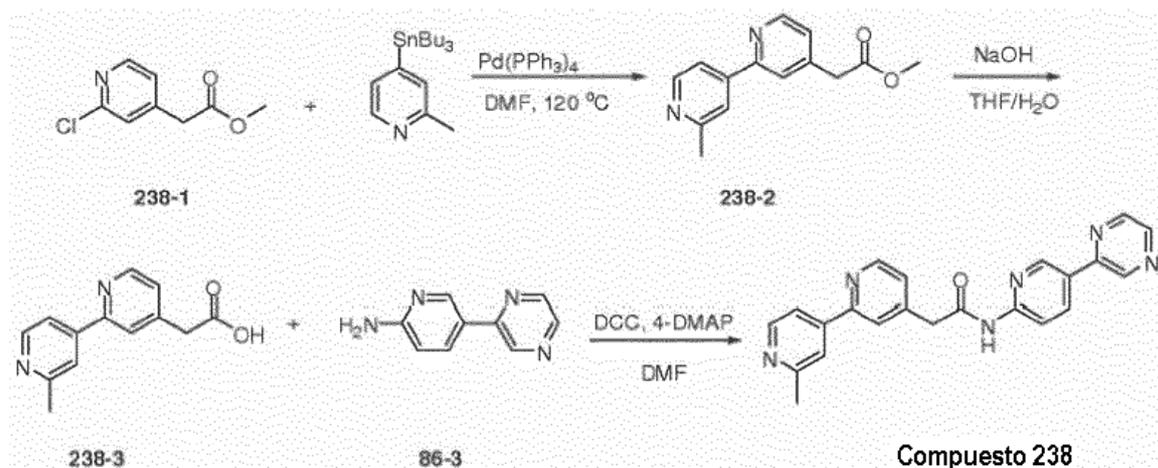
N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (237)



- 5 Etapa 1. A una mezcla de ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (560 mg, 3.00 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (888 mg, 3.15 mmol) en DCM (30 ml) se adicionó trietilamina (1.1 ml, 8.06 mmol) y la mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se lavó con solución de HCl (1 N, 30 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación rotatoria para dar el ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acético **237-1** (749 mg, crudo) el cual se usó directamente para la reacción sin purificación adicional.
- 10 Etapa 2. Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acético **237-1**, 1-(4-(6-aminopiperidin-3-yl)piperazin-1-yl)etanona **111-4** (112 mg, 0.51 mmol), HATU (232 mg, 0.61 mmol) y DIEA (0.26 ml, 1.49 mmol) en DMF (2.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se sometió directamente a HPLC en fase reversa para dar trifluorometanosulfonato de 4-(2-(5-(4-acetilpiperazin-1-yl)piridin-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-clorofenilo **237-2**.
- 15 Etapa 3. Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(2-(5-(4-acetilpiperazin-1-yl)piridin-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-clorofenilo **237-2** (65 mg, 0.125 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (30 mg, 0.255 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14 mg, 0.012 mmol) en DMF (0.6 ml) se agitó a 80 °C bajo argón durante 96 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con acetato de etilo, y se concentró por evaporación de solventes. El residuo se sometió a purificación por HPLC en fase reversa para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-yl)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-cianofenil)acetamida como un sólido **237-3**.
- 20 Etapa 4. Una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-yl)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-cianofenil)acetamida como un sólido **237.3** (17 mg, 0.043 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (24.5 mg, 0.064 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mg, 0.0043 mmol) en DMF (0.6 ml) se agitó a 118 °C bajo argón durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celita mientras se lavaba y se diluía con acetato de etilo (30 ml). Entonces se lavó con agua (40 ml) y se extrajo con HCl 0.5 N (30 ml). Después de la extracción acuosa se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para tener el pH ajustado a aproximadamente 9, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron por evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna de sílica gel con MeOH en acetato de etilo (0 a 5%) como eluyente para dar N-(5-(4-acetilpiperazin-1-yl)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida como un sólido **237**. MS *m/z* 455.2 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.02 (bs, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.53-7.47 (m, 2 H), 7.34 (bs, 1H), 7.31~7.26 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.80-3.75 (m, 2 H), 3.65-3.60 (m, 2 H), 3.16-3.08 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H).
- 30

#### Ejemplo 64

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



5 Etapa 1: A un matraz que contenía 2-(2-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **238-1** (1.00 g, 5.38 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil) piridina (2.06 g, 5.38 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (594 mg, 0.54 mmol) bajo argón se adicionó DMF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en sílica gel, se eluyó con metano al 5% en diclorometano para dar 2-(2'-metil- 2,4'-bipiridin-4-il)acetato de metilo **238-2** como un aceite de color naranja oscuro. MS *m/z* 243.1 (M + 1).

10 Etapa 2: Una mezcla de 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetato de metilo **238-2** (621 mg, 2.56 mmol) y NaOH (409 mg, 10.24 mmol) en 1,4-dioxane (6 mL) y agua (6 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se trató con solución acuosa de HCl 3N para ajustar el pH a aproximadamente 4, y luego se agitó durante 15 minutos. La solución resultante se evaporó hasta sequedad y el sólido remanente se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo. La extracción orgánica se concentró para dar el ácido 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acético **238-3** como un sólido de color blanco pálido. MS *m/z* 229.1(M + 1).

15 Etapa 3: Una mezcla de ácido 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acético **238-3** (46 mg, 0.2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin- 2- amina **86-3** (34 mg, 0.2 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (50 mg, 0.24 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0.04 mmol) en DMF (0.9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El producto crudo se filtró para eliminar lo insoluble y el filtrado se sometió directamente para purificación por HPLC en fase reversa para dar 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin- 4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida **238** como un sólido de color blanco. MS *m/z*, 383.1

20 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.14 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

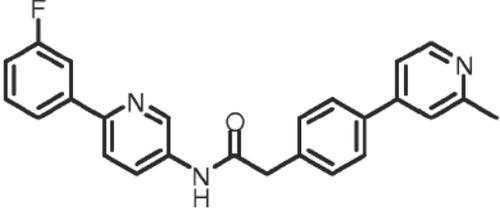
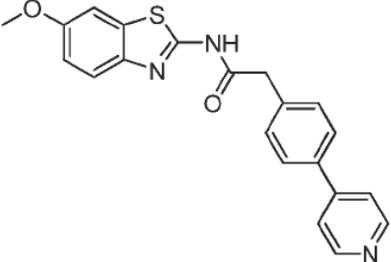
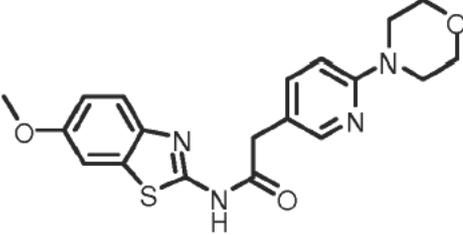
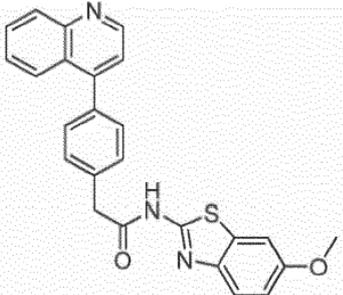
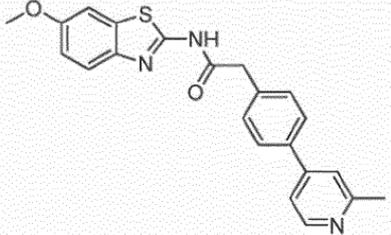
Los compuestos ejemplificados se resumen en la Tabla 1, con valores de IC<sub>50</sub> medidos usando ensayos del informador de Wnt-Luc.

25

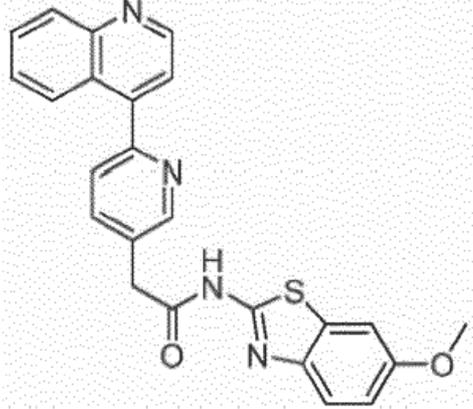
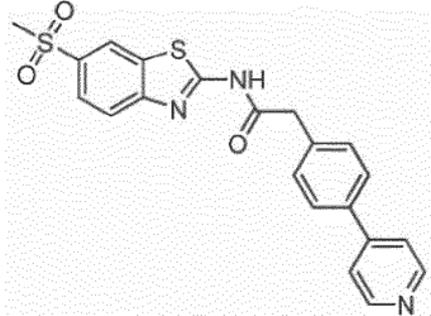
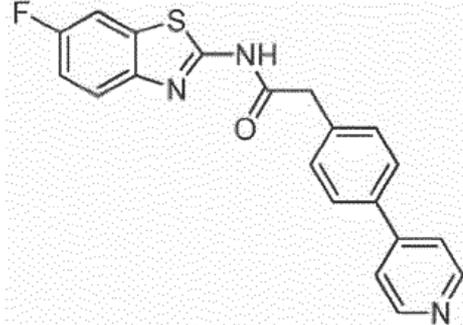
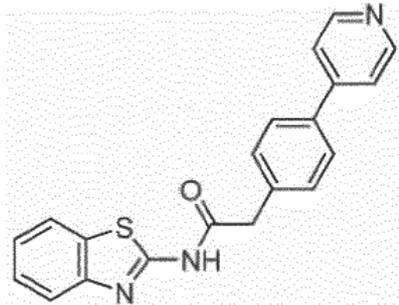
Tabla 1

| Comp. | Estructura | MS (m/z) (M+1) | Tiempo de retención de LC (min) | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|------------|----------------|---------------------------------|-----------------------|
| 1     |            | 485.30         | 1.465                           | 1.5                   |

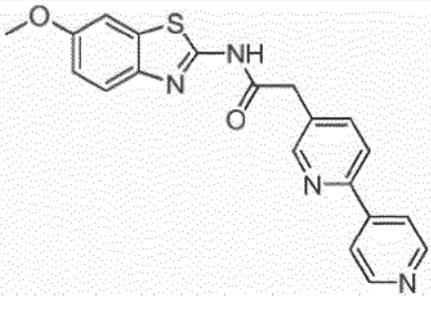
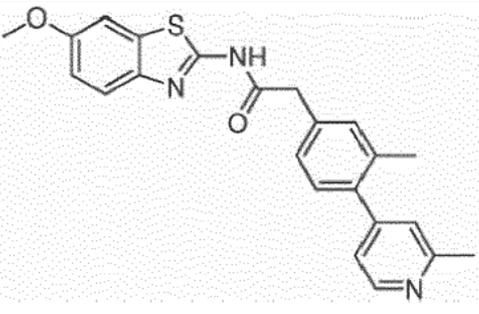
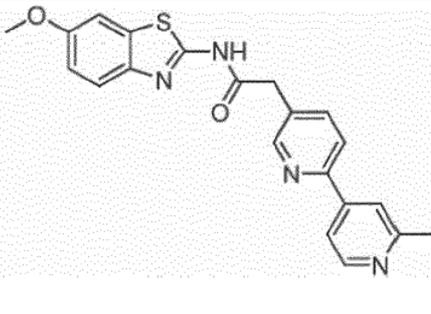
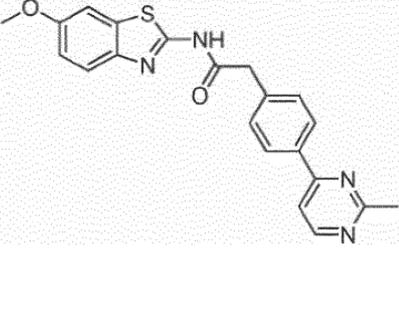
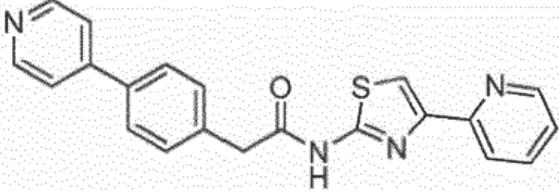
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|--|--------------------------|
| 2     |    | 398.2                | 1.48                                     |                          |
| 3     |   | 376.10               | 1.445                                    | 1.6                      |
| 4     |  | 385.2                | 1.342                                    | 774                      |
| 5     |  | 426.12               | 1.730                                    | 481.3                    |
| 6     |  | 390.12               | 1.581                                    | 0.5                      |

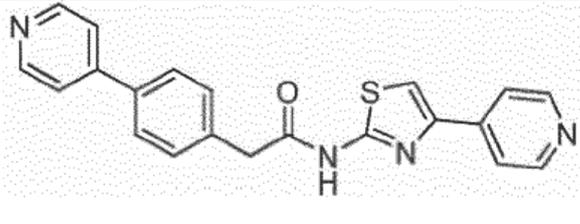
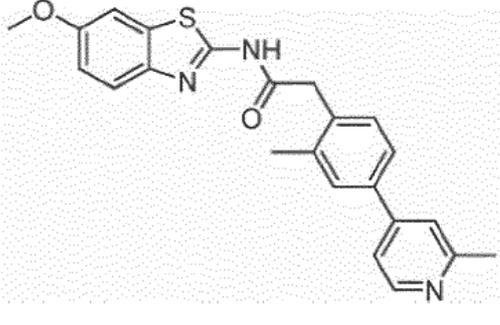
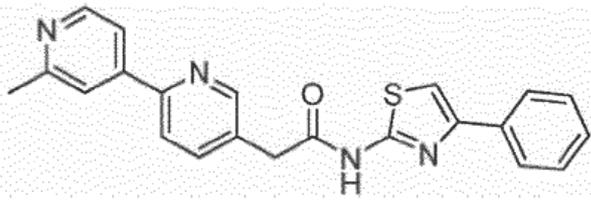
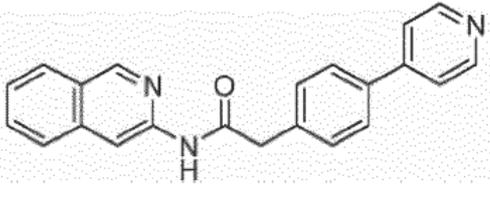
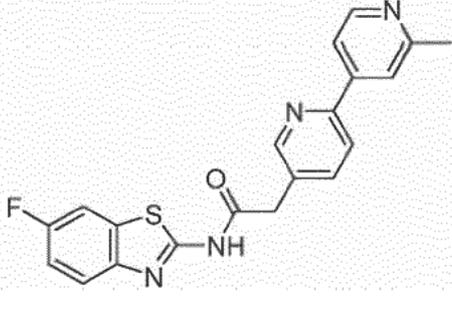
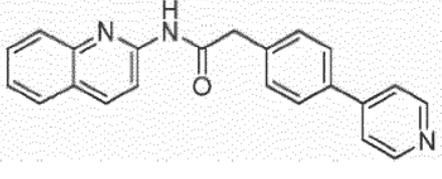
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 7     |    | 427.12               | 1.573                                       | 405.9                    |
| 8     |   | 424.07               | 1.195                                       | 13.8                     |
| 9     |  | 364.08               | 1.526                                       | 18.6                     |
| 10    |  | 346.09               | 1.487                                       | 581.4                    |

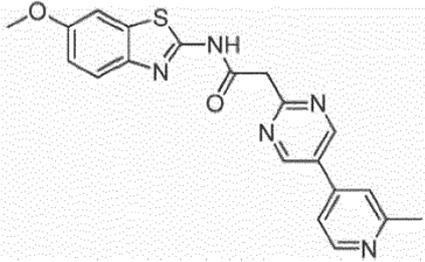
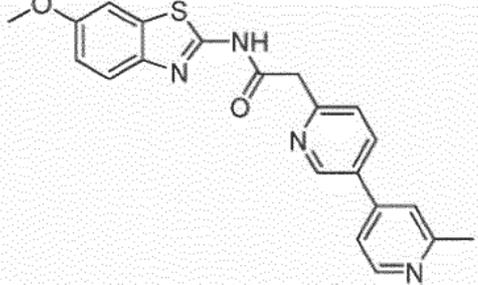
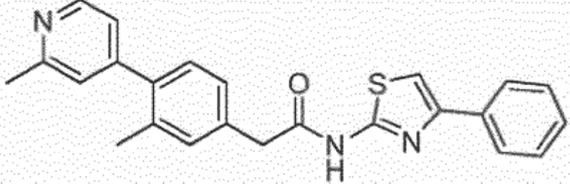
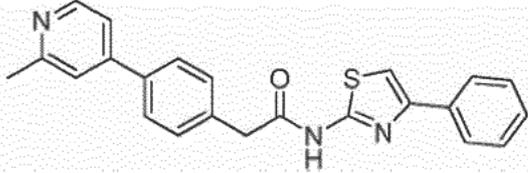
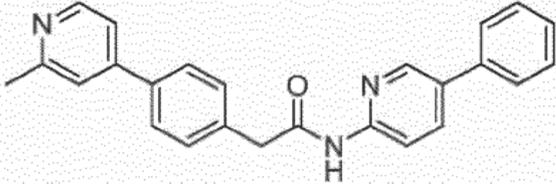
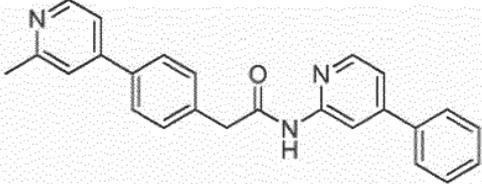
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 11    |    | 377.10               | 1.361                                       | 20.0                     |
| 12    |   | 404.14               | 1.562                                       | 2.4                      |
| 13    |  | 391.12               | 1.372                                       | 15.1                     |
| 14    |  | 391.12               | 2.098                                       | 54.9                     |
| 15    |  | 373.10               | 0.924                                       | 669                      |

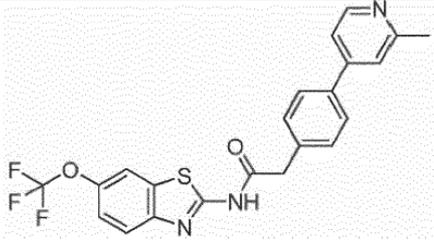
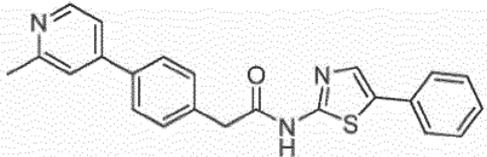
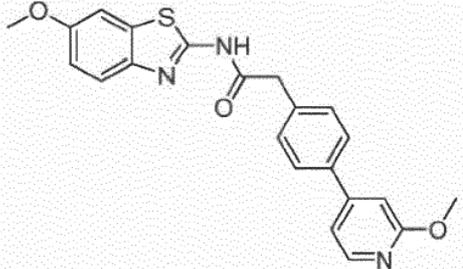
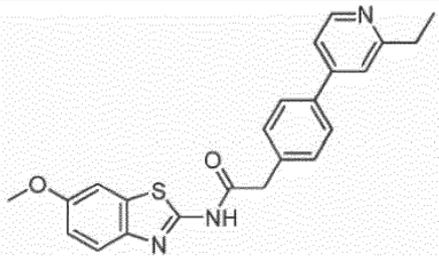
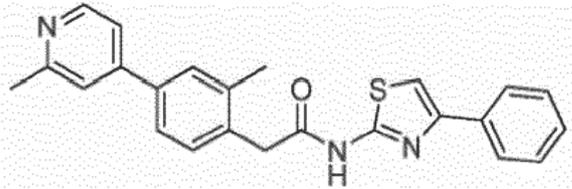
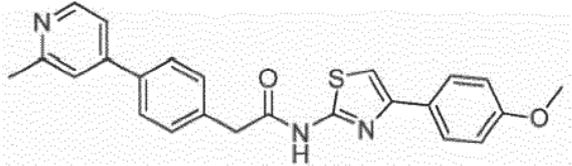
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 16    |    | 373.10               | 1.203                                       | 110.6                    |
| 17    |   | 404.14               | 1.552                                       | 6.8                      |
| 18    |  | 387.12               | 1.590                                       | 22.2                     |
| 19    |  | 340.14               | 1.45  | 211.1                    |
| 20    |  | 379.10               | 1.528                                       | 114.9                    |
| 21    |  | 340.14               | 1.258                                       | 834.8                    |

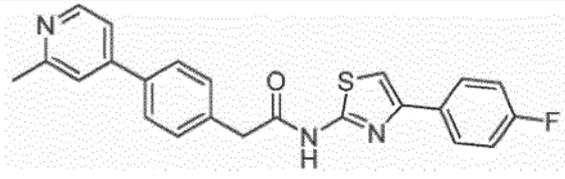
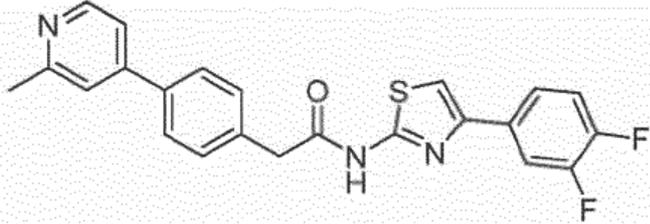
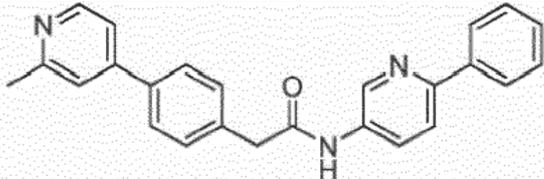
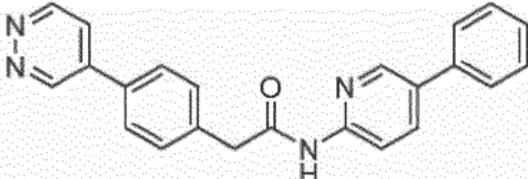
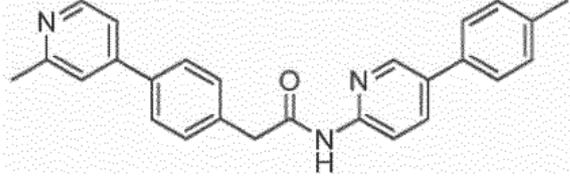
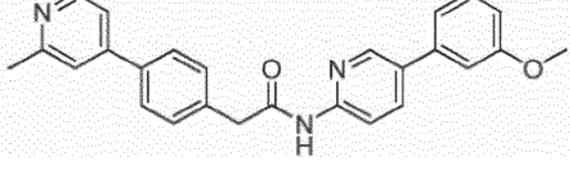
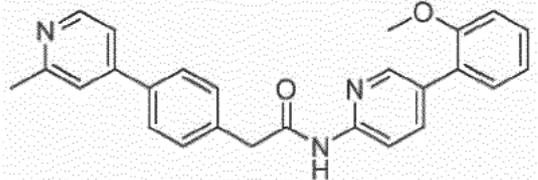
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 22    |    | 392.11               | 1.515                                       | 1243                     |
| 23    |   | 391.12               | 1.454                                       | 34.6                     |
| 24    |  | 400.14               | 1.777                                       | 5.0                      |
| 25    |  | 386.12               | 1.686                                       | 19.5                     |
| 26    |  | 380.17               | 1.717                                       | <0.4                     |
| 27    |  | 380.17               | 2.518                                       | 806.6                    |

(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 28    |    | 444.09               | 1.988                                       | 505.4                    |
| 29    |    | 386.12               | 1.641                                       | 18.9                     |
| 30    |   | 406.11               | 2.051                                       | 19.0                     |
| 31    |  | 404.14               | 1.576                                       | 28.0                     |
| 32    |  | 400.14               | 1.776                                       | 16.0                     |
| 33    |  | 416.14               | 1.722                                       | 19.4                     |

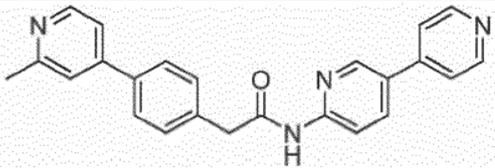
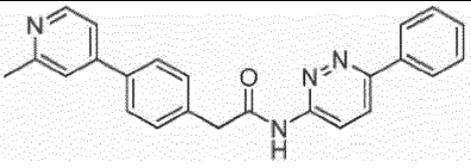
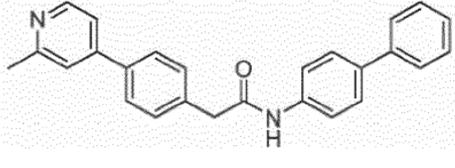
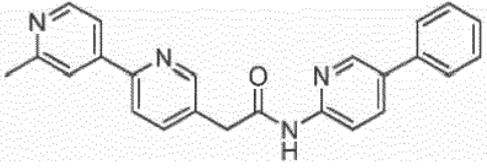
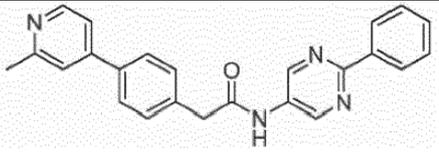
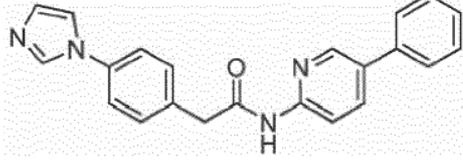
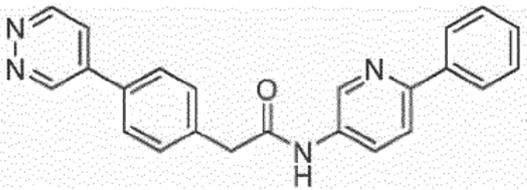
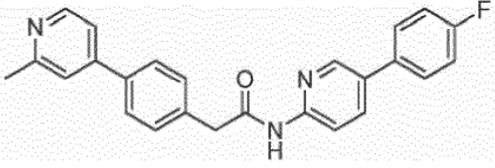
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 34    |    | 404.12               | 1.773                                       | 92.3                     |
| 35    |    | 422.11               | 1.857                                       | 24.7                     |
| 36    |   | 380.17               | 1.916                                       | <0.11                    |
| 37    |  | 367.15               | 1.934                                       | .28                      |
| 38    |  | 394.18               | 1.441                                       | 0.85                     |
| 39    |  | 410.18               | 1.591                                       | 1.4                      |
| 40    |  | 410.18               | 1.508                                       | 92.9                     |

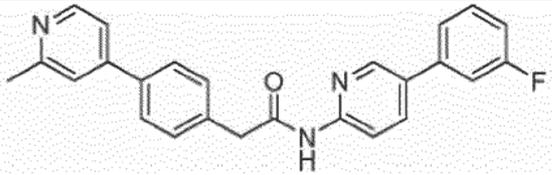
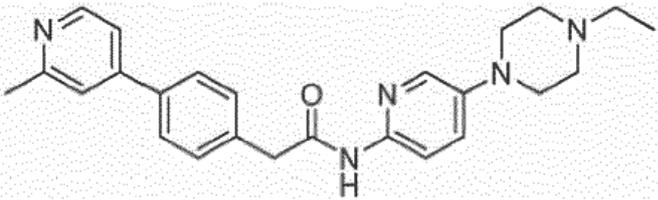
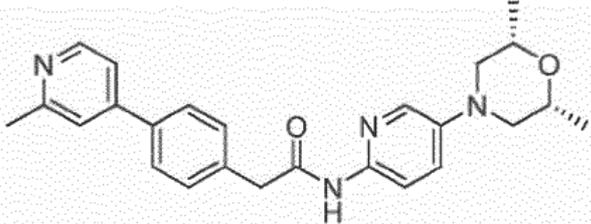
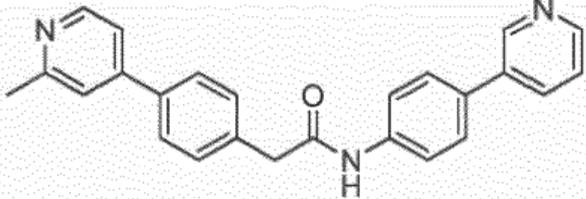
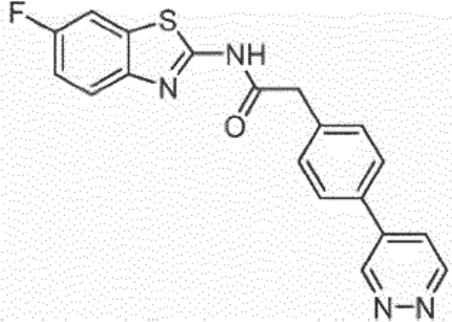
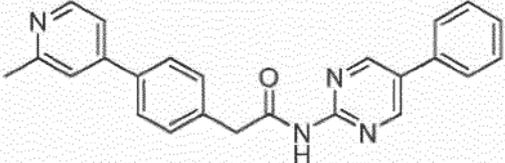
(continuación)

| Comp. | Estructura | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|------------|----------------------|---|--------------------------|
| 41    |            | 410.18               | 1.606                                       | 0.88                     |
| 42    |            | 381.16               | 1.747                                       | 4.0                      |
| 43    |            | 381.16               | 1.016                                       | 4.7                      |
| 44    |            | 454.11               | 2.086                                       | 2.5                      |
| 45    |            | 394.18               | 1.635                                       | 0.87                     |
| 46    |            | 448.16               | 1.838                                       | 0.68                     |
| 47    |            | 381.16               | 0.892                                       | 0.07                     |

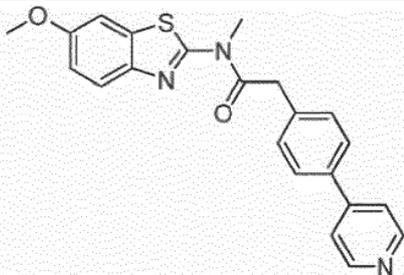
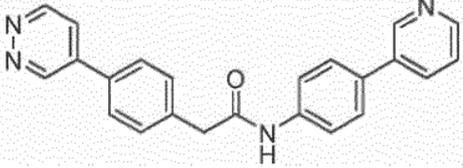
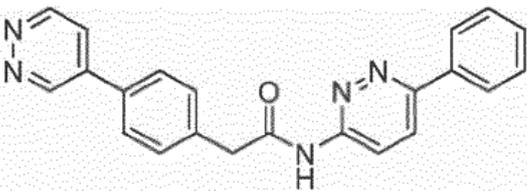
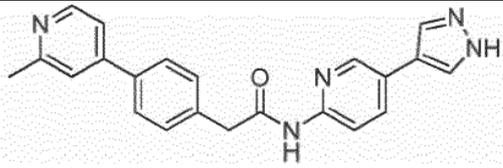
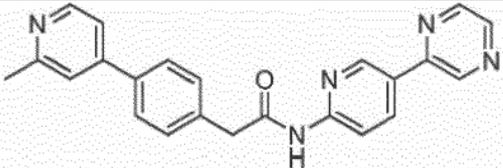
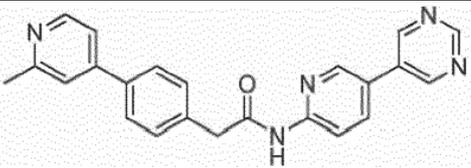
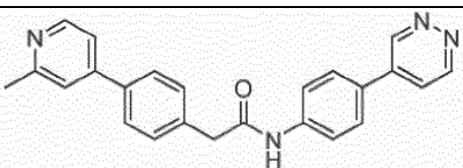
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 48    |    | 381.16               | 0.899                                       | 2.8                      |
| 49    |    | 381.16               | 1.470                                       | 0.14                     |
| 50    |   | 379.17               | 2.086                                       | 0.24                     |
| 51    |  | 381.16               | 1.392                                       | <0.14                    |
| 52    |  | 381.16               | 1.53  | 5.5                      |
| 53    |  | 315.15               | 1.394                                       | 0.62                     |
| 54    |  | 367.15               | 1.296                                       | 1.6                      |
| 55    |  | 398.16               | 1.594                                       | 0.89                     |

(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 56    |    | 398.16               | 1.651                                       | <0.09                    |
| 57    |    | 416.24               | 0.764                                       | 40.3                     |
| 58    |   | 417.22               | 1.015                                       | 565.2                    |
| 59    |  | 380.17               | 0.935                                       | <0.11                    |
| 60    |  | 365.08               | 1.703                                       | 140.8                    |
| 61    |  | 381.16               | 1.436                                       | 16.0                     |

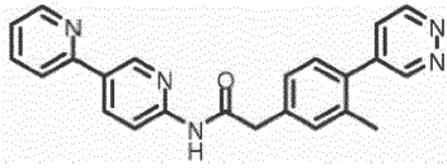
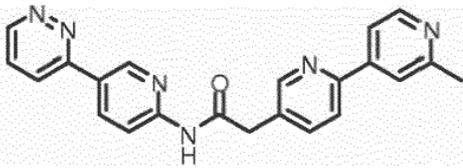
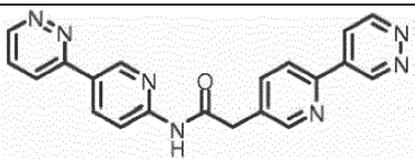
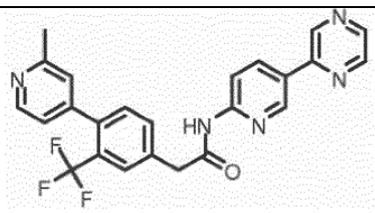
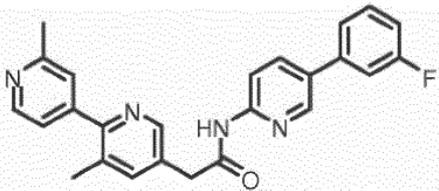
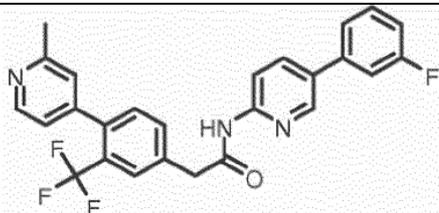
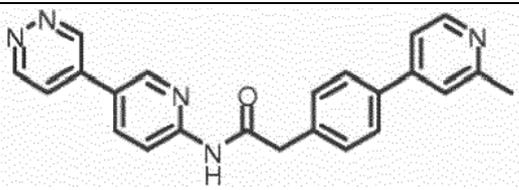
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 62    |    | 390.12               | 1.572                                       | 188.8                    |
| 63    |    | 367.15               | 1.004                                       | 0.948                    |
| 64    |  | 368.14               | 1.708                                       | 0.68                     |
| 65    |  | 370.16               | 1.75  | 2.0                      |
| 66    |  | 382.16               | 1.124                                       | 0.36                     |
| 67    |  | 382.16               | 1.148                                       | 0.42                     |
| 68    |  | 381.16               | 1.149                                       | 1.4                      |

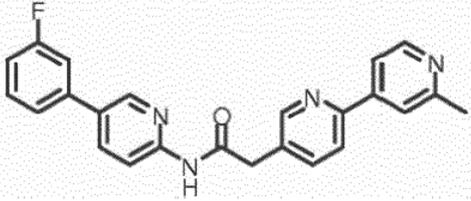
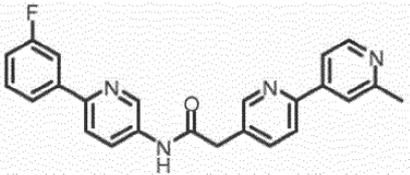
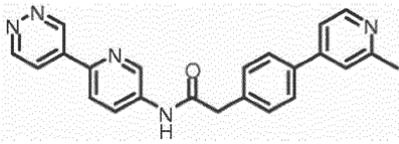
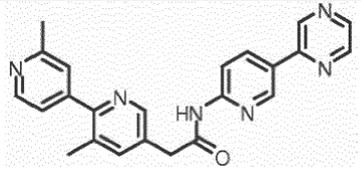
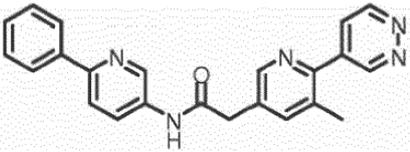
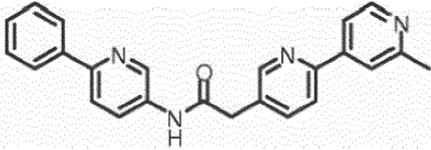
(continuación)

| Comp. | Estructura | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|------------|----------------------|---|--------------------------|
| 69    |            | 385.19               | 0.806                                       | 41.8                     |
| 70    |            | 382.16               | 0.585                                       | 0.15                     |
| 71    |            | 395.18               | 1.110                                       | 0.71                     |
| 72    |            | 382.16               | 0.431                                       | 1.1                      |
| 73    |            | 389.19               | 0.823                                       | 615.7                    |
| 74    |            | 400.1                | 1.655                                       | <0.1                     |
| 75    |            | 395.20               | 1.068                                       | 0.1                      |

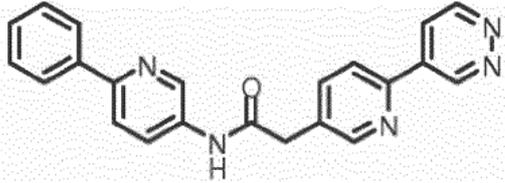
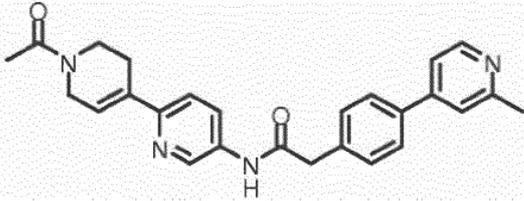
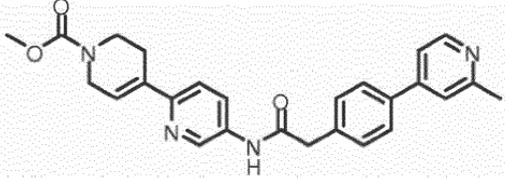
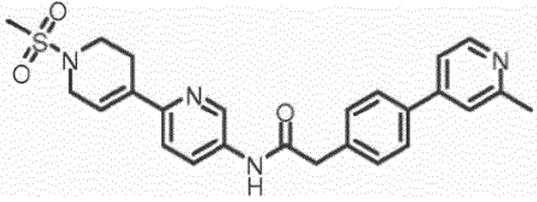
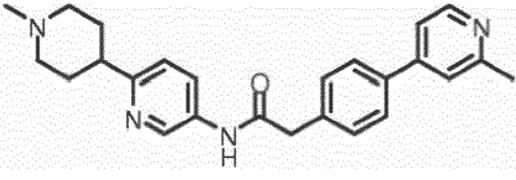
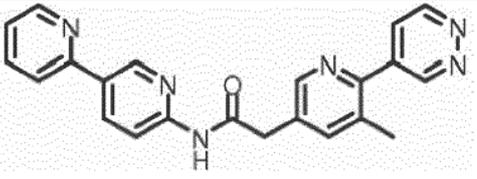
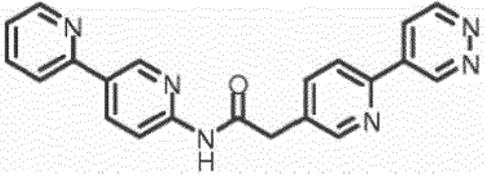
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 76    |    | 382.20               | 1.159                                       | 0.12                     |
| 77    |    | 383.20               | 0.859                                       | 1.3                      |
| 78    |   | 370.10               | 0.878                                       | 9                        |
| 79    |  | 450.20               | 1.251                                       | 0.13                     |
| 80    |  | 413.20               | 1.538                                       | 0.13                     |
| 81    |  | 465.20               | 1.837                                       | 0.2                      |
| 82    |  | 382.20               | 1.016                                       | 0.9                      |

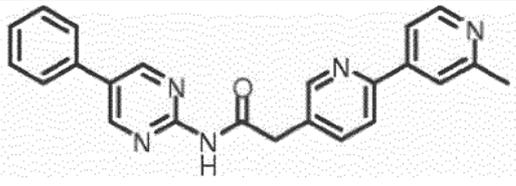
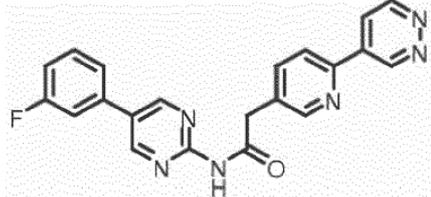
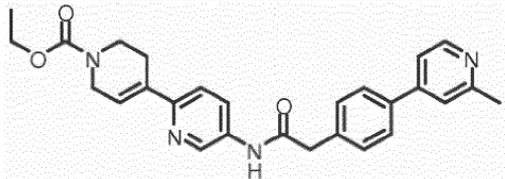
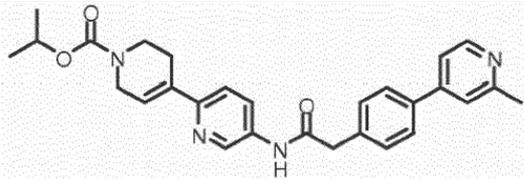
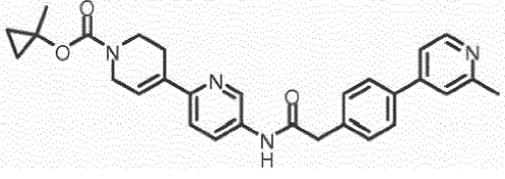
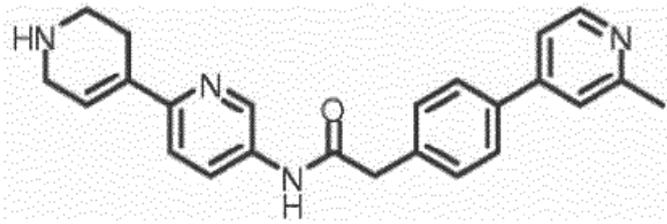
(continuación)

| Comp. | Estructura   | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|--|----------------------|---|--------------------------|
| 83    |  <p><sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10.95 (s, 1H). 8.67 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).</p>                                    | 399.20               | 1.505                                       | 0.06                     |
| 84    |  <p><sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10.59 (s, 1H). 8.78 (d, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.94-7.81 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H). 3.78 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).</p> | 399.20               | 1.456                                       | 128                      |
| 85    |   | 382.20               | 1.022                                       | 37                       |
| 86    |   | 397.20               | 1.074                                       | 0.38                     |
| 87    |   | 382.20               | 1.428                                       | 0.72                     |
| 88    |   | 381.2                | 1.15  | 0.38                     |

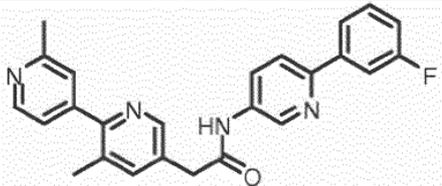
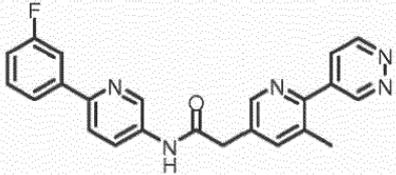
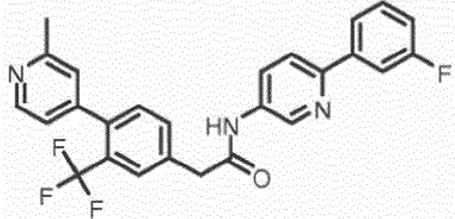
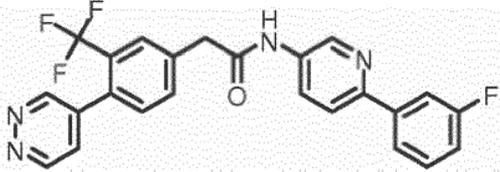
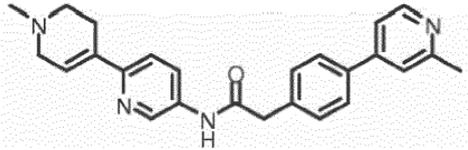
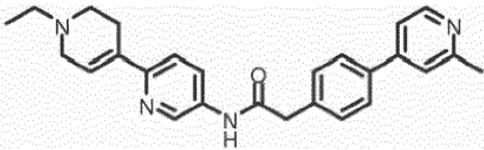
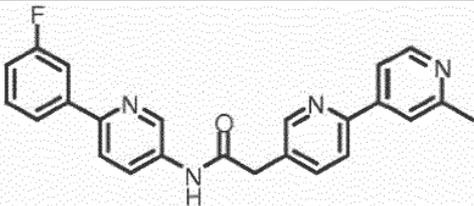
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 89    |    | 368.2                | 1.19  | 2.8                      |
| 90    |    | 427.1                | 0.931                                       | 0.66                     |
| 91    |   | 443.1                | 1.089                                       | 0.3                      |
| 92    |  | 463.1                | 1.052                                       | 31                       |
| 93    |  | 401.2                | 0.775                                       | 705                      |
| 94    |  | 383.20               | 0.983                                       | 2.1                      |
| 95    |  | 369.2                | 1.23  | 1.8                      |

(continuación)

| Comp. | Estructura   | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|--|----------------------|---|--------------------------|
| 96    |     | 382.1                | 1.274                                       | 2.5                      |
| 97    |     | 387.10               | 1.901                                       |                          |
| 98    |    | 457.2                | 1.159                                       |                          |
| 99    |   | 471.2                | 1.277                                       |                          |
| 100   |   | 483.2                | 1.280                                       |                          |
| 101   |  | 385.2                | 0.791                                       | 66                       |

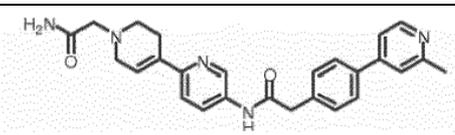
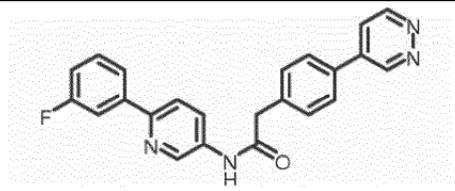
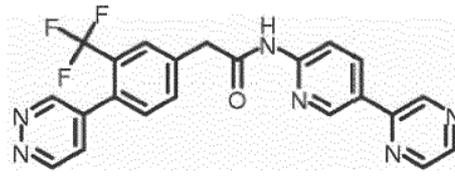
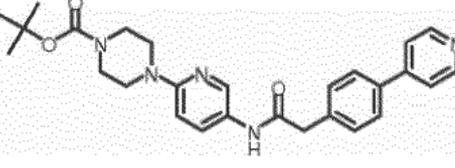
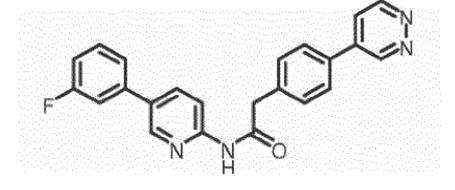
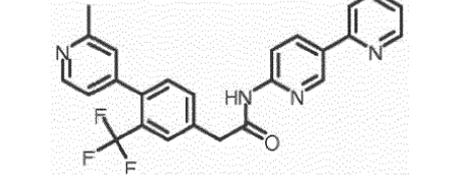
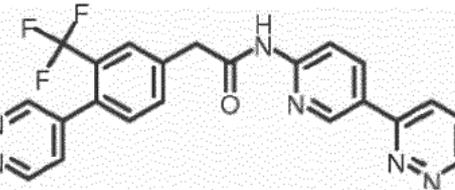
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 102   |    | 413.20               | 1.393                                       | 0.23                     |
| 103   |    | 400.20               | 1.496                                       | 0.59                     |
| 104   |   | 466.20               | 1.669                                       | 0.29                     |
| 105   |  | 453.10               | 1.940                                       | 0.11                     |
| 106   |  | 399.2                | 0.781                                       | 19                       |
| 107   |  | 413.2                | 0.810                                       | 35                       |
| 108   |  | 399.2                | 1.354                                       | 0.2                      |

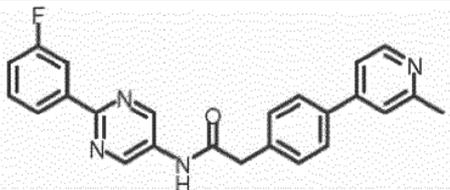
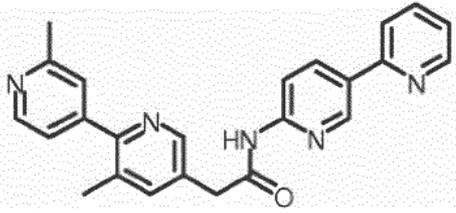
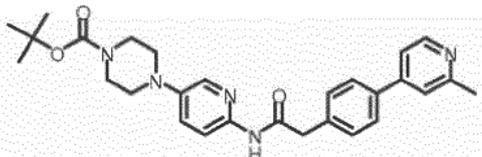
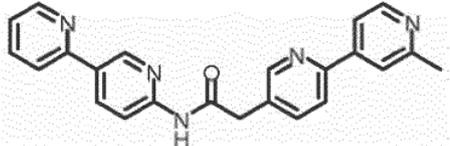
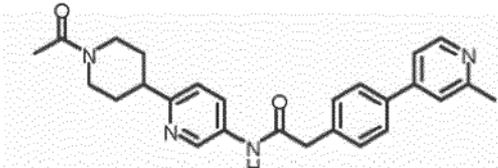
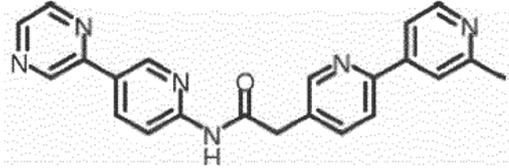
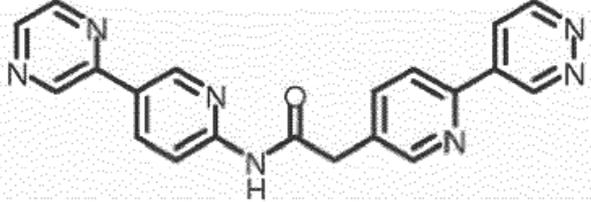
(continuación)

| Comp. | Estructura | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|------------|----------------------|---|--------------------------|
| 109   |            | 369.2                | 1.74  | 1.3                      |
| 110   |            | 382.2                | 1.36  | 0.08                     |
| 111   |            | 455.2                |   | 0.11                     |
| 112   |            | 436.10               | 1915  | 0.1                      |
| 113   |            | 369.20               | 1.759                                       | 0.8                      |
| 114   |            | 386.10               | 1709  | 0.6                      |
| 115   |            | 386.10               | 4.545                                       | 1.6                      |

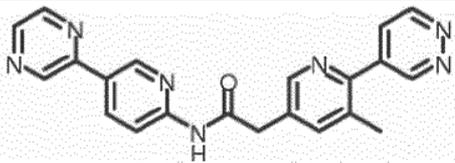
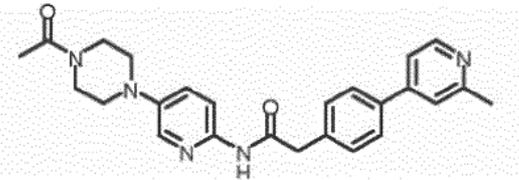
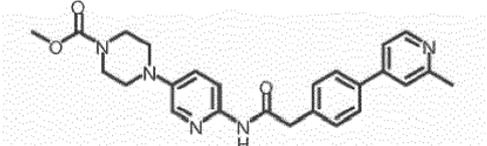
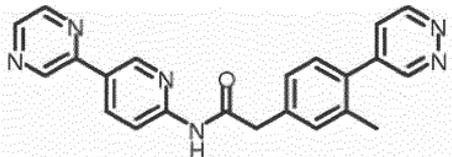
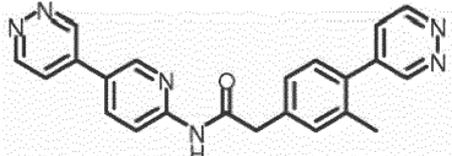
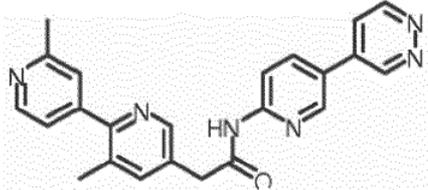
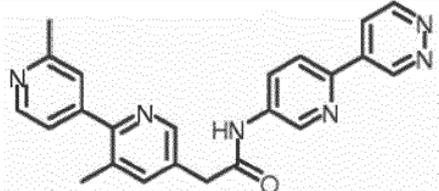
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 116   |    | 442.20               | 0.781                                       | 12.4                     |
| 117   |    | 385.10               | 1.611                                       | 1.1                      |
| 118   |   | 437.10               | 1.305                                       | 0.1                      |
| 119   |  | 488.20               | 1.234                                       | 1.3                      |
| 120   |  | 385.10               | 1.787                                       | 0.1                      |
| 121   |  | 449.20               | 1.230                                       | 0.1                      |
| 122   |  | 437.10               | 1.459                                       | 0.2                      |

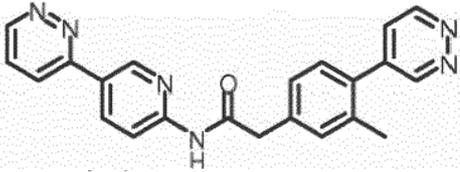
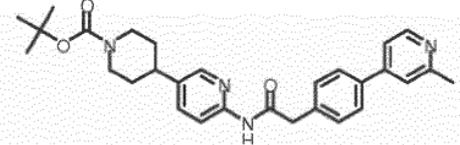
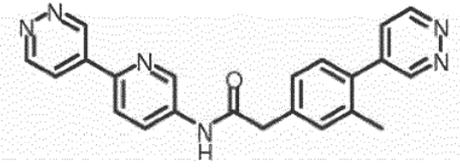
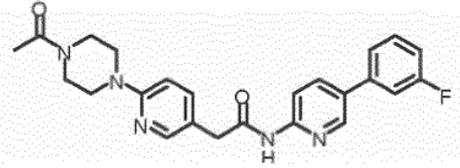
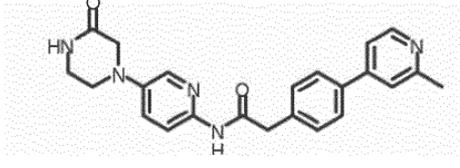
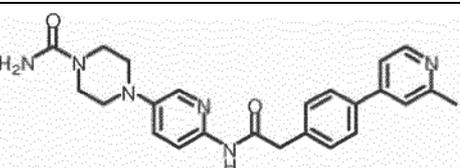
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|--|--------------------------|
| 123   |    | 39910                | 1611                                     | 0.9                      |
| 124   |    | 396.20               | 0.949                                    | 0.2                      |
| 125   |   | 488.20               | 1.408                                    | 0.2                      |
| 126   |  | 382.20               | 0.947                                    | 0.5                      |
| 127   |  | 429.20               | 0.801                                    | 780                      |
| 128   |  | 383.20               | 1.080                                    | 0.4                      |
| 129   |  | 370.20               | 1173                                     | 7.1                      |

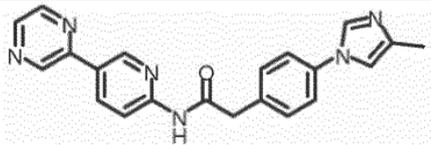
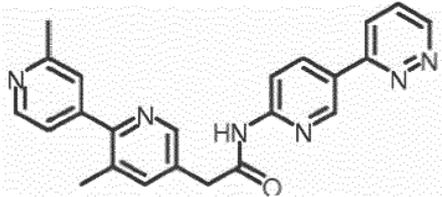
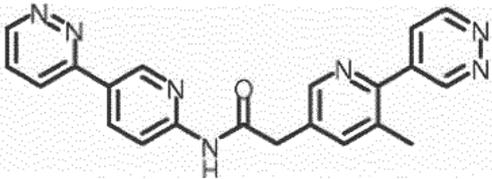
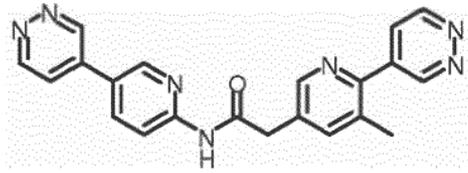
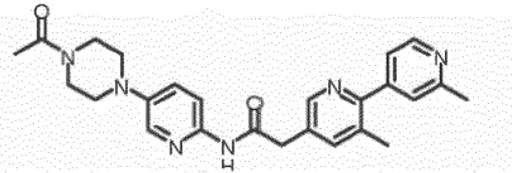
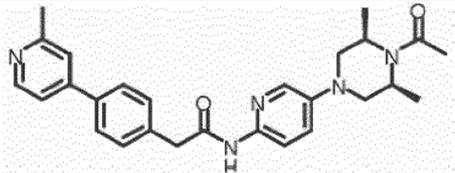
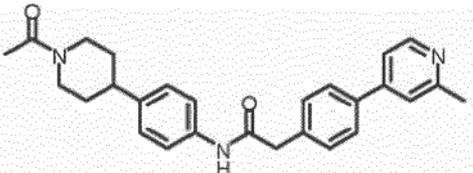
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|--|--------------------------|
| 130   |    | 384.20               | 2.383                                    | 0.7                      |
| 131   |    | 430.20               | 0.880                                    | 0.3                      |
| 132   |   | 446.20               | 1.042                                    | 0.1                      |
| 133   |  | 383.20               | 1.369                                    | 0.1                      |
| 134   |  | 383.20               | 0.968                                    | 0.8                      |
| 135   |  | 397.20               | 2.197                                    | 3.2                      |
| 136   |  | 397.10               | 0.918                                    | 127                      |

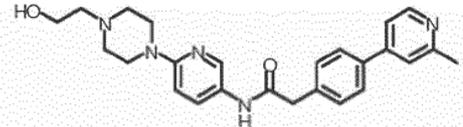
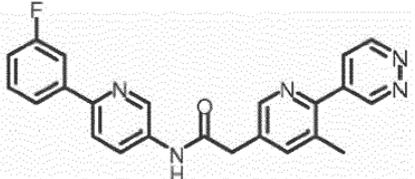
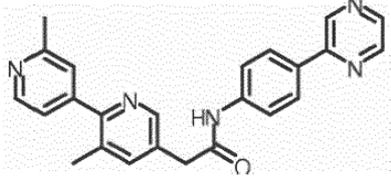
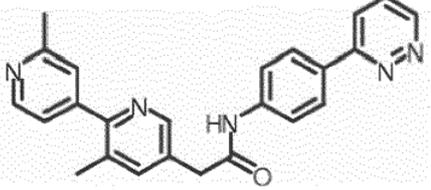
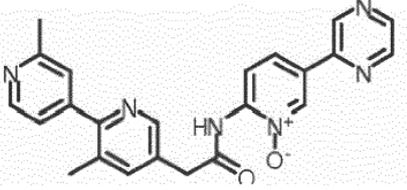
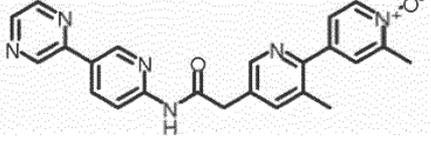
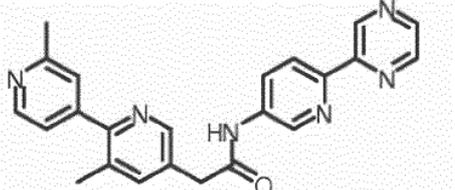
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 137   |    | 383.10               | 1.220                                       | 0.9                      |
| 138   |    | 487.20               | 1.545                                       | 2.7                      |
| 139   |   | 383.20               | 1.221                                       | 10.3                     |
| 140   |  | 434.20               | 1.433                                       | 4.3                      |
| 141   |  | 402.10               | 0.826                                       | 19.5                     |
| 142   |  | 431.20               | 0.885                                       | 1.4                      |
| 143   |  | 384.10               | 0.948                                       | 0.6                      |

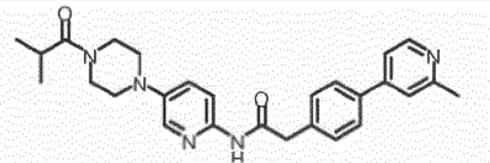
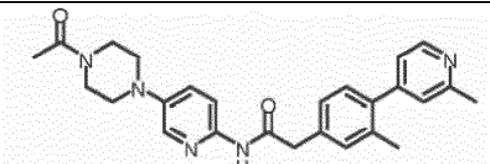
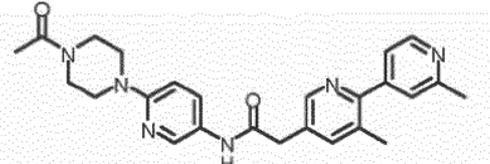
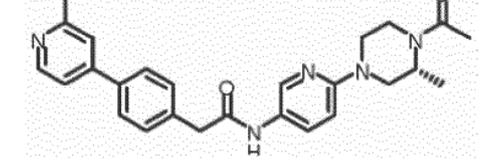
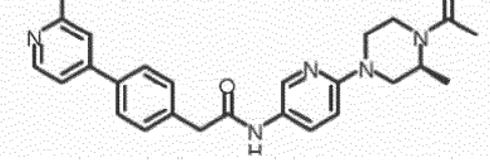
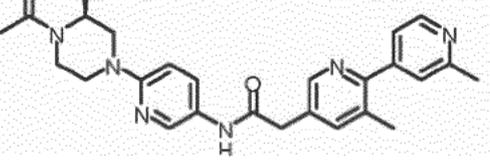
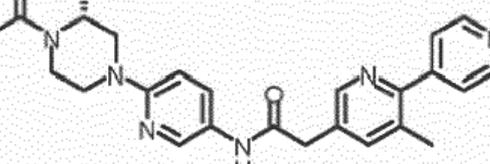
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 144   |    | 430.20               | 0.843                                       | 17.4                     |
| 145   |    | 397.20               | 0.950                                       | 1.0                      |
| 146   |   | 384.20               | 1.004                                       | 5.7                      |
| 147   |  | 384.20               | 0.979                                       | 55                       |
| 148   |  | 445.20               | 0.772                                       | 1.6                      |
| 149   |  | 458.20               | 0.990                                       | 4.2                      |
| 150   |  | 428.20               | 1.271                                       | 65                       |

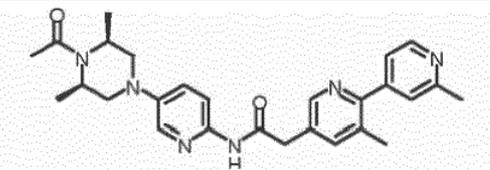
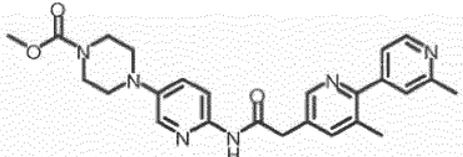
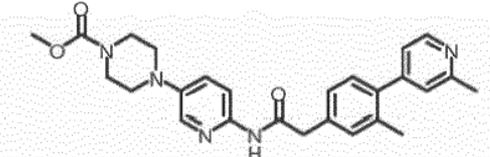
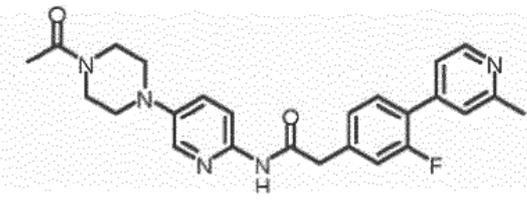
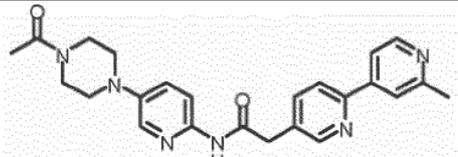
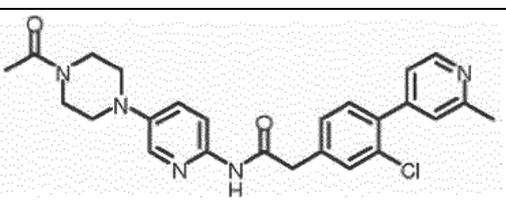
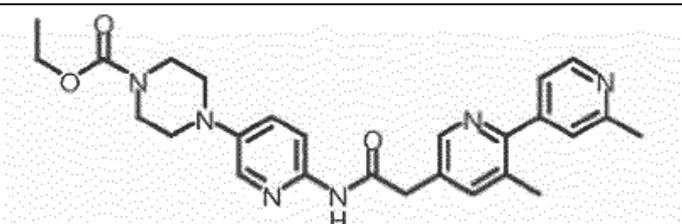
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 151   |    | 432.20               | 0.750                                       | 163                      |
| 152   |    | 400.20               | 1.459                                       | 0.3                      |
| 153   |   | 396.20               | 1.160                                       | 0.8                      |
| 154   |  | 396.20               | 1.011                                       | 2.5                      |
| 155   |  | 413.20               | 0.854                                       |                          |
| 156   |  | 413.20               | 1.027                                       | 8.0                      |
| 157   |  | 397.20               | 1.040                                       | 1.6                      |

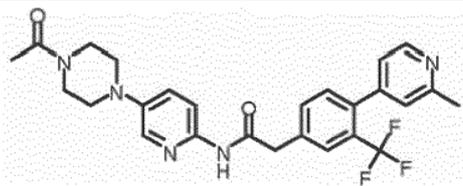
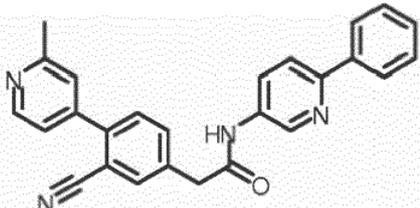
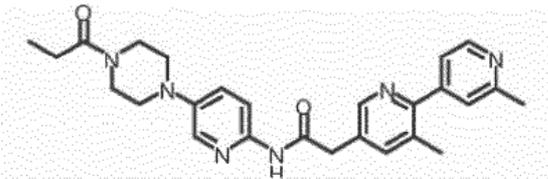
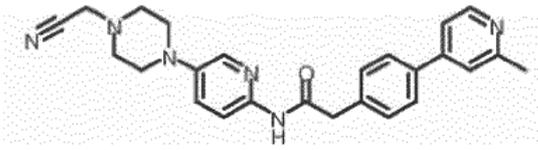
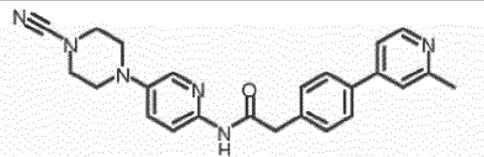
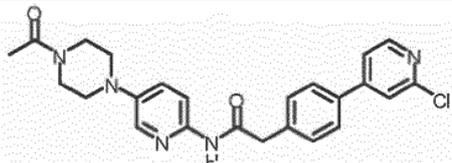
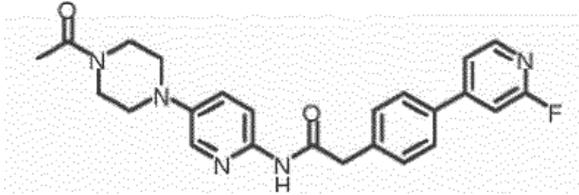
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|--|--------------------------|
| 158   |    | 458.20               | 1.075                                    | 50.6                     |
| 159   |    | 444.20               | 0.942                                    | 0.2                      |
| 160   |   | 445.20               | 0.462                                    | 67                       |
| 161   |  | 444.20               | 0.802                                    | 45                       |
| 162   |  | 444.20               | 1.070                                    | 10                       |
| 163   |  | 459.20               | 0.747                                    | 102                      |
| 164   |  | 459.20               | 0.726                                    | 51                       |

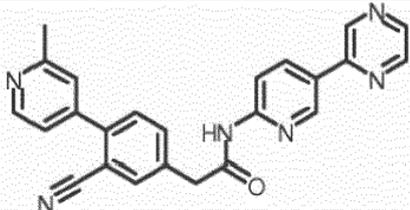
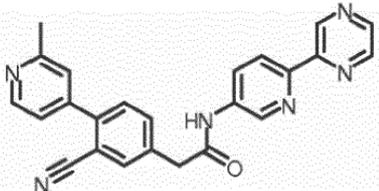
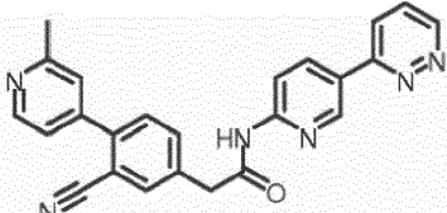
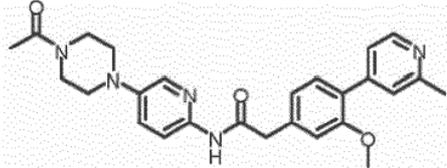
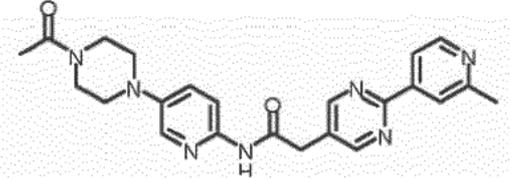
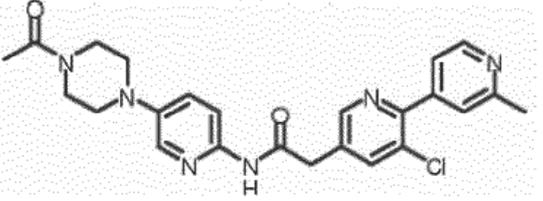
(continuación)

| Comp. | Estructura   | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|--|----------------------|---|--------------------------|
| 165   |     | 473.20               | 0.965                                       | 14                       |
| 166   |     | 474.20               | 1.818                                       | 0.1                      |
| 167   |    | 460.20               | 1.161                                       | 0.1                      |
| 168   |   | 448.10               | 0.963                                       | 0.1                      |
| 169   |   | 431.20               | 0.479                                       | 258                      |
| 170   |   | 464.10               | 0.999                                       | 0.1                      |
| 171   |  | 475.20               | 1.084                                       | 0.2                      |

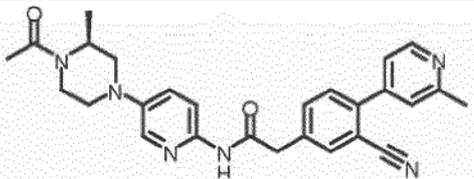
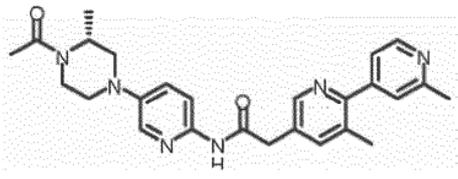
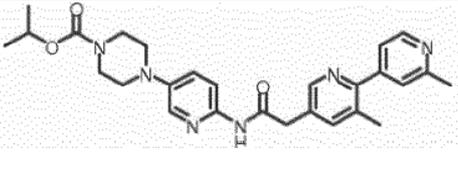
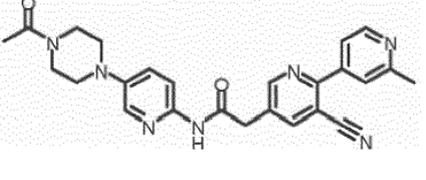
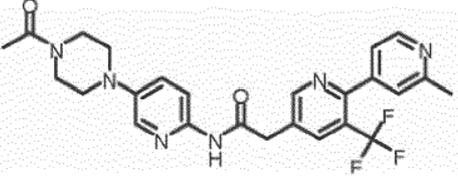
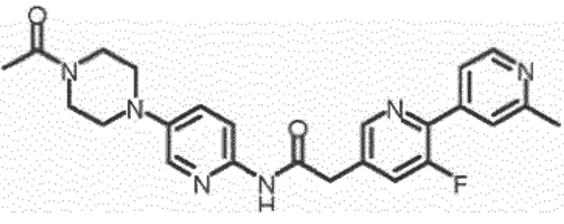
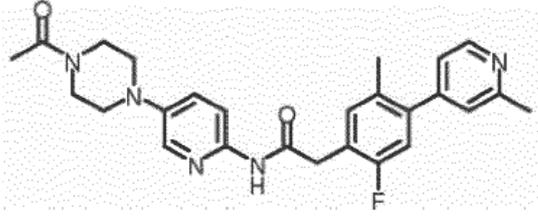
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 172   |    | 498.20               | 1071  | 0.1                      |
| 173   |    | 405.20               | 1.250                                       | 0.1                      |
| 174   |   | 459.20               | 0.822                                       | 0.5                      |
| 175   |  | 427.20               | 1.076                                       | 1.1                      |
| 176   |  | 413.20               | 1.097                                       | 0.4                      |
| 177   |  | 450.10               | 1.433                                       | 0.2                      |
| 178   |  | 434.30               | 1367  | 0.1                      |

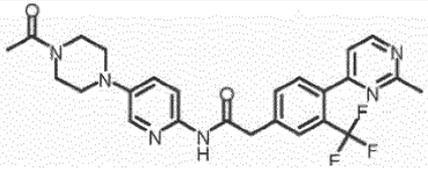
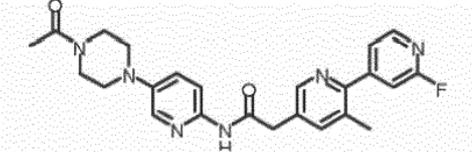
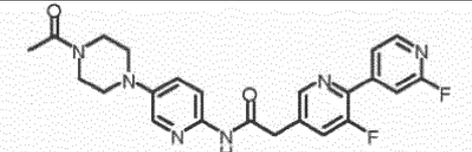
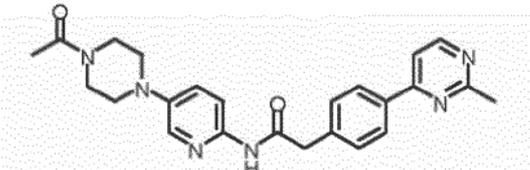
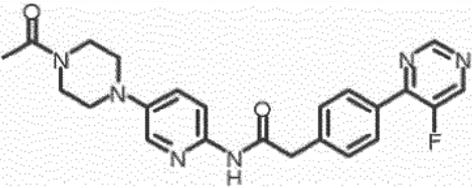
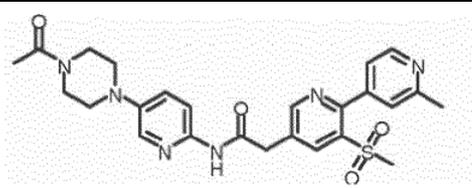
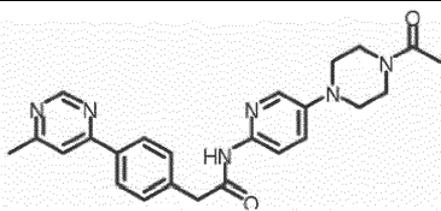
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 179   |    | 407.20               | 1.124                                       | 0.1                      |
| 180   |    | 407.20               | 1.111                                       | 0.1                      |
| 181   |  | 407.20               | 1.036                                       | 0.1                      |
| 182   |  | 460.20               | 0.928                                       | 0.1                      |
| 183   |  | 433.20               | 0.598                                       | 0.3                      |
| 184   |  | 465.20               | 1.046                                       | 0.1                      |

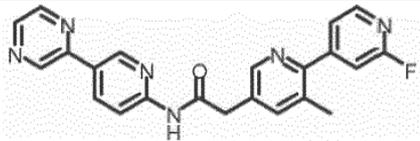
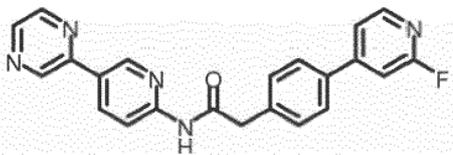
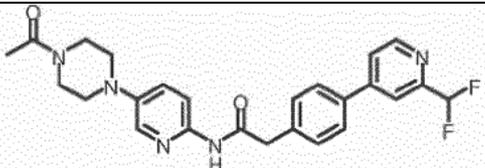
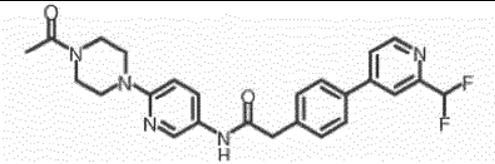
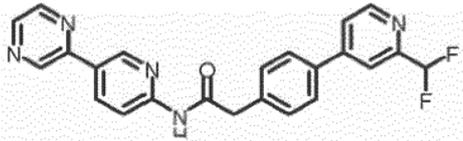
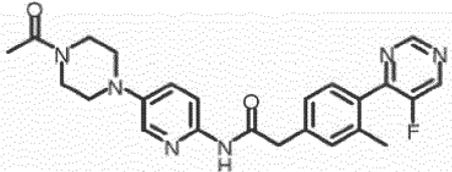
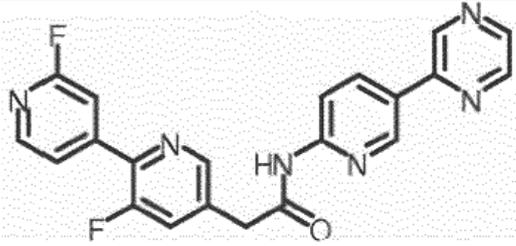
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 185   |    | 469.20               | 0.726                                       | 0.1                      |
| 186   |    | 459.20               | 0.885                                       | 7.6                      |
| 187   |   | 489.20               | 1.202                                       | 0.1                      |
| 188   |  | 456.2                | 0.889                                       | 0.2                      |
| 189   |  | 499.2                | 1.084                                       | 0.1                      |
| 190   |  | 449.2                | 0.922                                       | 0.2                      |
| 191   |  | 462.20               | 0.970                                       | 0.04                     |

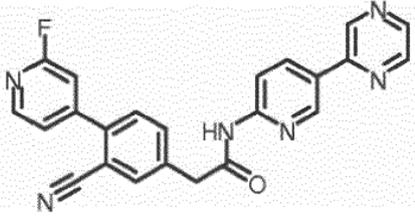
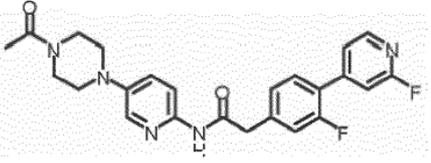
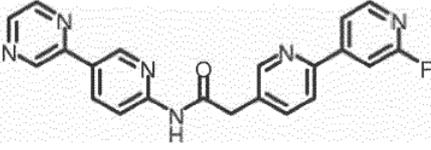
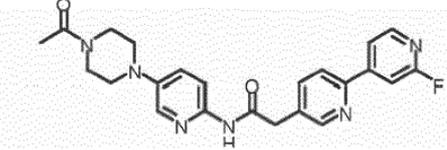
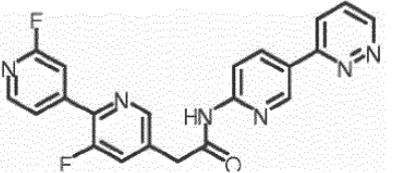
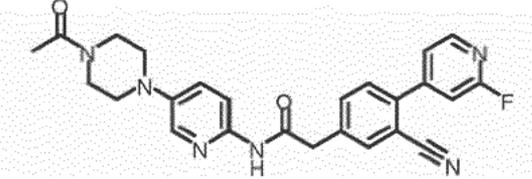
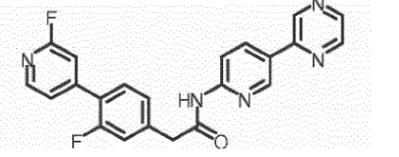
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 192   |    | 499.20               | 1.319                                       | 0.2                      |
| 193   |    | 449.20               | 1.080                                       | 0.1                      |
| 194   |   | 453.10               | 1.311                                       | 1.3                      |
| 195   |  | 431.20               | 1.042                                       | 14                       |
| 196   |  | 435.10               | 1.215                                       | 6.7                      |
| 197   |  | 509.2                | 0.742                                       | 71                       |
| 198   |  | 431.20               | 1.289                                       | 63                       |

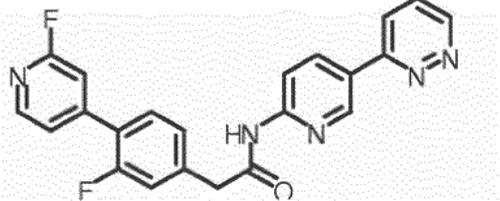
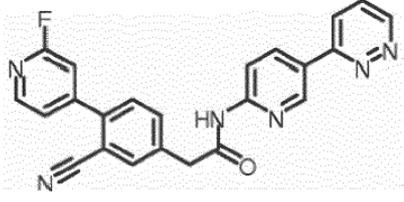
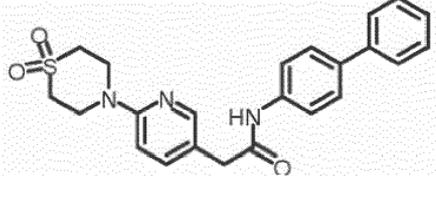
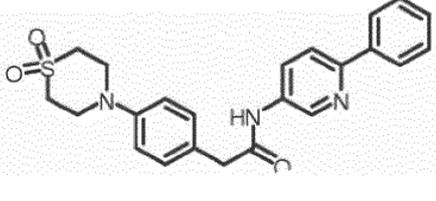
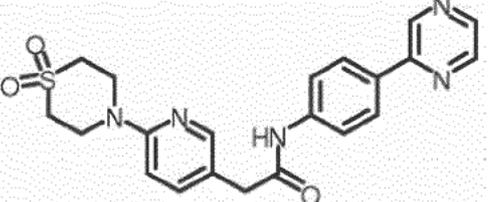
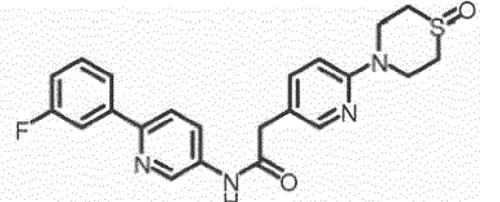
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|--|--------------------------|
| 199   |    | 40110                | 1.388                                    | 0.2                      |
| 200   |    | 38610                | 1.837                                    | 0.2                      |
| 201   |   | 466.3                | 1.339                                    | 2.5                      |
| 202   |  | 466.3                | 1.430                                    |                          |
| 203   |  | 418.2                | 1.860                                    | 4.7                      |
| 204   |  | 449.10               | 1.239                                    | 7                        |
| 205   |  | 405.20               | 1.851                                    | 0.1                      |

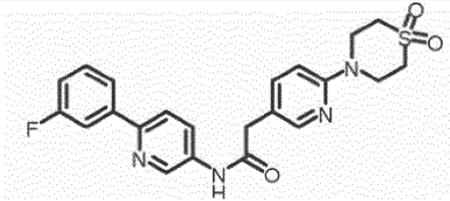
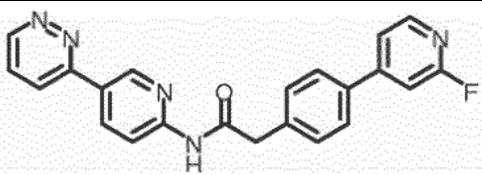
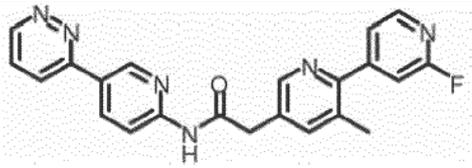
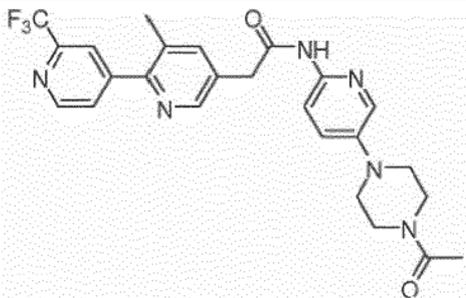
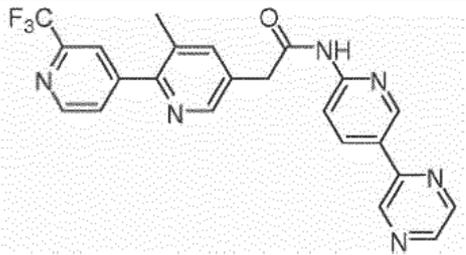
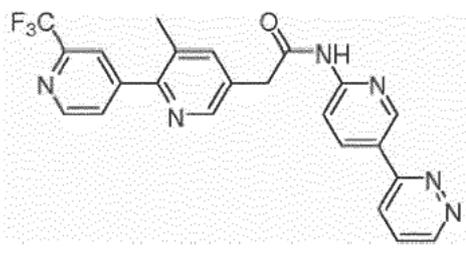
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 206   |    | 411.2                | 1.888                                       | 0.2                      |
| 207   |    | 452.2                | 1.752                                       | 0.2                      |
| 208   |   | 387.10               | 1.683                                       | 0.4                      |
| 209   |  | 435.20               | 1.331                                       | 5.4                      |
| 210   |  | 405.10               | 1.725                                       | 0.4                      |
| 211   |  | 459.2                | 1.638                                       | 0.1                      |
| 212   |  | 404.1                | 2.043                                       | 0.2                      |

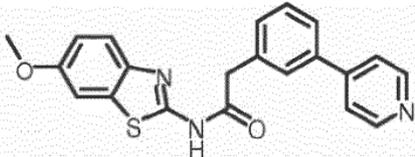
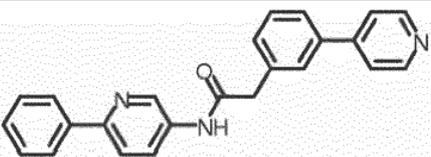
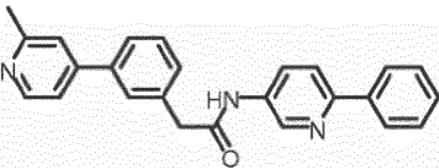
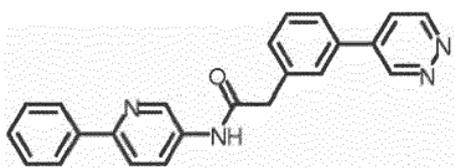
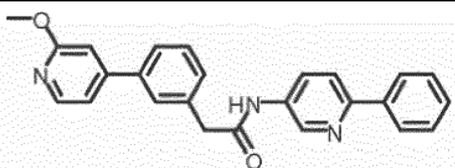
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 213   |    | 404.2                | 2069  | 0.1                      |
| 214   |    | 411.2                | 1.905                                       | 0.2                      |
| 215   |  | 422.20               | 1.720                                       | 4.2                      |
| 216   |  | 422.20               | 1.444                                       | 2.1                      |
| 217   |  | 424.20               | 1.086                                       | 6.7                      |
| 218   |  | 425.20               | 0.272                                       | 2.3                      |

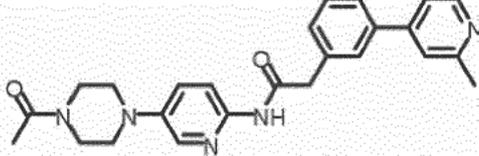
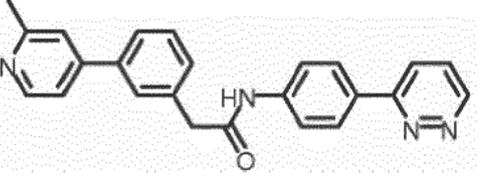
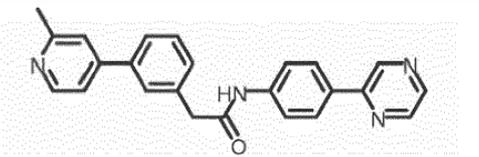
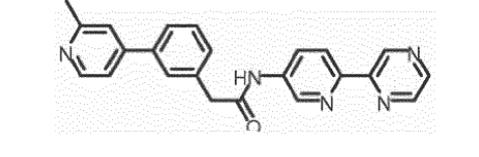
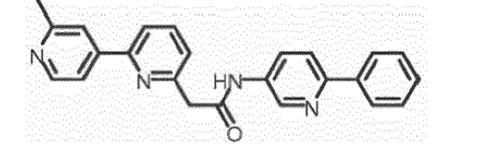
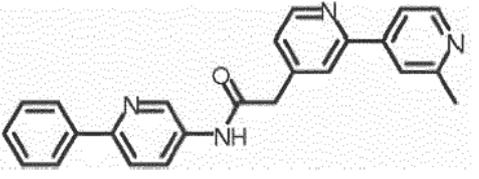
(continuación)

| Comp. | Estructura  | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|---|----------------------|---|--------------------------|
| 219   |    | 441.20               | 0.331                                       | 0.8                      |
| 220   |    | 386.10               | 1.644                                       | 0.3                      |
| 221   |   | 401.10               | 1.216                                       | 0.3                      |
| 222   |  | 498.8                | 2.218                                       |                          |
| 223   |  | 450.8                | 1.859                                       |                          |
| 224   |  |                      |   |                          |

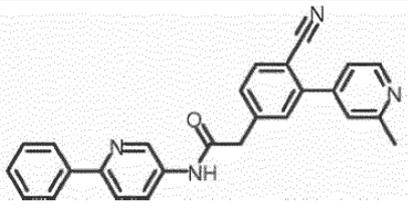
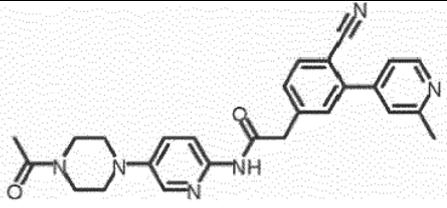
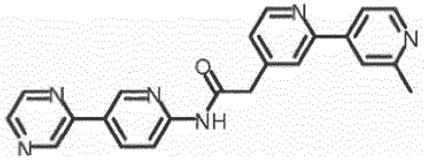
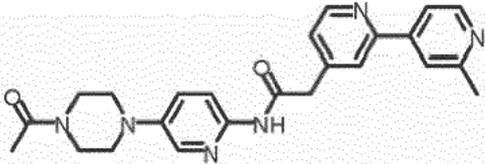
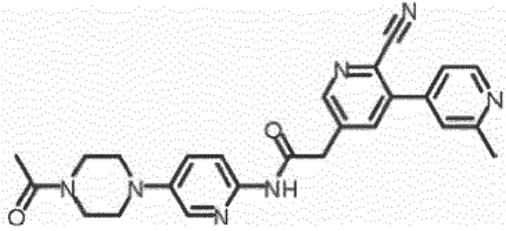
(continuación)

| Comp. | Estructura   | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|--|----------------------|--|--------------------------|
| 225   |   | 37610                | 1761                                     | 118                      |
| 226   | <br><sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.57 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.65 (d, 2H), 8.17 (dd, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 1H), 3.83 (s, 2H).  | 366.20               | 1.190                                    | 1.9                      |
| 227   | <br><sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.63(s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.40-7.36 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).                 | 380 20               | 1.189                                    | 0.6                      |
| 228   | <br><sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.57(s, 1H), 9.65(m, 1H), 9.29 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.04-8.00 (m, 3H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.83(dt, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 1H), 3.84 (s, 2H).  | 367.20               | 1.356                                    | 22                       |
| 229   | <br><sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.62(s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 2H). | 396.20               | 1.705                                    | 95                       |

(continuación)

| Comp. | Estructura   | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|--|----------------------|--|--------------------------|
| 230   |  <p><sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10.56 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.55(s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H). 3.14-3.04(m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).</p>   | 430.30               | 0.917                                    | 29                       |
| 231   |  <p><sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10.48(s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).</p>           | 380.80               | 1.483                                    | 6                        |
| 232   |   | 381.20               | 1.289                                    | 1.3                      |
| 233   |   | 382.20               | 1.156                                    | 14                       |
| 234   |   | 381.20               | 0.241                                    | 2.9                      |
| 235   |  <p><sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10.63(s, 1H), 8.83(d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.08 9s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.48-7.45(m, 3H), 7.40-7.37(m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).</p> | 380.90               | 1.499                                    | 0.2                      |

(continuación)

| Comp. | Estructura   | MS<br>(m/z)<br>(M+1) | Tiempo<br>de<br>retención<br>de LC<br>(min) | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|--|----------------------|---|--------------------------|
| 236   |   | 405.20               | 1.267                                       | 0.2                      |
| 237   |   | 455.20               | 0.653                                       | 1.5                      |
| 238   |   | 383.20               | 1621  | 0.9                      |
| 239   | <br><sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMS4-d <sub>6</sub> ) δ 10.65 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.05-8.04 (m, 2H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 4H), 3.15-3.06(m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). | 431.30               | 0.770                                       | 123                      |
| 240   |   | 456.20               | 1.087                                       | 10                       |

## Ensayos

Ensayo del informador de Wnt-Luc para inhibición de la ruta de señalización de Wnt

- 5 Células TM3 de células de Leydig en ratón (obtenidas de American Type Culture Collection, ATCC, Manassas VA) son cultivadas en mezcla 1:1 de medio F12 de Ham y medio de Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con FBS al 2.5%, (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) y suero de caballo al 5% (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), 50 unidades/mL de penicilina y 50 µg/mL de estreptomicina (Gibco/Invitrogen,

Carlsbad, CA) a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5% en atmósfera de aire. Células TM3 en una placa de 10 cm son contransfectadas con 8 µg de plásmido informador de STF que contiene un gen de luciferasa dirigido por elementos que responden a Wnt y 2 µg de pcDNA3.1-Neo (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) con 30 µL de FuGENE6 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) siguiendo el protocolo del fabricante. Las líneas celulares estables (TM3 Wnt-luc) se seleccionaron con 400 µg/ml de G418 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA). Las células Wnt-Luc de TM3 y las células Wnt3a de células L (obtenidas de American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA; cultivadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con FBS al 10% (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) y 50 unidades/mL de penicilina y 50 µg/mL de estreptomina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5% en atmósfera de aire) son tripsinizadas y cocultivadas en una placa de 384 pozos con medio DMEM suplementado con FBS al 2%, y tratadas con diferentes concentraciones de un compuesto de la invención. Después de 24 horas, las actividades de luciferasa de luciérnaga son ensayadas con el Sistema de Ensayo de Luciferasa de Brigh-Glo™ (Promega, Madison, WI). El IC<sub>50</sub> es medido cuando el efecto del compuesto reduce la señal de luminiscencia por 50%.

Ensayo del informador de Wnt-Luc para la inhibición de la ruta de señalización de Wnt

293 células embrionarias de riñón humano (obtenidas de American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) son cultivadas en medio DMEM (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con FBS al 10% (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), 50 unidad/mL de penicilina y 50 µg/mL de estreptomina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 °C con CO<sub>2</sub> 5% en atmósfera de aire. 293 células en una placa de 10 cm son cotransfectadas con 8 µg de plásmido informador de STF que contiene un gen de luciferasa dirigido por elementos que responden a Wnt y 2 µg de pcDNA3.1-Neo (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) con 30 µL de FuGENE6 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) siguiendo el protocolo del fabricante. Líneas celulares estables (293 Wnt-luc) son seleccionadas con 400 µg/mL de G418 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA). Las 293 células Wnt-Luc y las células Wnt3a de células L (obtenidas de American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) son tratadas con tripsina y cocultivadas en una placa de 384 pozos con medio DMEM suplementado con FBS al 2%, y tratadas con diferentes concentraciones de un compuesto de la invención. Después de 24 horas, las actividades de luciferasa de luciérnaga son ensayadas con el Sistema de Ensayo de Luciferasa de Bright-Glo™ (Promega, Madison, WI). El IC<sub>50</sub> es medido mide cuando el efecto del compuesto reduce la señal de luminiscencia por 50%.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos aquí son solamente para fines ilustrativos

REIVINDICACIONES

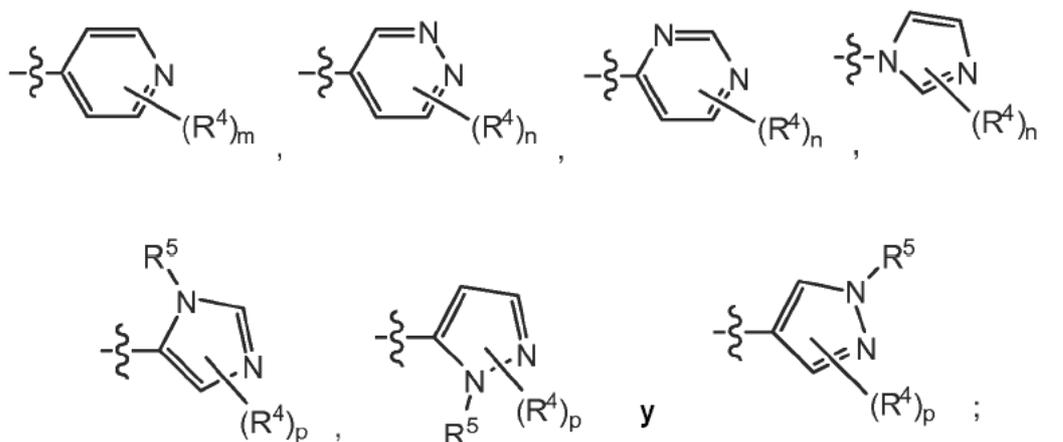
1. Un compuesto que tiene la fórmula (1) o (2):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 el anillo E es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son independientemente un C<sub>1-5</sub> heterociclo, quinolinilo, o un heteroarilo seleccionado del grupo



en donde cualquier heterociclo de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> puede ser opcionalmente sustituido con -LC(O)R<sup>10</sup>;

10 B es benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de R<sup>6</sup>;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son independientemente CR<sup>7</sup> o N;

Y es fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

Z es arilo, C<sub>1-5</sub> heterociclo, o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

15 cada Y y Z son opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -C(O)CH<sub>3</sub>, o a C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con halo, alcoxi o amino;

20 R<sup>6</sup> es hidrógeno, halo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno o C<sub>2-6</sub> alquino, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; CN, -L-W, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -L-C(O)R<sup>10</sup>, -L-C(O)OR<sup>10</sup>, -L-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>; -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -L-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup> es H, halo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, ciano, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano;

$\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{L}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{L}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{OR}^{10}$ ;  $-\text{L}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$  o  $-\text{L}-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ ;

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

- 5  $\text{R}^{10}$  es H,  $-\text{L}-\text{W}$ , o  $\text{C}_{1-6}$  alquilo,  $\text{C}_{2-6}$  alquenoilo o  $\text{C}_{2-6}$  alquinilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano;

L es un enlace o  $(\text{CR}_2)_{1-4}$  en donde R es H o  $\text{C}_{1-6}$  alquilo;

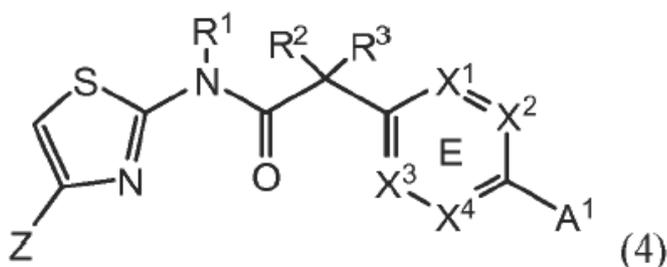
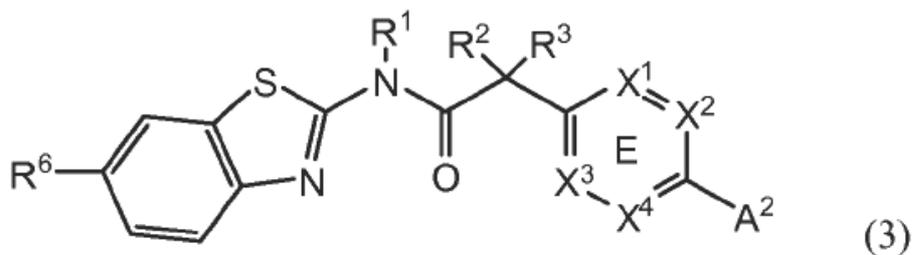
W es  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquilo,  $\text{C}_{1-5}$  heterociclo, arilo o heteroarilo;

m es 0-4;

- 10 n es 0-3;

p es 0-2; y los derivados N-óxido de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es de Fórmula (3) o Fórmula (4):

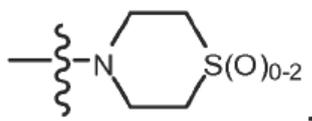


- 15 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$ ,  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ , Z y  $\text{R}^6$  son como se define en la reivindicación 1.

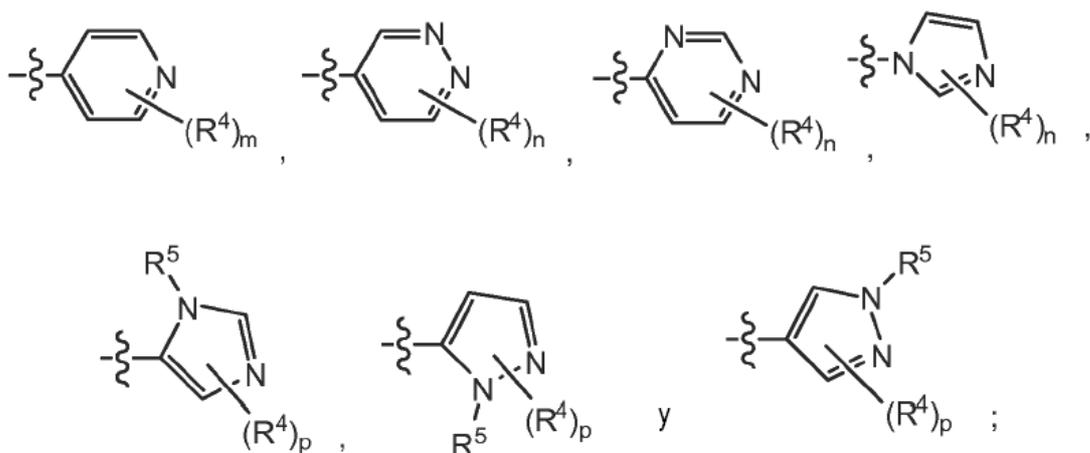
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es fenilo, piridinilo, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazol o 1,2,3,6-tetrahidropiridina, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^6$  es como se define en la reivindicación 1.

- 20 4. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es fenilo, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazol o 1,2,3,6-tetrahidropiridina, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^6$  es como se define en la reivindicación 1.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $\text{A}^1$  y  $\text{A}^2$  son independientemente morfolinilo, piperazinilo, quinolinilo,



o un heteroarilo seleccionado del grupo:

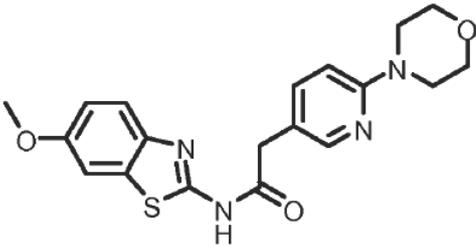
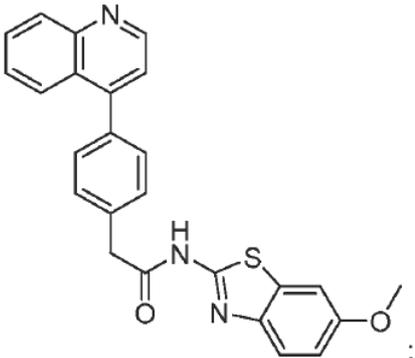
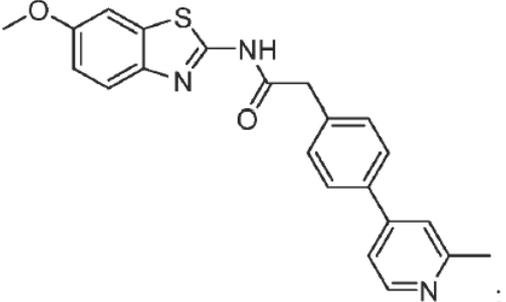
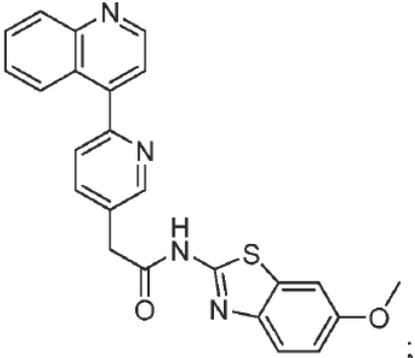
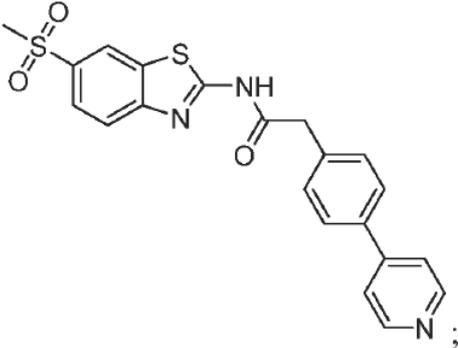


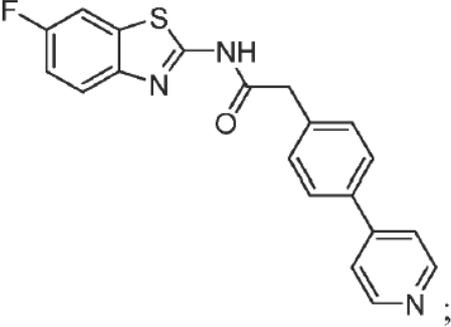
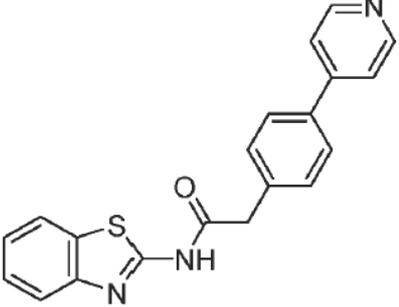
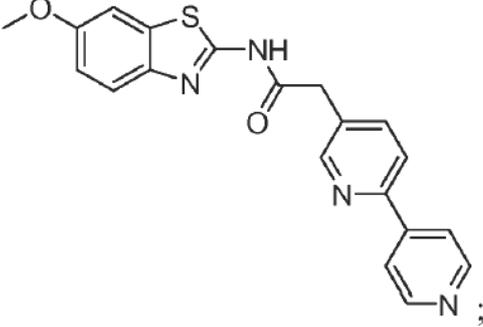
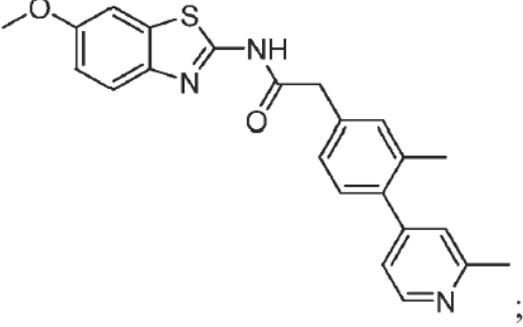
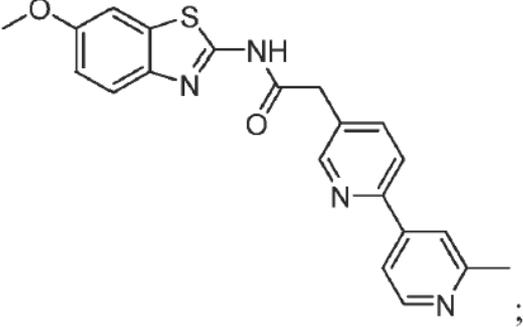
en donde cualquier heterociclo de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> puede ser opcionalmente sustituido con -C(O)CH<sub>3</sub>;

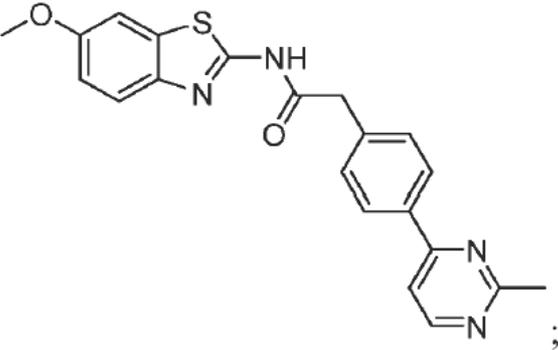
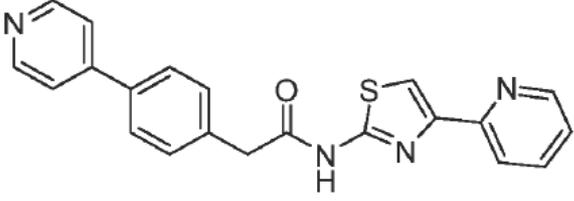
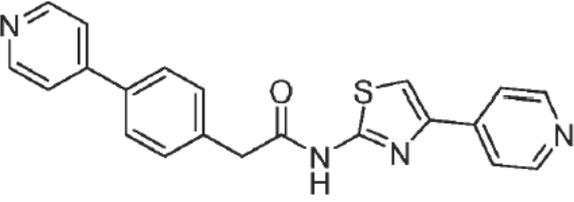
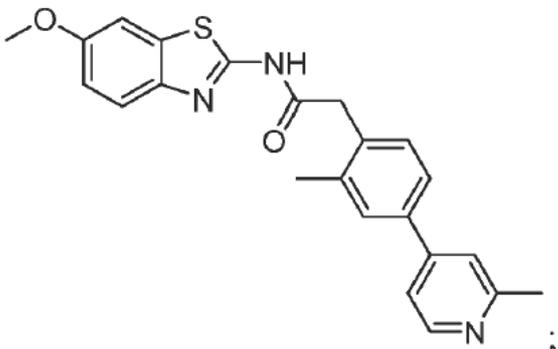
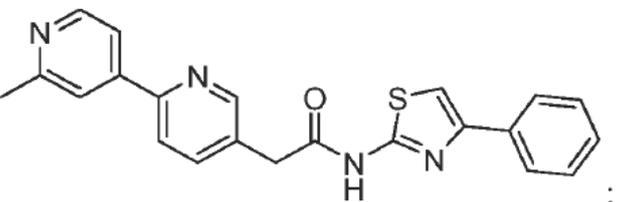
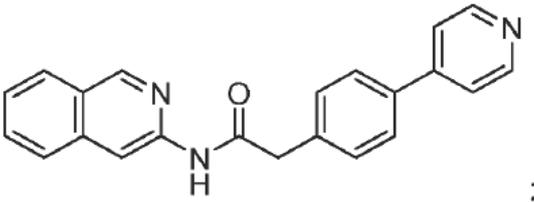
R<sup>4</sup> y n son como se define en la reivindicación 1.

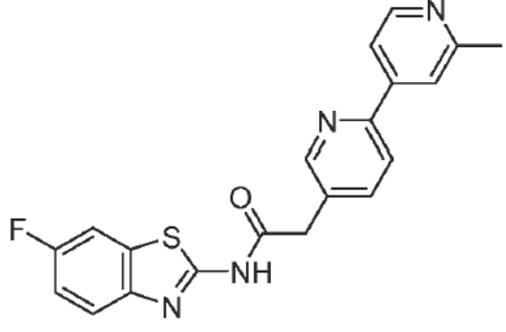
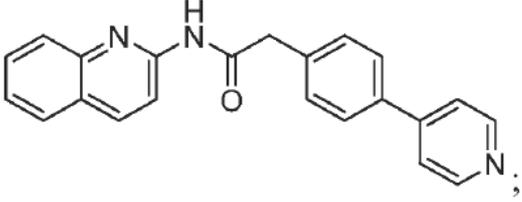
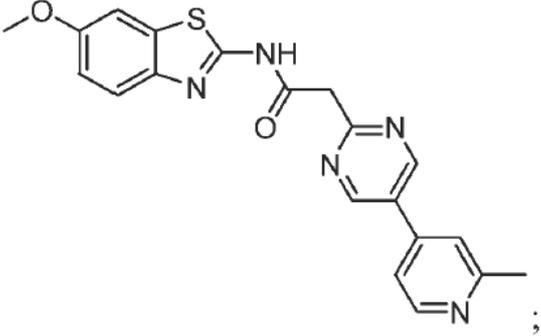
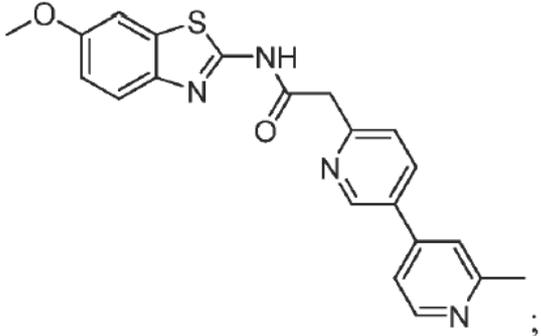
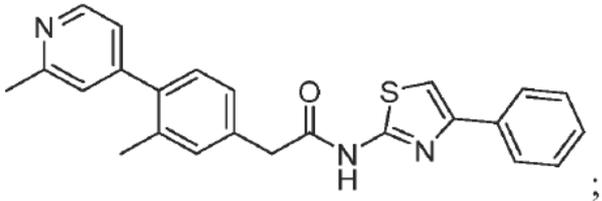
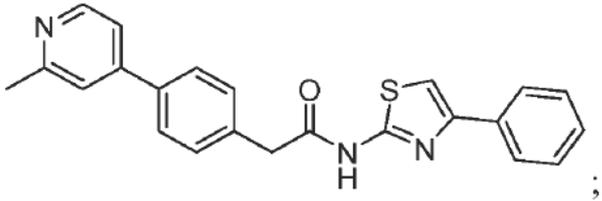
- 5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo E es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con R<sup>7</sup>.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>7</sup> es H, halo, ciano, C<sub>1-6</sub> alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, o un C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente halogenado.
- 10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno, halo, metilo, trifluorometilo y -C(O)CH<sub>3</sub>.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicho compuesto es seleccionado de:

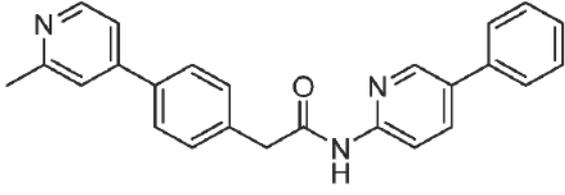
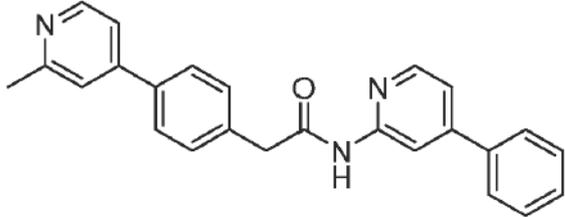
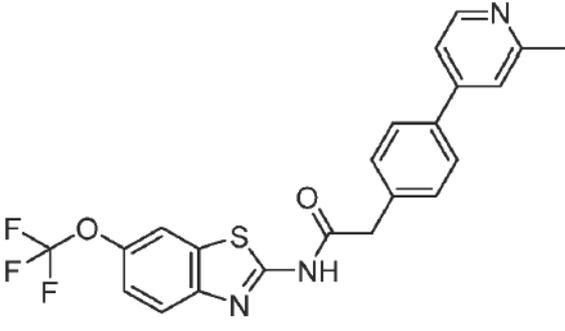
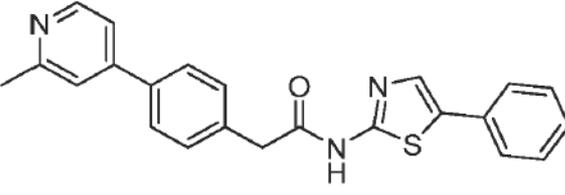
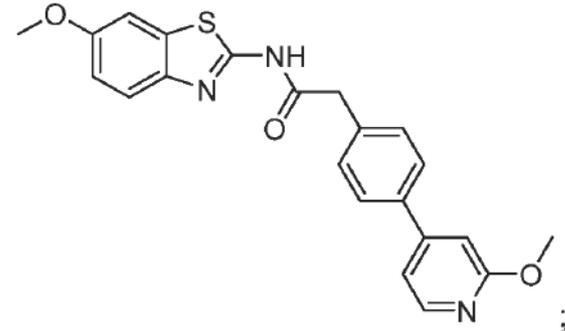
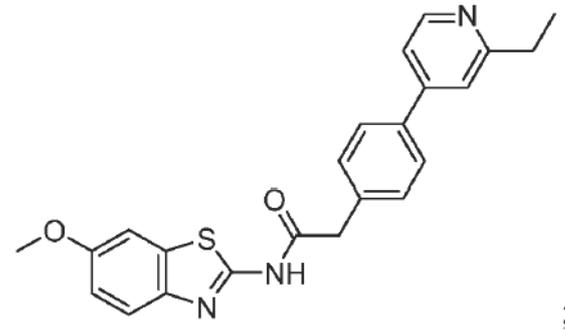
|   |  |
|---|--|
| 2 |  |
| 3 |  |

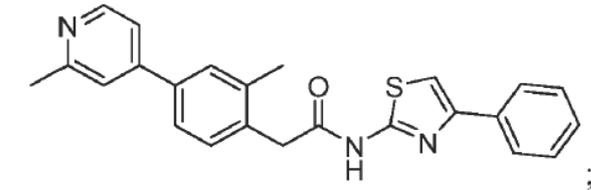
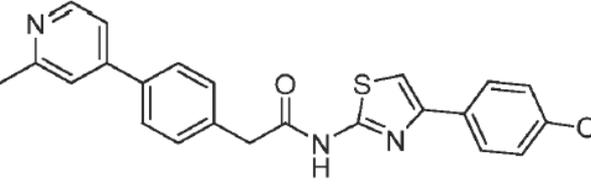
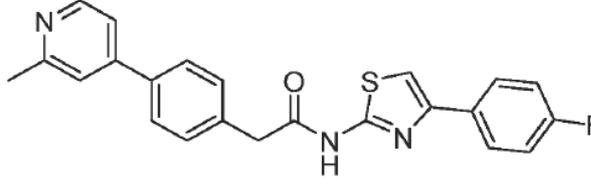
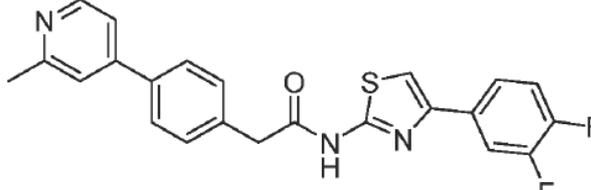
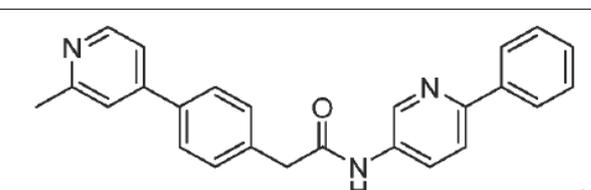
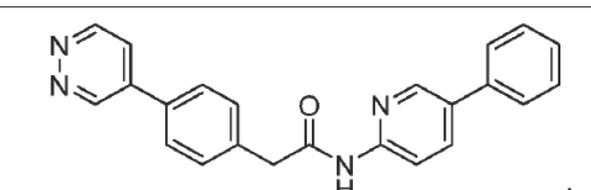
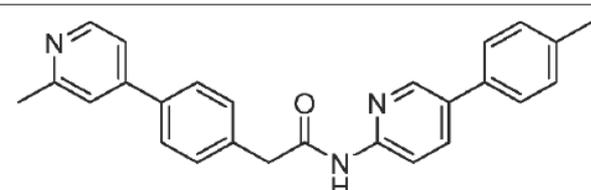
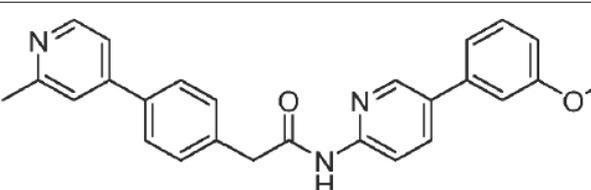
|   |  |
|---|--|
| 4 |  <chem>COc1ccc2nc(s2)NC(=O)CCc3ccn(c3)N4CCOCC4</chem> ;            |
| 5 |  <chem>COc1ccc2nc(s2)NC(=O)CCc3ccc(cc3c4cnc5ccccc45)</chem> ;      |
| 6 |  <chem>COc1ccc2nc(s2)NC(=O)CCc3ccc(cc3c4ccn(C)c4)</chem> ;        |
| 7 |  <chem>COc1ccc2nc(s2)NC(=O)CCc3ccn(c3)c4cnc5ccccc45</chem> ;     |
| 8 |  <chem>CS(=O)(=O)c1ccc2nc(s2)NC(=O)CCc3ccc(cc3c4ccncc4)</chem> ; |

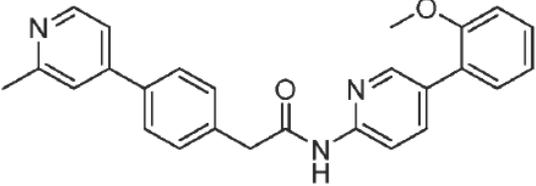
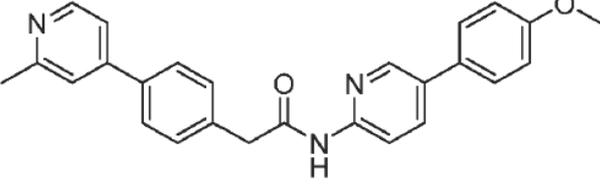
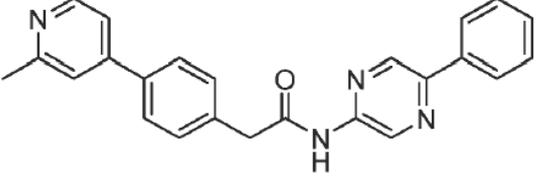
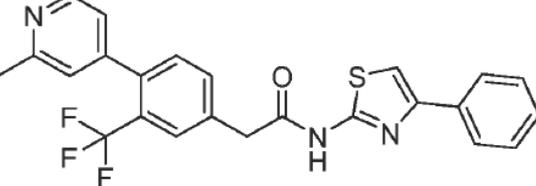
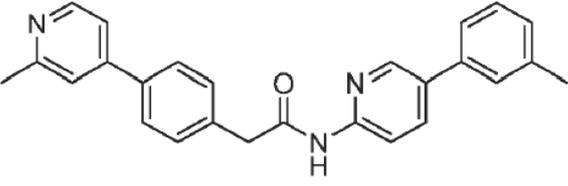
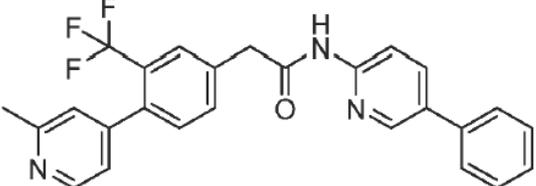
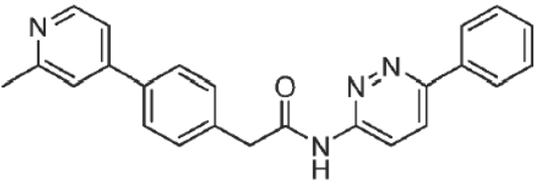
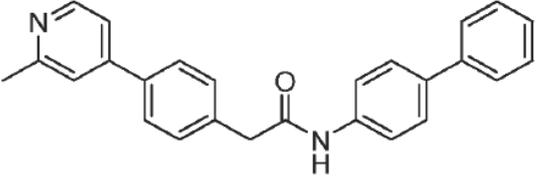
|           |  |
|-----------|--|
| <p>9</p>  |    |
| <p>10</p> |    |
| <p>11</p> |  |
| <p>12</p> |  |
| <p>13</p> |  |

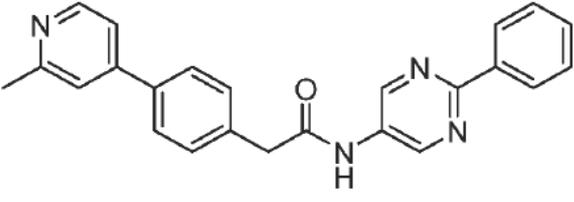
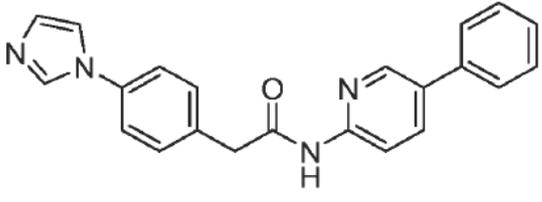
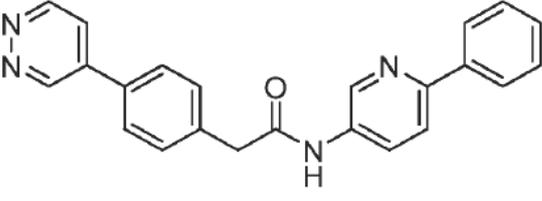
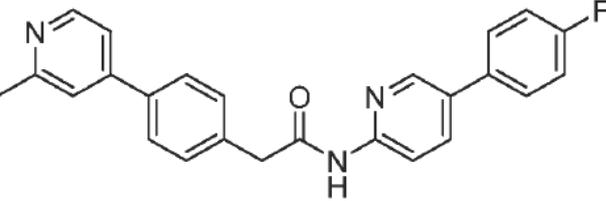
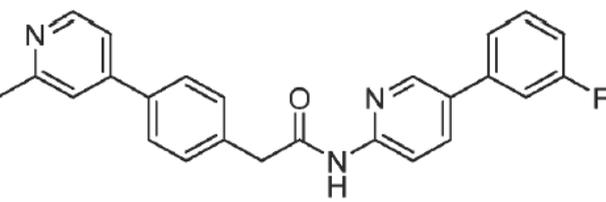
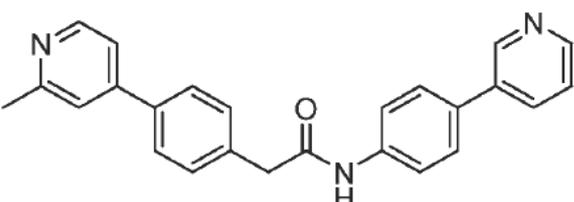
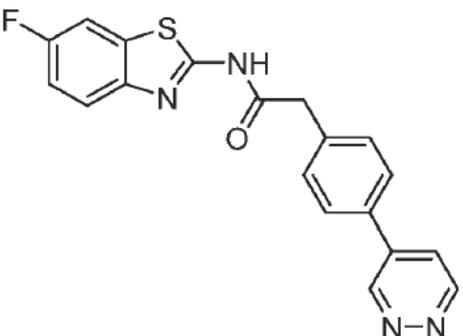
|    |  |
|----|--|
| 14 |    |
| 15 |    |
| 16 |   |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |

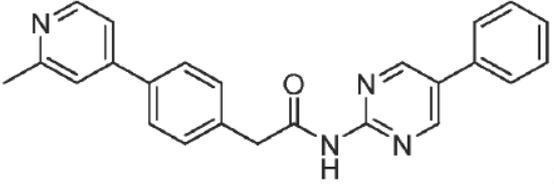
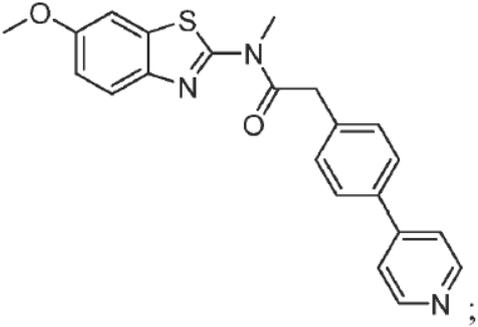
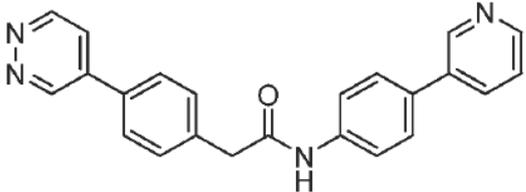
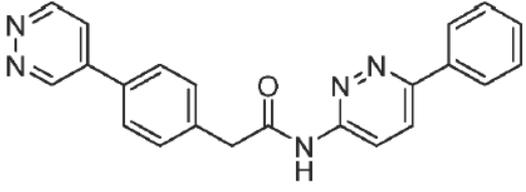
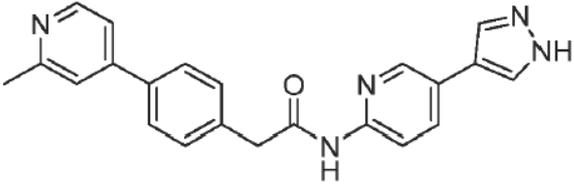
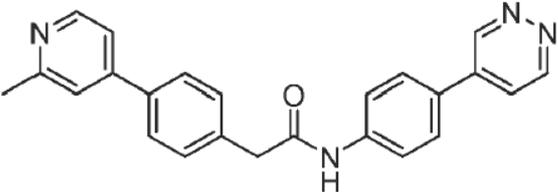
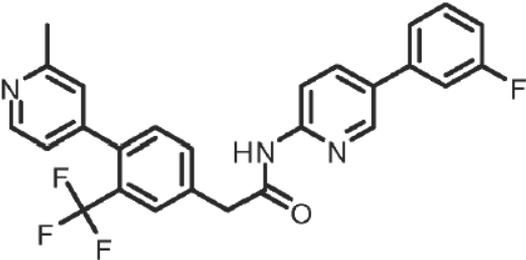
|    |  |
|----|--|
| 20 |  <chem>Cc1ccncc1-c1ccc(CNC(=O)Cc2ccncc2-c3ccc(F)cn3)cc1</chem> ;               |
| 21 |  <chem>C1=CC=C(C=C1C2=CN=CN=C2)C(=O)Nc3ccc(Cc4ccc(C5=CC=CN=C5)cc4)cc3</chem> ; |
| 22 |  <chem>Cc1ccncc1-c1ccc(CNC(=O)Cc2ccncc2-c3ccc(OC)cn3)cc1</chem> ;             |
| 23 |  <chem>Cc1ccncc1-c1ccc(CNC(=O)Cc2ccncc2-c3ccc(OC)cn3)cc1</chem> ;            |
| 24 |  <chem>Cc1ccncc1-c1ccc(Cc2ccc(Cc3nc4ccccc4s3)cc2)cc1</chem> ;                |
| 25 |  <chem>Cc1ccncc1-c1ccc(Cc2ccc(Cc3nc4ccccc4s3)cc2)cc1</chem> ;                |

|    |  |
|----|--|
| 26 |    |
| 27 |    |
| 28 |   |
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |

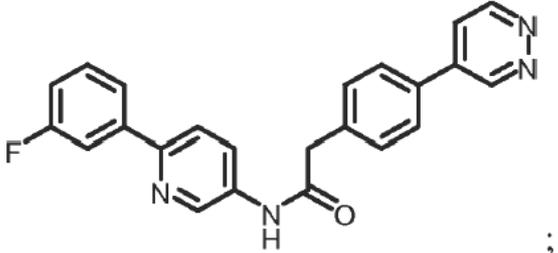
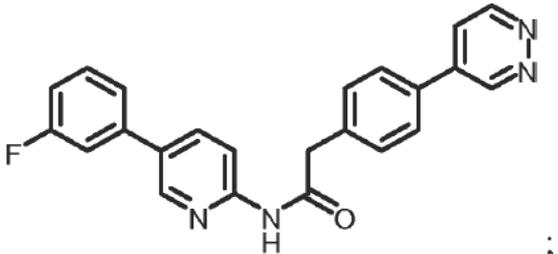
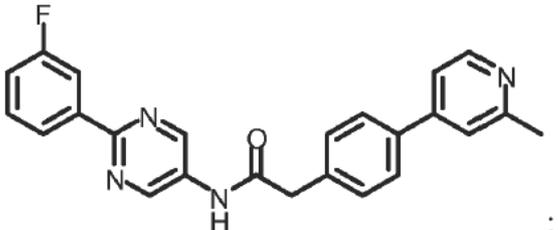
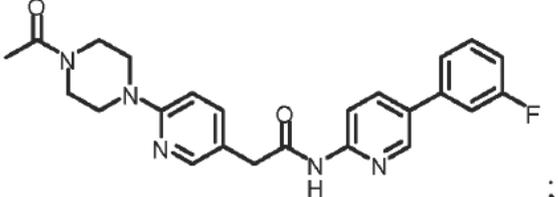
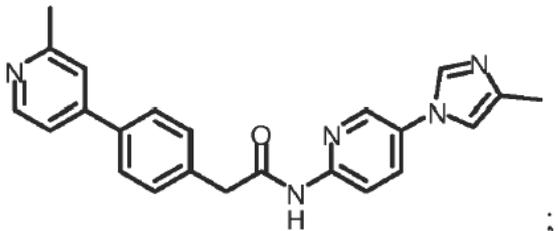
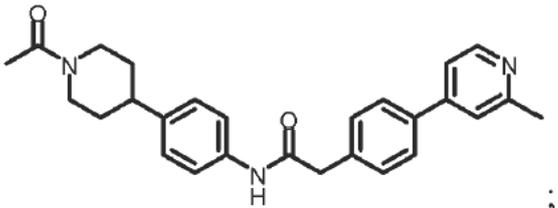
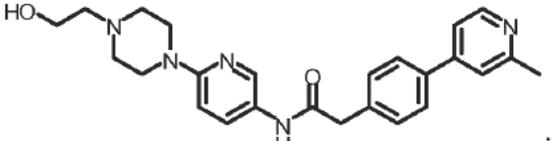
|    |  |
|----|--|
| 32 |    |
| 33 |    |
| 34 |    |
| 35 |   |
| 36 |  |
| 37 |  |
| 38 |  |
| 39 |  |

|    |  |
|----|--|
| 40 |    |
| 41 |    |
| 42 |    |
| 44 |   |
| 45 |  |
| 46 |  |
| 49 |  |
| 50 |  |

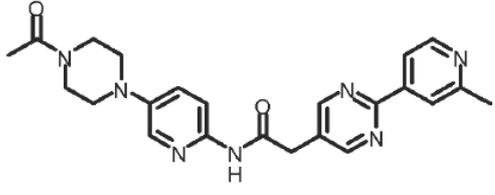
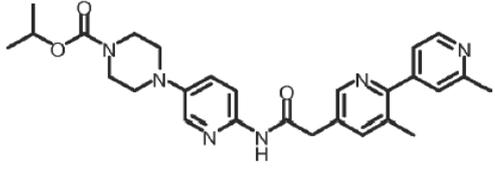
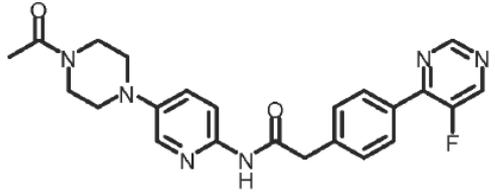
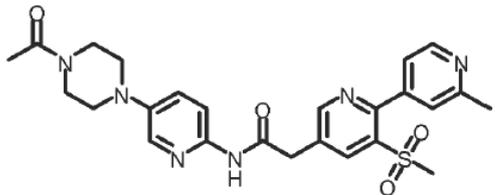
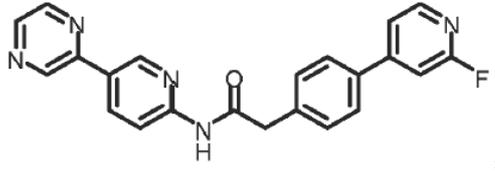
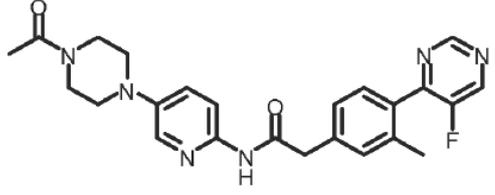
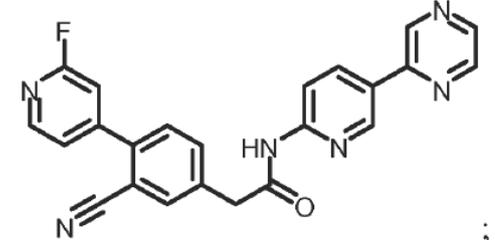
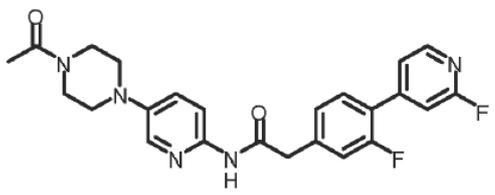
|    |  |
|----|--|
| 52 |    |
| 53 |    |
| 54 |    |
| 55 |   |
| 56 |  |
| 59 |  |
| 60 |  |

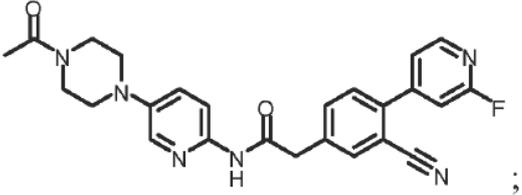
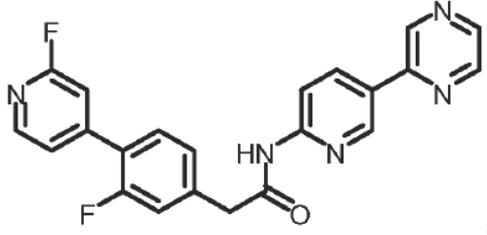
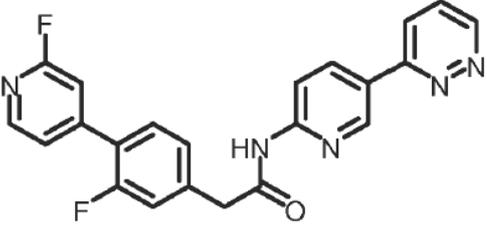
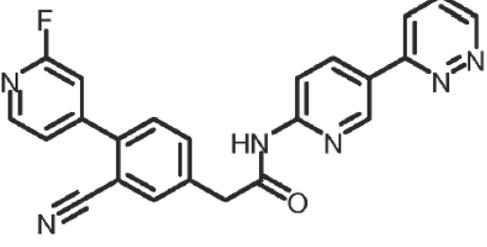
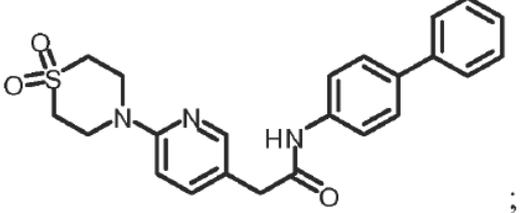
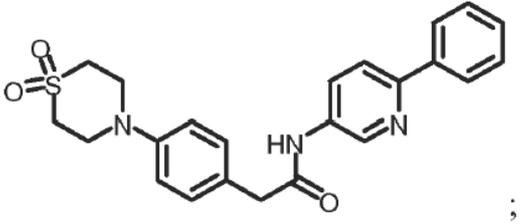
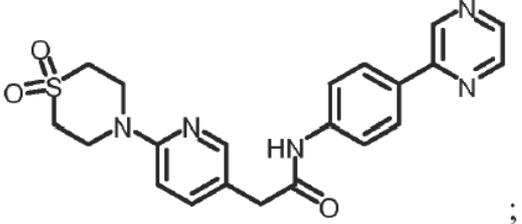
|    |   |
|----|---|
| 61 |  <chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)CC(=O)Nc3ccncc3-c4ccccc4</chem> ;            |
| 62 |  <chem>COC1=CC=C2N=C(N1)C(=O)N(C)C2-c3ccc(cc3)Cc4ccncc4</chem> ;        |
| 63 |  <chem>c1ccncc1-c2ccc(cc2)CC(=O)Nc3ccc(cc3)C4=CN=CN4</chem> ;          |
| 64 |  <chem>c1ccncc1-c2ccc(cc2)CC(=O)Nc3ccncc3-c4ccccc4</chem> ;           |
| 65 |  <chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)CC(=O)Nc3ccncc3-c4c[nH]c5ccccc45</chem> ;  |
| 68 |  <chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)CC(=O)Nc3ccc(cc3)C4=CN=CN4</chem> ;        |
| 81 |  <chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2)CC(=O)Nc3ccncc3-c4ccc(F)c5ccccc45</chem> ; |

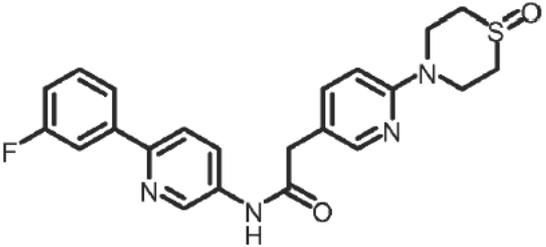
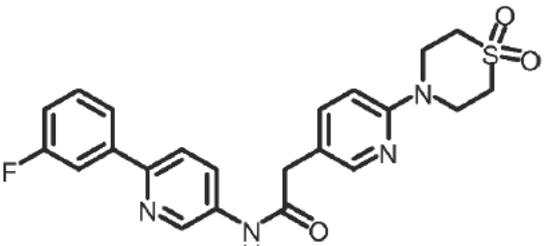
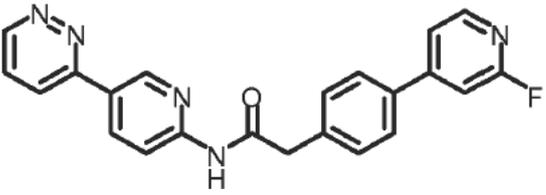
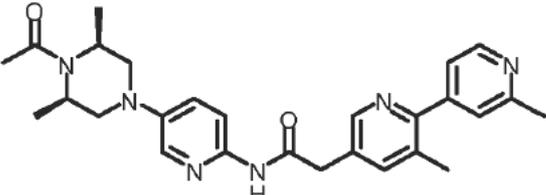
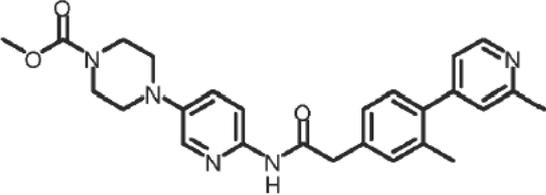
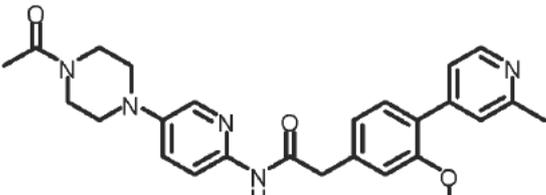
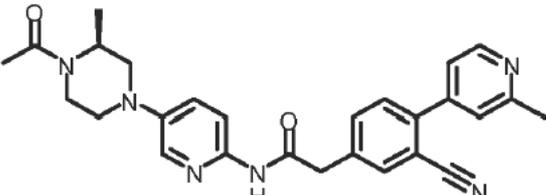
|     |  |
|-----|--|
| 96  | <chem>Cc1ccc(cc1)c2ccncc2C(=O)Nc3nc4ccccc4n3</chem> ;                      |
| 97  | <chem>C1=CN=C(C=C1)C(=O)Nc2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=C(C=C4)F</chem> ;            |
| 104 | <chem>Cc1ccncc1-c2ccc(cc2C(=O)Nc3cc4ccccc4n3)C(F)(F)F</chem> ;             |
| 105 | <chem>Fc1ccc(cc1)c2ccncc2C(=O)Nc3cc4ccc(cc4n3)Cc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem> ; |
| 109 | <chem>C1=CN=C(C=C1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2Cc4cc5cncn5cc4</chem> ;              |
| 110 | <chem>Cc1ccc(cc1)c2ccncc2C(=O)Nc3nc4ccccc4n3</chem> ;                      |
| 116 | <chem>Cc1ccc(cc1)c2ccncc2C(=O)Nc3cc4ccc(cc4n3)Cc5ccc(cc5)C(=O)N</chem> ;   |

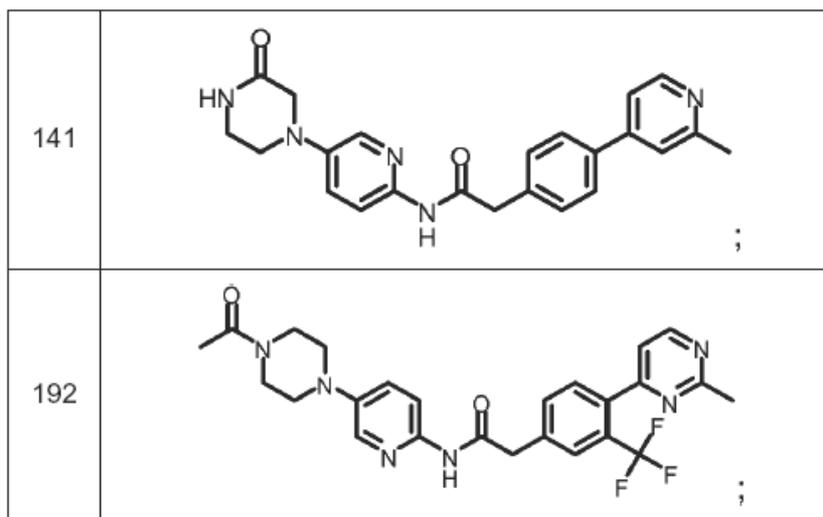
|     |  |
|-----|--|
| 117 |    |
| 120 |    |
| 123 |   |
| 140 |  |
| 143 |  |
| 150 |  |
| 151 |  |

|     |  |
|-----|--|
| 153 | <chem>Cc1ccncc1CNC(=O)CCc2cc(C)cn2Nc3ccc(cc3)c4ccncc4</chem> ;   |
| 154 | <chem>Cc1ccncc1CNC(=O)CCc2cc(C)cn2Nc3ccc(cc3)c4ccncc4</chem> ;   |
| 166 | <chem>COC(=O)N1CCN(C1)c2cc(C)cn2Nc3ccc(cc3)c4cc(C)cn4</chem> ;   |
| 171 | <chem>CCOC(=O)N1CCN(C1)c2cc(C)cn2Nc3ccc(cc3)c4cc(C)cn4</chem> ;  |
| 173 | <chem>Cc1ccncc1CNC(=O)CCc2cc(C)cn2Nc3ccc(cc3)c4cc(C)cn4</chem> ; |
| 175 | <chem>N#CCN1CCN(C1)c2cc(C)cn2Nc3ccc(cc3)c4cc(C)cn4</chem> ;      |
| 177 | <chem>CC(=O)N1CCN(C1)c2cc(C)cn2Nc3ccc(cc3)c4cc(Cl)cn4</chem> ;   |
| 178 | <chem>CC(=O)N1CCN(C1)c2cc(C)cn2Nc3ccc(cc3)c4cc(F)cn4</chem> ;    |

|     |  |
|-----|--|
| 183 |    |
| 187 |    |
| 196 |    |
| 197 |   |
| 200 |  |
| 204 |  |
| 206 |  |
| 207 |  |

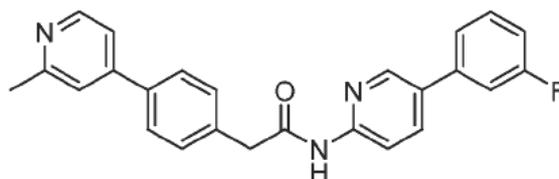
|     |  |
|-----|--|
| 211 |    |
| 212 |    |
| 213 |   |
| 214 |  |
| 215 |  |
| 216 |  |
| 217 |  |

|     |  |
|-----|--|
| 218 |    |
| 219 |    |
| 220 |   |
| 165 |  |
| 167 |  |
| 182 |  |
| 185 |  |

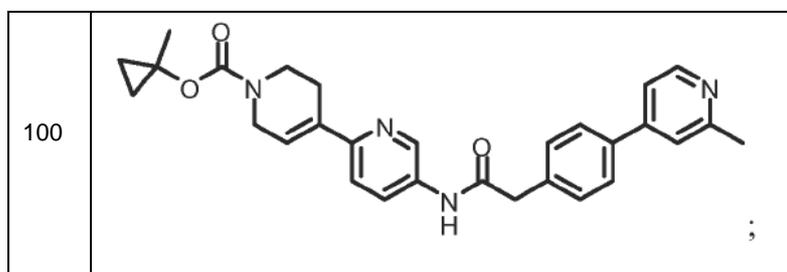


2-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)-5-(pirazin-2-il)piridina 1-óxido; 2',3-dimetil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)-2,4'-bipiridina 1'-óxido o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 11. El compuesto de la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es



10 12. Un compuesto seleccionado de N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-(3-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-6-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-ciano-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)acetamida; y



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

14. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por Wnt.
- 5 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por Wnt.
16. El uso de la reivindicación 14 o el compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 16, en donde el trastorno mediado por Wnt es queloides, fibrosis, proteinuria, rechazo del injerto renal, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, edema macular cistoide, retinopatía, degeneración macular o un trastorno proliferativo celular asociado con la actividad de señalización de Wnt aberrante.
- 10 17. El uso o el compuesto para el uso en un método de tratamiento de la reivindicación 16, en donde dicho trastorno es un trastorno proliferativo celular asociado con la actividad de la señalización de Wnt aberrante seleccionado de entre el grupo de cáncer colorrectal, carcinoma colorrectal, cáncer de seno, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, tumor cerebral, tumor de Wilm, carcinoma de células basales, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical y cáncer de próstata.
- 15 18. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tratable mediante la inhibición de la señalización de Wnt.