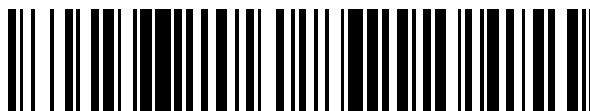


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 096**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2014 PCT/SG2014/000601**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15094118**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014 E 14871224 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 3083622**

54 Título: **Derivados de maleimida como moduladores de la ruta de WNT**

30 Prioridad:

17.12.2013 GB 201322334

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2018

73 Titular/es:

**AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH (100.0%)
1 Fusionopolis Way 20-10 Connexis
Singapore 138632, SG**

72 Inventor/es:

**ALAM, JENEFER;
POULSEN, ANDERS;
HO, SOO YEI;
WANG, WEI LING y
DURAIWAMY, ATHISAYAMANI JEYARAJ**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 674 096 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

Derivados de maleimida como moduladores de la ruta de WNT

5 **Campo**

La invención se refiere a moduladores de la ruta de WNT, a procedimientos para producirlos y a métodos para usarlos.

10 **Prioridad**

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de Reino Unido GB 1322334.2, presentada el 17 de diciembre de 2013.

15 **Antecedentes**

Las proteínas Wnt son glicoproteínas secretadas que actúan como factores de crecimiento que regulan diversas funciones celulares que incluyen proliferación, diferenciación, muerte, migración y polaridad, activando múltiples cascadas de señalización intracelular, incluyendo las rutas dependientes e independientes de β -catenina. Se han encontrado 19 miembros de Wnt en seres humanos y ratones, y presentan patrones de expresión únicos y funciones diferentes durante el desarrollo. En seres humanos y ratones, los 10 miembros de la familia de Frizzled (Fz) comprenden una serie de receptores que atraviesan siete veces la membrana que se han identificado como receptores de Wnt. Además de las proteínas Fz, se ha demostrado que proteínas que atraviesan una sola vez la membrana, tales como proteína 5 relacionada con receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5), LRP6, receptor huérfano 1 de tipo tirosina cinasa receptora (RTK) (Ror1), Ror2 y tirosina cinasa de tipo receptor (Ryk), funcionan como correceptores para la señalización de Wnt. Por tanto, se ha asumido tradicionalmente que la unión de diferentes Wnt a sus receptores específicos desencadena selectivamente diferentes resultados por medio de diferentes rutas intracelulares.

30 Diversas Wnt, receptores de Wnt y rutas aguas abajo contribuyen todos al papel de Wnt. Estas rutas desempeñan todas un papel en el desarrollo, mantenimiento de células madre, cáncer y metástasis.

En ausencia de señalización de Wnt, a la β -catenina se le une y la fosforila un "complejo de destrucción" que contiene las proteínas axina y de poliposis coli adenomatosa (APC), así como glicógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) y caseína cinasa I (CKI). A la β -catenina fosforilada se le une la proteína con caja F Slimb/ β -TrCP y experimenta poliubiquitinación, lo que conduce a degradación proteosómica. Además, el complejo actúa para evitar la localización nuclear de β -catenina. Tras la unión de Wnt a proteínas Frizzled (Fz) y proteínas 5 y 6 relacionadas con lipoproteínas de baja densidad (LRP5/6), se reclutan GSK3, axina y otros componentes de complejo de destrucción al complejo de receptor. La función del complejo de destrucción se inhibe, y la β -catenina no fosforilada se acumula en el citoplasma y finalmente se transloca al núcleo. Allí, se asocia con proteínas TCF, que convierten TCF de un represor a un activador de la transcripción de genes sensibles a Wnt.

Wnt en cáncer y células madre:

45 La desregulación de componentes de la señalización de Wnt/ β -catenina está implicada en un amplio espectro de enfermedades incluyendo enfermedades degenerativas, enfermedades metabólicas y varios cánceres tales como cáncer de cuello uterino, de colon, de mama, de vejiga, de cabeza y cuello, gástrico, de pulmón, de ovario, de próstata, de tiroides, de pulmón de células no pequeñas, así como leucemia linfocítica crónica, mesotelioma, melanoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilm y meduloblastoma.

La señalización de Wnt desempeña un papel tanto durante el desarrollo, como dentro de nichos de células madre en adultos. Esto se establece de la mejor manera en la piel, células madre hematopoyéticas, glándula mamaria y en la proliferación intestinal. Por ejemplo, un alto nivel de expresión de DKK1, un inhibidor de la señalización de Wnt, bloquea la proliferación normal de células madre en el intestino de ratón, lo que sugiere que hay un papel esencial de la señalización de Wnt en el mantenimiento de células madre en el tubo digestivo. Los papeles de Wnt en la autorrenovación y expansión de células madre también se han demostrado para células madre embrionarias y neurales, lo que sugiere que la señalización de Wnt puede ser un requisito general del mantenimiento de células madre. La inhibición de señalización de Wnt, por ejemplo mediante sobreexpresión de axina o una proteína de unión a Wnt extracelular, sFRP, reduce el crecimiento de células madre hematopoyéticas (HSC) *in vitro* y la capacidad para reconstituir HSC *in vivo*. Particularmente, aunque la sobreexpresión de β -catenina activada puede expandir poblaciones de HSC en cultivo durante periodos prolongados, dos grupos han notificado que no se requiere β -catenina para la supervivencia y trasplante en serie de HSC, lo que apoya la propuesta de que hay más en la señalización de Wnt que la estabilización de β -catenina en la supervivencia de células madre. Diversas Wnt pueden regular la proliferación de células madre: Wnt 1, 5a y 10b pueden estimular la expansión de poblaciones de HSC y

Wnt5a actúa sinérgicamente con el factor de células madre (SCF) para expandir y promover la autorrenovación de HSC. La demostración de un papel para Wnt5a en la autorrenovación de HSC y su capacidad para crear sinergia con el factor de células madre es particularmente interesante porque Wnt5a actúa a menudo de manera independiente de β -catenina. Aunque la señalización de Wnt es crítica para el mantenimiento de células madre, puede ser, por tanto, por medio de rutas de señalización distintas de o en paralelo a la ruta de β -catenina.

Fibrosis:

La ruta de señalización de Wnt/ β -catenina es esencial para el desarrollo embrionario en general y la morfogénesis de órganos, por lo que no es sorprendente que la desregulación de esta ruta en adultos se haya relacionado con la biología y fibrosis de fibroblastos. Se ha demostrado que la señalización de Wnt/ β -catenina desempeña un papel en enfermedades fibróticas graves, tales como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea y fibrosis renal.

Otros:

La desregulación de la señalización de Wnt/ β -catenina contribuye al desarrollo de retinopatía diabética induciendo inflamación retiniana, derrame vascular y neovascularización.

La unión de proteínas Wnt a receptores de la membrana plasmática en células mesenquimatosas induce la diferenciación de estas células en el linaje de osteoblastos y de ese modo apoya la formación ósea. Las Wnt también son proteínas de señalización clave en procesos de remodelación de articulaciones. La señalización de Wnt activa contribuye a la formación de osteófitos y puede tener un papel esencial en el patrón anabólico de la remodelación de articulaciones que se observa en espondilitis anquilosante y osteoartritis. En cambio, el bloqueo de la señalización de Wnt facilita la erosión ósea y contribuye a la remodelación de articulaciones catabólica, un proceso que se observa en artritis reumatoide.

Por tanto, existe la necesidad de compuestos que modulen y/o inhiban la ruta de Wnt para tratar enfermedades asociadas con la actividad de WNT.

Definiciones

Una medida de la unión de un inhibidor a y la posterior liberación de una enzima es el valor de " CI_{50} ", que refleja la concentración de inhibidor, que a una concentración de sustrato dada, da como resultado el 50% de actividad enzimática.

El término "sujeto" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. En una realización el sujeto no es un ser humano. El sujeto puede ser, por ejemplo, un mamífero no humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, doctor u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

Tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" abarca uso tanto humano como veterinario. Por ejemplo, el término "farmacéuticamente aceptable" abarca un compuesto aceptable desde el punto de vista veterinario o un compuesto aceptable en medicina y atención sanitaria humana. En una realización, se excluye la medicina y atención sanitaria humana.

En toda la descripción y las reivindicaciones, la expresión "alquilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo C_{1-12} , de manera adecuada un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo grupo alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo), hexilo (por ejemplo, n-hexilo), heptilo (por ejemplo, n-heptilo) y octilo (por ejemplo, n-octilo). La expresión "alc", por ejemplo en las expresiones "alcoxilo", "haloalquilo" y "tioalquilo", debe interpretarse según la definición de "alquilo". Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo (por ejemplo, n-propoxilo), butoxilo (por ejemplo, n-butoxilo), pentoxilo (por ejemplo, n-pentoxilo), hexoxilo (por ejemplo, n-hexoxilo), heptoxilo (por ejemplo, n-heptoxilo) y octoxilo (por ejemplo, n-octoxilo). Los grupos tioalquilo a modo de ejemplo incluyen metiltio-. Los grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo CF_3 .

La expresión "alquenilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquenilo C_{2-12} , de manera adecuada un grupo alquenilo C_{2-6} , por ejemplo un grupo alquenilo C_{2-4} , que contiene al menos un doble enlace en cualquier ubicación deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquenilo a modo de ejemplo que incluyen un doble enlace incluyen propenilo y butenilo. Los grupos alquenilo a modo de ejemplo que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadienilo, por

ejemplo (IE, 3E)-pentadienilo.

La expresión "alquinilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquinilo C_{2-12} , de manera adecuada un grupo alquinilo C_{2-6} , por ejemplo un grupo alquinilo C_{2-4} , que contiene al menos un triple enlace en cualquier ubicación deseada y puede contener también o no uno o más dobles enlaces. Los grupos alquinilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen propinilo y butinilo.

La expresión "alquileo" indica una cadena de fórmula $-(CH_2)_n-$ en la que n es un número entero, por ejemplo 1-12, 1-6, 2-6 ó 2-5 (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12), a menos que se limite específicamente.

La expresión "cicloalquilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalquilo C_{3-10} (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), de manera más adecuada un grupo cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo un grupo cicloalquilo C_{3-6} . Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un número de átomos de carbono de anillo más adecuado es de tres a seis o de 4 a 8 o de 5 a 7, pero puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

La expresión "cicloalqueno", a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalqueno C_{3-10} (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), de manera más adecuada un grupo cicloalqueno C_{5-10} (es decir, de 5 a 10 átomos de carbono de anillo), de manera más adecuada un grupo cicloalqueno C_{5-8} , por ejemplo un grupo cicloalqueno C_{5-6} . Los grupos cicloalqueno a modo de ejemplo incluyen ciclopropeno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. Un número de átomos de carbono de anillo más adecuado es de cinco a seis.

La expresión "carbociclilo", a menos que se limite específicamente, indica cualquier sistema de anillos en el que todos los átomos de anillo son carbono y que contiene entre tres y doce átomos de carbono de anillo, de manera adecuada entre tres y diez átomos de carbono y de manera más adecuada entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en particular sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos. Otros grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillos en puente (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptenilo). Un ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. Un ejemplo adicional de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalqueno.

La expresión "heterociclilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbociclilo en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) átomos de anillo se reemplazan por heteroátomos. El/los heteroátomo(s) se selecciona(n) comúnmente de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o más particularmente ciclohexilo) en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) átomos de anillo se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S u O. Los grupos heterociclilo a modo de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y los grupos heterociclilo a modo de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen morfolina y piperazina. Un ejemplo específico adicional de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalqueno (por ejemplo, un grupo ciclohexeno) en el que uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) átomos de anillo se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de un grupo de este tipo es dihidropirano (por ejemplo 3,4-dihidro-2H-pirano-2-il-). El grupo heterociclilo puede estar unido a otra parte o partes de la molécula mediante un átomo de anillo de carbono o átomo de anillo de nitrógeno.

La expresión "arilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo arilo C_{6-12} , de manera adecuada un grupo arilo C_{6-10} , de manera más adecuada un grupo arilo C_{6-8} . Los grupos arilo contendrán al menos un anillo aromático (por ejemplo uno, dos o tres anillos). Los grupos arilo con múltiples anillos aromáticos incluyen anillos aromáticos condensados y anillos aromáticos conectados entre sí mediante un enlace sencillo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con un anillo aromático es fenilo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con dos anillos aromáticos condensados es naftilo. Un ejemplo de un grupo aromático con dos anillos aromáticos directamente conectados es bifenilo.

La expresión "heteroarilo", a menos que se limite específicamente, indica un residuo arilo, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, de manera adecuada 1, 2 ó 3) átomos de anillo se reemplazan por heteroátomos, seleccionándose dichos heteroátomos comúnmente de N, S y O, o si no un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, de manera adecuada 1, 2 o 3) átomos de anillo, seleccionándose dichos heteroátomos comúnmente de N, S y O. En algunas realizaciones un grupo heteroarilo no tendrá heteroátomos de anillo distintos de nitrógeno. Los grupos heteroarilo monocíclico a modo de ejemplo que tienen un heteroátomo incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo pirrol, furano, tiofeno); y anillos de seis miembros (por ejemplo piridina, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo). Los grupos heteroarilo monocíclico a modo de ejemplo que tienen dos heteroátomos incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, tal como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo imidazol-4-ilo); y anillos de seis miembros (por ejemplo, piridazina, pirimidina, pirazina). Los grupos heteroarilo monocíclico a modo de ejemplo que tienen tres heteroátomos incluyen: 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol y 1,2,4-oxadiazol. Los grupos heteroarilo monocíclico a modo de ejemplo que tienen cuatro heteroátomos incluyen tetrazol. Los grupos heteroarilo bicíclico a modo de ejemplo incluyen: indol (por ejemplo, indol-6-ilo), benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol,

bencimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina. El grupo heteroarilo puede estar unido a otra parte o partes de la molécula mediante un átomo de anillo de carbono o átomo de anillo de nitrógeno.

5 Los grupos arilo y heteroarilo mencionados anteriormente, cuando se apropiado, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3, de manera adecuada 1 ó 2) grupos seleccionados independientemente de grupos funcionales monovalentes o multivalentes (es decir, que tienen una valencia mayor de 1). Los grupos sustituyente adecuados incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, -alcoxilo (por ejemplo OMe), cicloalquilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, alcoxi-alquilo, nitro, halógeno (por ejemplo fluoro, cloro y bromo), ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)-alquilo (por ejemplo COMe), C(O)OH, -C(O)Oalquilo (por ejemplo -C(O)OMe), -OC(O)alquilo (por ejemplo -OC(O)Me), -NH₂, -NHalquilo (por ejemplo -NHMe), -N(alquilo)₂ (por ejemplo dimetilamino-), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo) (por ejemplo -C(O)NHMe), -NHC(O)alquilo (por ejemplo -NHC(O)Me), -C(NH)NH₂, tioalquilo (por ejemplo -tiometilo), -SO₂alquilo (por ejemplo SO₂Me), -SOalquilo (por ejemplo -SOMe), -SO₂cicloalquilo y -SOcicloalquilo. Más normalmente, se seleccionarán sustituyentes de alquilo (por ejemplo Me), fluoroalquilo (por ejemplo CF₃ y CHF₂), alcoxilo (por ejemplo OMe), halógeno e hidroxilo.

15 La expresión “-alquilarilo”, a menos que se limite específicamente, indica un residuo arilo que está conectado por medio de un resto alquileo, por ejemplo un resto alquileo C₁₋₄. Un ejemplo de un grupo de este tipo es bencilo: PhCH₂-.

20 El término “halógeno” o “halo” comprende flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br).

El término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

25 El término “oxo” se refiere a un átomo de oxígeno que, junto con el átomo de carbono que sustituye, forma un grupo carbonilo C=O.

Estereoisómeros:

30 Todos los posibles estereoisómeros de los compuestos reivindicados se incluyen en la presente invención.

35 Cuando los compuestos según esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden por consiguiente existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Ha de entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

40 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución. Los compuestos, por ejemplo, pueden resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-1-tartárico seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

50 Sales farmacéuticamente aceptables:

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, siempre que se haga referencia a un compuesto en este contexto, también se pretende una sal, solvato o polimorfo correspondiente, siempre que eso sea posible o adecuado en las circunstancias.

55 Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

60 Las sales adecuadas según la invención incluyen las formas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutámico, glucónico, tricarbálico, cinnámico, cinnámico sustituido (por ejemplo,

- ácido cinnámico sustituido con fenilo, metilo, metoxilo o halo, incluyendo ácido 4-metil y 4-metoxicinnámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo 1,4-benzenodiacrílico), isetiónico, perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Las sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como dicitohexilamina y *N*-metil-D-glucamina.
- 10 Se pretende que todas las formas de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente estén abarcadas por el alcance de esta invención.

Formas de cristal polimorfo:

- 15 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tal se pretende que estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se pretende que tales solvatos estén abarcados dentro del alcance de esta invención. Los compuestos, incluyendo sus sales, pueden obtenerse también en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

20 Profármacos:

- La presente divulgación describe además profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto terapéuticamente activo deseado. Por tanto, en estos casos, los métodos de tratamiento de la presente divulgación, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con versiones de profármaco de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierte en el compuesto especificado anteriormente *in vivo* tras la administración al sujeto. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Grupos protectores:

- 35 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los compuestos reivindicados en las cantidades terapéuticamente eficaces, así como cualquier producto que es el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los compuestos reivindicados.

- 45 Portadores y aditivos para formulaciones galénicas:

Los portadores, que pueden añadirse a la mezcla, incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, agentes disgregantes, colorantes y agentes de coloración adecuados.

- 50 Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los portadores y aditivos adecuados pueden incluir ventajosamente agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de coloración y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

- Los polímeros solubles como portadores de fármaco dirigibles pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con residuo de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo poli(ácido láctico), poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

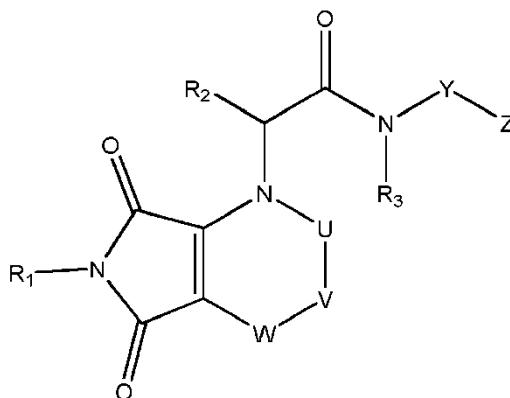
- 65 Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Sumario de la invención

5

Según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I),



(I)

10 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo en la que:

R₁ representa alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alcoxilo C₁₋₆; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo; o -alquilarilo;

R₂ representa H; o alquilo;

20 R₃ representa H; o alquilo;

U, V y W representan cada uno -(CH₂)-; o U y V representan juntos -CH=CH- y W representa C=O;

Y representa arilo; heteroarilo; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo; o heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆; y

30 Z representa arilo; heteroarilo; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo; o heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆.

Breve descripción de los dibujos

35

Figura 1: Un diagrama de barras que ilustra la inhibición de la actividad de porcupina de mamífero por los dos compuestos, compuesto 14 y 43.

40

Figura 2: Un gráfico que ilustra la eficacia del compuesto 43 en el modelo de ratón MMTV-Wnt1.

Figura 3: Un gráfico que ilustra la eficacia del compuesto 52 en el modelo de ratón MMTV-Wnt1.

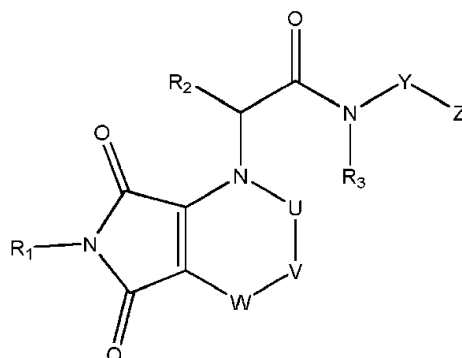
Figura 4: Imágenes que ilustran la inhibición de palmitoilación de Wnt3a por el compuesto 43.

45

Figuras 5 a 7: Imágenes y gráficos que muestran los resultados del ensayo de agar blando. La figura 5 muestra los resultados para la línea celular AsPC-1 tratada con el compuesto 43. La figura 6 muestra los resultados para la línea celular HPAF-II tratada con el compuesto 43. La figura 7 muestra los resultados para la línea celular CFPAC-1 tratada con el compuesto 43.

Descripción detallada

Según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I),



5

(I)

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo en la que:

10 R₁ representa alquilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alcoxilo C₁₋₆); carbociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo); o -alquilarilo;

15 R₂ representa H; o alquilo;

R₃ representa H; o alquilo;

20 U, V y W representan -(CH₂)-; o U y V representan juntos -CH=CH- y W representa C=O;

20

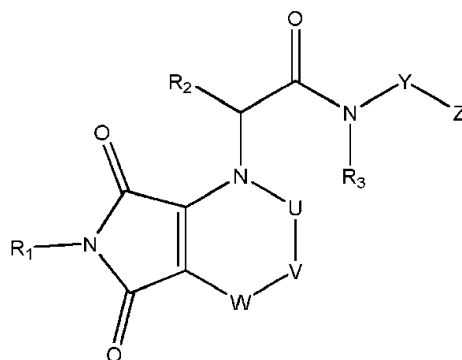
Y representa arilo; heteroarilo; carbociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo); o heterociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆); y

25

Z representa arilo; heteroarilo; carbociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo); o heterociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆).

30

Además, según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I),



35

(I)

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo en la que:

5 R_1 representa alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alcoxilo C_{1-6} ; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} y halo; o -alquilarilo;

10 R_2 representa H; o alquilo;

R_3 representa H; o alquilo;

U, V y W representan $-(CH_2)-$; o U y V representan juntos $-CH=CH-$ y W representa $C=O$;

15 Y representa arilo; heteroarilo; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} y halo; o heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} y $-C(O)NH$ -alquilo C_{1-6} ; y

20 Z representa arilo; heteroarilo; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} y halo; o heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} y $-C(O)NH$ -alquilo C_{1-6} .

25 En el contexto de la variable Y, el término "arilo" se entiende que significa "arileno" (por ejemplo "fenilo" se entiende que significa "fenileno" (es decir C_6H_4)) porque Y es un grupo de unión (porque une el átomo de nitrógeno de amida al grupo Z), no un grupo terminal. Los términos para otros anillos Y (por ejemplo heteroarilo) han de interpretarse del mismo modo. Cuando se hace referencia a que Y no está sustituido, esto se entiende que significa ningún otro sustituyente distinto de Z y NR_3 . Cuando se hace referencia a que Y está monosustituido, esto se entiende que
30 significa un sustituyente distinto de Z y NR_3 .

Cuando R_1 representa alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alcoxilo C_{1-6} (por ejemplo metoxilo), los ejemplos incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo alquilo C_{1-6} no sustituido) tal como metilo, etilo, propilo (por ejemplo n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (por ejemplo n-pentilo) y hexilo (por ejemplo n-hexilo). Los grupos alquilo C_{1-6} a modo de ejemplo son metilo, etilo e isopropilo, particularmente metilo e isopropilo, más particularmente metilo.
35

Cuando R_1 representa carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo), alcoxilo C_{1-6} (por ejemplo metoxilo), haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo fluorometilo), haloalcoxilo C_{1-6} (por ejemplo fluorometoxilo) y halo (por ejemplo fluoro, por ejemplo cloro), los ejemplos incluyen cicloalquilo, tal como cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} tal como cicloalquilo C_{3-4}). Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo C_{3-4} a modo de ejemplo son ciclopropilo y ciclobutilo, particularmente ciclopropilo.
40

45 Cuando R_1 representa -alquilarilo, los ejemplos incluyen bencilo.

Cuando R_2 representa alquilo, los ejemplos incluyen alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo (por ejemplo n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (por ejemplo n-pentilo) y hexilo (por ejemplo n-hexilo). Grupos alquilo C_{1-6} a modo de ejemplo son metilo y etilo, particularmente metilo. Cuando
50 R_2 representa alquilo (por ejemplo metilo), el estereocentro adyacente a R_2 puede tener estereoquímica "S" o "R".

Cuando R_3 representa alquilo, los ejemplos incluyen alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo (por ejemplo n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (por ejemplo n-pentilo) y hexilo (por ejemplo n-hexilo). Grupos alquilo C_{1-6} a modo de ejemplo son metilo y etilo, particularmente metilo.
55

En una realización U, V y W representan cada uno $-(CH_2)-$. En otra realización U y V representan juntos $-C=C-$ y W representa $C=O$.

60 Cuando Y representa arilo, los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más (por ejemplo uno o dos, especialmente uno) sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo), alcoxilo C_{1-6} (por ejemplo metoxilo), halo (por ejemplo fluoro, por ejemplo cloro), -haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo fluorometilo tal como trifluorometilo) y -haloalcoxilo C_{1-6} (por ejemplo trifluorometoxilo). Los ejemplos específicos incluyen fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo y 3-metoxifenilo. Z y NR_3 pueden ubicarse en el anillo fenilo en las
65 posiciones 1 y 4 uno respecto al otro (es decir, Z y NR_3 tienen una relación para).

5 Cuando Y representa heteroarilo, los ejemplos incluyen sistemas de anillos de heteroarilo monocíclicos (por ejemplo de 5 y 6 miembros) y bicíclicos (por ejemplo de 9 y 10 miembros), especialmente sistemas de anillos monocíclicos. El grupo heteroarilo mencionado anteriormente puede estar o bien no sustituido o bien sustituido con uno o más (por ejemplo uno o dos, particularmente uno) sustituyentes. Los sustituyentes a modo de ejemplo se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo metoxilo), halo (por ejemplo fluoro, por ejemplo cloro), -haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometilo tal como trifluorometilo) y -haloalcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo trifluorometoxilo), especialmente metilo y fluoro. Cuando Y es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, Z y NR₃ pueden ubicarse en el anillo en átomos de anillo no adyacentes. Cuando Y es heteroarilo monocíclico de 6 miembros, Z y NR₃ pueden ubicarse en el anillo en las posiciones 1 y 4 uno respecto al otro (es decir Z y NR₃ tienen una relación para). Los ejemplos de heteroarilo monocíclico de 6 miembros no sustituido incluyen piridinilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo. Los ejemplos de heteroarilo monocíclico de 5 miembros no sustituido incluyen imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo. Los ejemplos específicos de heteroarilo monocíclico no sustituido incluyen piridinilo, piridazinilo, pirazinilo e isoxazolilo, particularmente piridinilo, piridazinilo y pirazinilo. Los ejemplos de heteroarilo monocíclico sustituido incluyen metilpiridinilo, metilpiridazinilo, metilpirazinilo, metilpirimidinilo, fluoropiridinilo, fluoropiridazinilo, fluoropirazinilo y fluoropirimidinilo. Los ejemplos específicos de heteroarilo monocíclico sustituido incluyen metilpiridazinilo, metilpiridinilo y fluoropiridinilo.

20 Cuando Y representa carbocicilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo metoxilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometilo), haloalcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometoxilo) y halo (por ejemplo fluoro, por ejemplo cloro), Y puede representar carbocicilo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆. Los ejemplos incluyen carbocicilo monocíclico que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (tal como metilo). Los ejemplos de carbocicilo incluyen cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo ciclohexilo) y cicloalqueno C₅₋₈ (por ejemplo ciclohexenilo). El anillo de carbocicilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo uno o dos, especialmente uno, por ejemplo un grupo metilo). Cuando Y representa carbocicilo, Y puede representar cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo cicloalquilo C₅₋₆. Un ejemplo específico es ciclohexilo. Cuando Y es ciclohexilo, Z y -NR₃ pueden ubicarse en el anillo Y en las posiciones 1 y 4 uno respecto al otro.

30 Cuando Y representa heterocicilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, Y puede representar heterocicilo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (tal como metilo). Los ejemplos incluyen heterocicilo monocíclico. El grupo heterocicilo puede estar sustituido o puede tener, por ejemplo, uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes (por ejemplo un grupo metilo). Los ejemplos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4,5-dihidropirazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo y 4,5-dihidroisotiazolilo.

35 Cuando Z representa arilo, los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo metoxilo), halo (por ejemplo fluoro, por ejemplo cloro), -haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometilo tal como difluorometilo o trifluorometilo) y -haloalcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo trifluorometoxilo). Los ejemplos incluyen arilo monocíclico tal como fenilo sustituido o no sustituido, por ejemplo fenilo, clorofenilo (por ejemplo 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo), fluorofenilo (por ejemplo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo), metilfenilo (2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo), metoxifenilo (por ejemplo 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo), haloalquilfenilo (por ejemplo 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-difluorometoxifenilo 3-difluorometilfenilo y 4-difluorometilfenilo), haloalcoxilfenilo (por ejemplo 3-trifluorometiloxifenilo, 4-trifluorometiloxifenilo).

40 Cuando Z representa heteroarilo, los ejemplos incluyen sistemas de anillos de heteroarilo monocíclicos (por ejemplo de 5 y 6 miembros) y bicíclicos (por ejemplo de 9 y 10 miembros), especialmente sistemas de anillos monocíclicos. El grupo heteroarilo mencionado anteriormente puede estar o bien no sustituido o bien sustituido con uno o más (por ejemplo uno o dos, particularmente uno) sustituyentes. Los sustituyentes a modo de ejemplo se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo metoxilo), halo (por ejemplo fluoro, por ejemplo cloro), -haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometilo tal como trifluorometilo) y -haloalcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo trifluorometoxilo). Los grupos no sustituidos incluyen piridinilo (por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo y 4-piridinilo), pirimidinilo (por ejemplo 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo y 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo 3-piridazinilo) y tiazolilo (por ejemplo 2-tiazolilo). Los ejemplos sustituidos en los que heteroarilo comprende un heteroátomo de anillo incluyen metilpiridinilo (por ejemplo 2-metil-5-piridinilo, 2-metil-6-piridinilo, 3-metil-5-piridinilo), fluorometilpiridinilo (por ejemplo trifluorometilpiridinilo tal como 2-trifluorometil-5-piridinilo y 3-trifluorometil-5-piridinilo) y difluorometilpiridinilo tal como 3-difluorometil-5-piridinilo), fluoropiridinilo (por ejemplo 2-fluoro-5-piridinilo, 3-fluoro-5-piridinilo y 2-fluoro-3-piridinilo) y cloropiridinilo (por ejemplo 3-cloro-5-piridinilo). Los ejemplos sustituidos en los que heteroarilo comprende dos heteroátomos de anillo incluyen metiltiazolilo (por ejemplo 2-metil-4-tiazolilo).

60 Cuando Z representa carbocicilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo metoxilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometilo), haloalcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometoxilo) y halo (por ejemplo fluoro, por ejemplo cloro), Z puede representar carbocicilo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆. Los ejemplos incluyen carbocicilo monocíclico que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (tal como metilo). Los ejemplos de carbocicilo incluyen cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo ciclohexilo) y cicloalqueno C₅₋₈ (por ejemplo ciclohexenilo). El

anillo de carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo uno o dos, especialmente uno, por ejemplo un grupo metilo). Cuando Z representa carbociclilo, Z puede representar cicloalquilo C₃₋₈, tal como cicloalquilo C₅₋₆. Un ejemplo específico es ciclohexilo.

- 5 Cuando Z representa heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, Z puede representar heterociclilo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (tal como metilo). Los ejemplos incluyen heterociclilo monocíclico. El grupo heterociclilo puede estar no sustituido o tener, por ejemplo, uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes (por ejemplo un grupo metilo). Los ejemplos incluyen piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4,5-dihidropirazolilo y 4,5-dihidroisoxazolilo.

15 De manera adecuada R₁ representa alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metilo). De manera más adecuada, R₁ representa alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₄. De la manera más adecuada, R₁ representa metilo, ciclopropilo, ciclobutilo o isopropilo, particularmente metilo o ciclopropilo, lo más particularmente ciclopropilo.

De manera adecuada R₂ representa H o alquilo C₁₋₃. De manera más adecuada, R₂ representa H o metilo, especialmente H.

- 20 De manera adecuada R₃ representa H o alquilo C₁₋₃. De manera más adecuada, R₃ representa H o metilo, especialmente H.

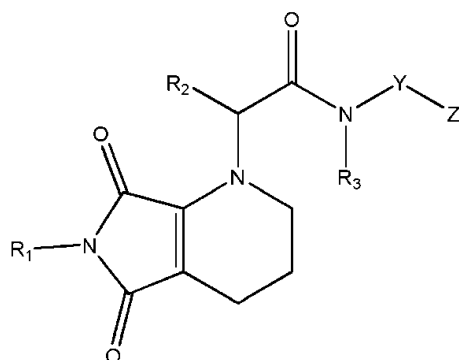
De manera adecuada, U, V y W representan cada uno -(CH₂)-.

- 25 De manera adecuada Y representa arilo (especialmente fenilo) o heteroarilo (especialmente heteroarilo monocíclico). De manera más adecuada Y representa fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos (especialmente un grupo) seleccionados de alquilo C₁₋₆ (particularmente metilo), alcoxilo C₁₋₆ (particularmente metoxilo) o fluoro; o heteroarilo monocíclico (particularmente un heteroarilo monocíclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno de anillo tales como piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o isoxazolilo, por ejemplo piridinilo, piridazinilo o pirazinilo) opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆ (particularmente metilo) o halo (particularmente fluoro). De manera adecuada Y es fenilo o heteroarilo de 6 miembros. En una realización Y es fenilo. En una realización Y es heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno de anillo. En una realización Y no está sustituido. En una realización, Y es fenilo no sustituido. En una realización Y es heteroarilo no sustituido. En una realización Y está monosustituido, por ejemplo con metilo o fluoro. En una realización Y es fenilo monosustituido. En una realización Y es heteroarilo monosustituido. Cuando Y es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, Z y -NR₃ están ubicados de manera adecuada en el anillo Y en las posiciones 1 y 4 uno respecto al otro (es decir, Y y -NR₃ tienen una relación para).

- 40 De manera adecuada Z representa arilo (especialmente fenilo) o heteroarilo (especialmente heteroarilo monocíclico). De manera más adecuada Z representa fenilo opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, metilo, metoxilo, fluorometilo (por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo), o haloalcoxilo (por ejemplo -OCF₃); o heteroarilo monocíclico (especialmente heteroarilo monocíclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno de anillo tales como piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo o tiazolilo) opcionalmente sustituidos con metilo, fluorometilo (por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo), fluoro o cloro. En una realización Z no está sustituido. En una realización, Z es fenilo no sustituido. En una realización Z es heteroarilo monocíclico no sustituido. En una realización Z está monosustituido, por ejemplo con metilo, fluorometilo, fluoro o cloro.

50 En una realización, R₁ representa metilo o ciclopropilo; R₂ representa H; R₃ representa H; U, V y W representan cada uno -CH₂-; Y representa fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo en los que Y está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de metilo y fluoro; y Z representa fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo en los que Z está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de metilo, fluoro, cloro, metoxilo y fluorometilo.

55 En una realización se proporcionan compuestos de fórmula (I) que son compuestos de fórmula (IA),



(IA)

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo en la que:

5

R₁ representa alquilo o cicloalquilo;

R₂ representa H o alquilo;

10

R₃ representa H o alquilo;

Y representa arilo o heteroarilo; y

Z representa arilo o heteroarilo.

15

En una realización, los compuestos de fórmula (I) tienen una Cl_{50} frente a células HEK293-STF3A de menos de aproximadamente 10 micromolar.

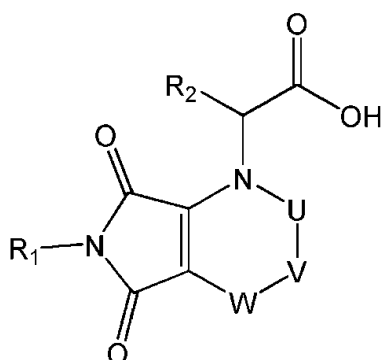
20

En algunas realizaciones R₁ es metilo y R₂ y R₃ son ambos H. En otras realizaciones R₁ es ciclopropilo y R₂ y R₃ son ambos H. En realizaciones adicionales R₁ y R₂ son ambos metilo y R₃ es H.

Procedimientos

25

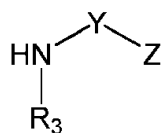
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o un derivado protegido de los mismos que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

30

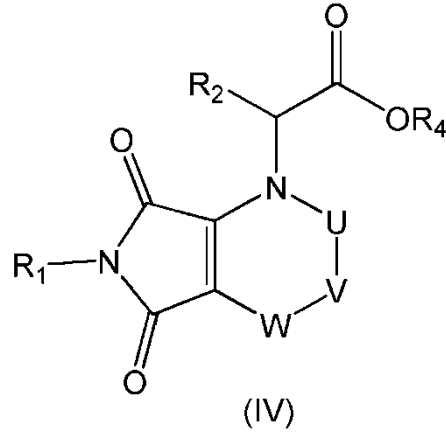
o un derivado protegido del mismo, en la que R₁, R₂, U, V y W son tal como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

o un derivado protegido del mismo en la que R_3 , Y y Z son tal como se definieron anteriormente.

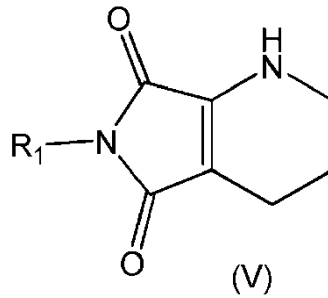
Pueden prepararse compuestos de fórmula (II) mediante hidrólisis de éster de un compuesto de fórmula (IV)



5

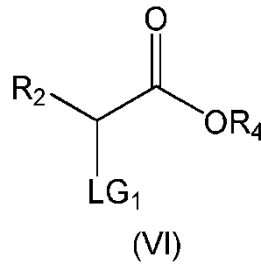
en la que R_1 , R_2 , U, V y W son tal como se definieron anteriormente y en la que R_4 es alquilo C_{1-6} .

10 Cuando U, V y W representan cada uno $-(CH_2)-$, pueden prepararse compuestos de fórmula (IV) mediante reacción de un compuesto de fórmula (V)



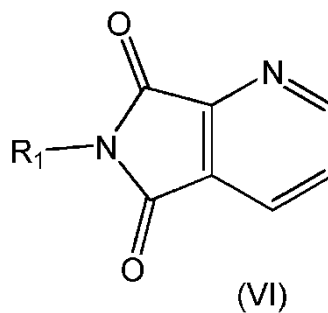
15

en la que R_1 es tal como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI)



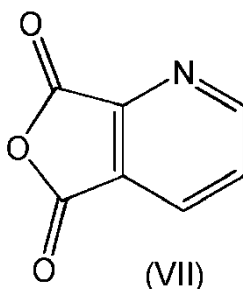
en la que R_2 y R_4 son tal como se definieron anteriormente y en la que LG_1 es un grupo saliente tal como Br.

20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (V) a partir de compuestos de fórmula (VI)



en la que R_1 es tal como se definió anteriormente, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica.

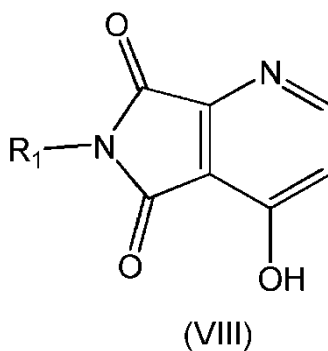
Pueden prepararse compuestos de fórmula (VI) a partir de un compuesto de fórmula (VII)



5

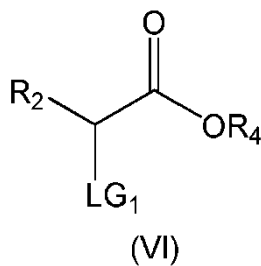
y la amina correspondiente, R_1-NH_2 . El compuesto (VII) está disponible comercialmente.

10 Pueden prepararse compuestos de fórmula (IV) en la que U y V representan juntos $-CH=CH-$ y W representa $C=O$ mediante reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



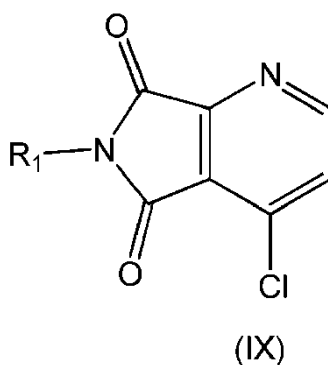
15

en la que R_1 es tal como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI)



en la que R_2 , R_4 y LG_1 son tal como se definieron anteriormente.

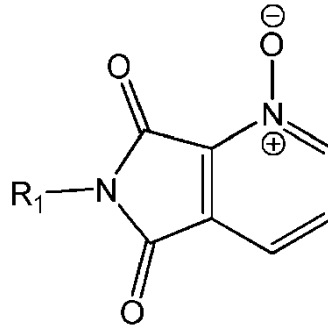
20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (VIII) a partir de un compuesto de fórmula (IX)



25

en la que R_1 es tal como se definió anteriormente, usando un agente de hidroxilación tal como CsOAc.

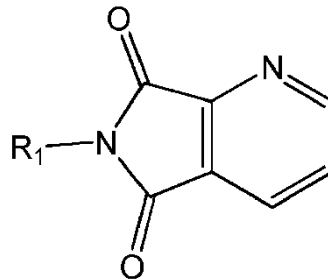
Pueden prepararse compuestos de fórmula (IX) a partir de un compuesto de fórmula (X)



(X)

5 en la que R₁ es tal como se definió anteriormente, por ejemplo usando un agente de cloración tal como POCl₃.

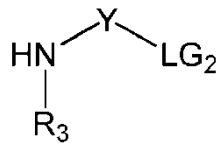
Pueden prepararse compuestos de fórmula (X) a partir de un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

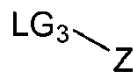
10 en la que R₁ es tal como se definió anteriormente, usando un agente oxidante tal como ácido metacloroperbenzoico (mCPBA).

15 Pueden prepararse compuestos de fórmula (III) mediante una reacción de acoplamiento, tal como un acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, puede prepararse el compuesto de fórmula (III) mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

20 en la que Y y R₃ son tal como se definieron y LG₂ es un grupo saliente tal como un ácido borónico o éster borónico o Br o Cl; con un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

25 en la que Z es tal como se definió anteriormente y LG₃ es un grupo saliente tal como ácido borónico o éster borónico o Br o Cl.

Usos terapéuticos

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento.

Los compuestos de la presente invención pueden tener una CI50 frente a STF3A de menos de 20 micromolar, por ejemplo menos de 10 micromolar. La CI50 puede ser menor de 5, 2, 1, 0,5, 0,2 ó 0,1 micromolar. Puede estar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 micromolar, o entre aproximadamente 0,01 y 5, 0,01 y 1, 0,01 y 0,5, 0,01 y 0,1, 0,01 y 0,05, 0,1 y 5, 0,1 y 1, 0,1 y 0,5, 0,1 y 10, 0,5 y 10, 1 y 10, 5 y 10, 1 y 5 ó 0,1 y 0,5, por ejemplo aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 micromolar.

10 La presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en modulación de la ruta de WNT.

La presente divulgación también proporciona un método de modulación de la actividad de WNT que comprende exponer una proteína WNT o un receptor de WNT a un compuesto de fórmula (I).

15 Además, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para modular la actividad de WNT.

La presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado asociado con la actividad de la ruta de WNT.

20 También proporciona la presente invención el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado asociado con la actividad de la ruta de WNT.

25 La enfermedad o estado mencionado anteriormente se selecciona de manera adecuada del grupo que consiste en cáncer, fibrosis, retinopatía de células madre y diabética, artritis reumatoide, psoriasis e infarto de miocardio.

El cáncer puede ser un cáncer caracterizado por alta actividad de WNT.

30 La enfermedad o estado puede ser un cáncer, tal como cáncer de cuello uterino, de colon, de mama, de vejiga, de cabeza y cuello, gástrico, de pulmón, de ovario, de próstata, de tiroides, de pulmón de células no pequeñas, así como leucemia linfocítica crónica, mesotelioma, melanoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilm o meduloblastoma, o una enfermedad fibrótica, tal como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea o fibrosis renal, o una enfermedad degenerativa, o una enfermedad metabólica tal como retinopatía diabética.

35 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en diagnóstico.

Composiciones farmacéuticas

40 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los agentes mencionados anteriormente puede usarse como principio(s) activo(s). El/los principio(s) activo(s) se mezcla(n) íntimamente con un portador farmacéutico según técnicas de elaboración farmacéuticas convencionales, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos. Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de coloración y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o recubiertos entéricos mediante técnicas convencionales. Para las administraciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, con fines tales como ayudar a la solubilidad o para conservación.

60 También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del/de los principio(s) activo(s) necesaria para administrar una dosis eficaz tal como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de desde aproximadamente 0,03 mg hasta 100 mg/kg (se prefiere 0,1 - 30 mg/kg) y pueden administrarse a una dosificación de desde aproximadamente 0,1 - 300 mg/kg al día (se prefiere 1 - 50 mg/kg al día) de cada principio activo o combinación de los mismos. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse según el requisito de los pacientes, la gravedad del estado que está tratándose y el compuesto que está empleándose. Puede emplearse el uso de o bien

administración diaria o bien dosificación posperiódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizadores líquidos o aerosol medido, gotas, ampollas, supositorios o dispositivos autoinyectores; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, componentes de elaboración de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a que estas composiciones de formulación previa son homogéneas, quiere decirse que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de formulación previa sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg de cada principio activo o combinaciones de los mismos de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora pueden comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interior pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales recubrimientos o capas entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol acetílico y acetato de celulosa.

Estas formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados de manera adecuada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a 50 mg, de cada compuesto, y puede constituirse para dar cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación en el tiempo y de liberación sostenida), gránulos, polvos y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de administración transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente en toda la pauta posológica.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un portador inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes de coloración adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión aromatizados adecuados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se

desean suspensiones y disoluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

5 Los compuestos o combinaciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Pueden formarse liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 También pueden administrarse compuestos o combinaciones de la presente invención mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con residuo de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliépsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

20 Los compuestos o combinaciones de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según pautas posológicas establecidas en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos abordados.

25 La dosificación diaria de los productos puede variarse a lo largo de un amplio intervalo de desde 0,01 hasta 1.000 mg por mamífero al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de cada principio activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Se suministra de manera habitual una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el intervalo es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos o combinaciones pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

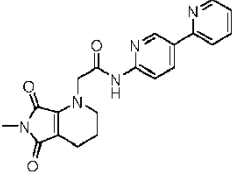
35 Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas que van a administrarse, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad/estado. Además, factores asociados con el paciente particular que está tratándose, incluyendo edad del paciente, peso, dieta y momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

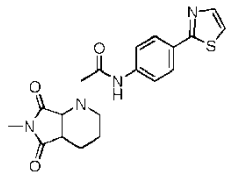
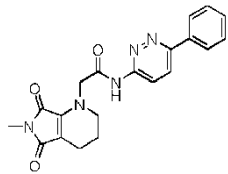
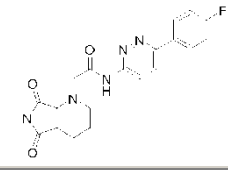
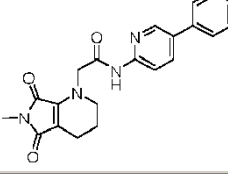
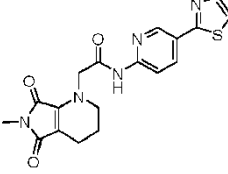
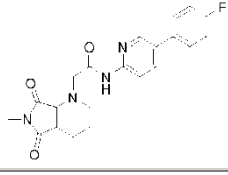
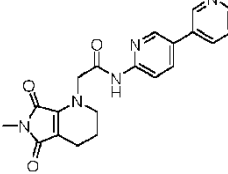
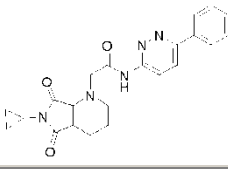
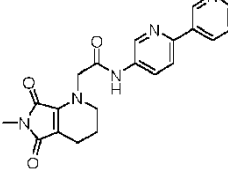
40 En un aspecto adicional, la invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con al menos uno de los agentes mencionados anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

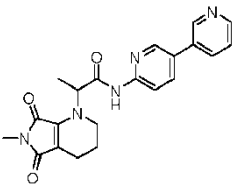
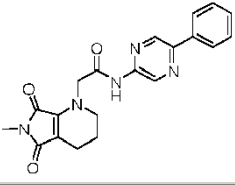
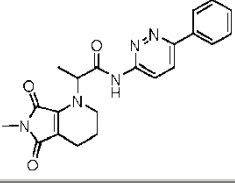
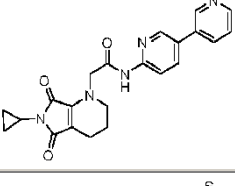
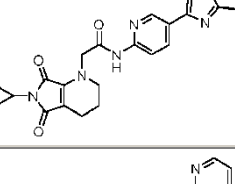
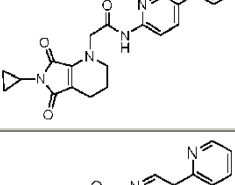
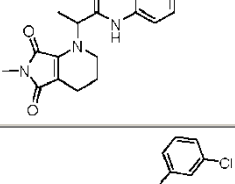
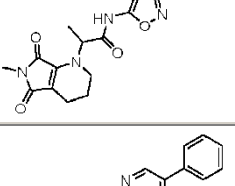
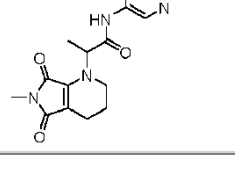
Las composiciones están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

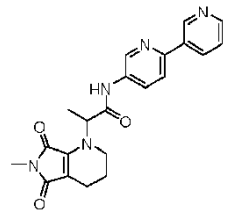
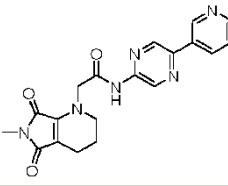
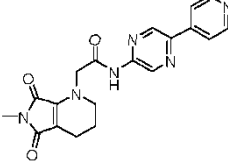
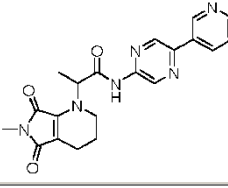
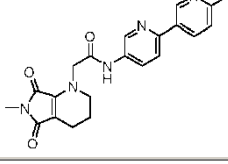
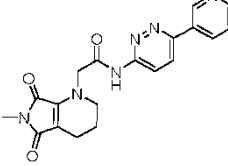
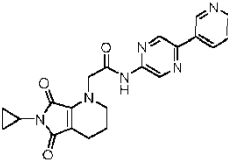
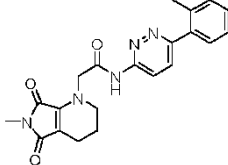
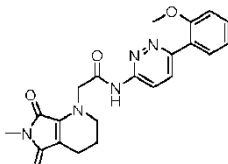
45 Las dosificaciones adecuadas, incluyendo especialmente dosificaciones unitarias, de los compuestos de la presente invención incluyen las dosificaciones conocidas incluyendo dosis unitarias para estos compuestos tal como se describe o se hace referencia en el texto de referencia tal como las farmacopeas británica y estadounidense, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo, véase la página 341 de la 31ª edición y las páginas citadas en la misma) o las publicaciones mencionadas anteriormente.

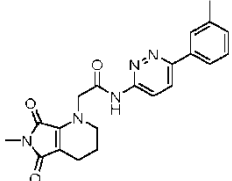
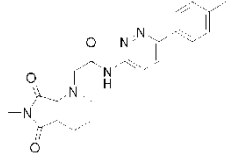
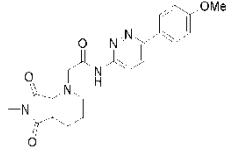
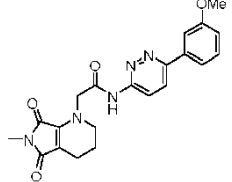
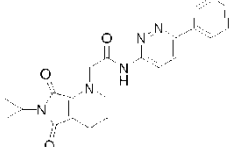
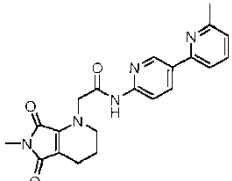
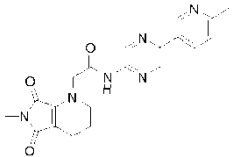
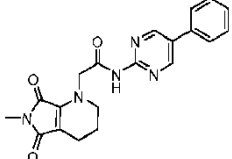
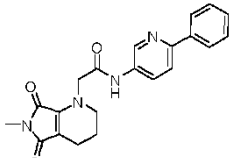
Ejemplos

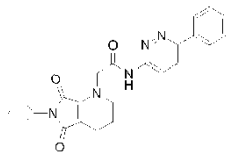
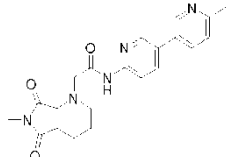
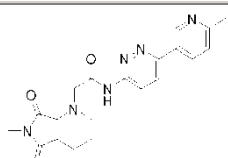
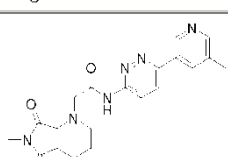
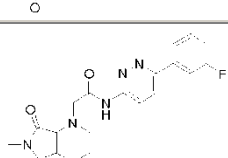
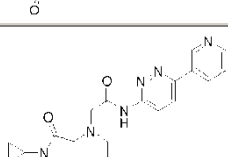
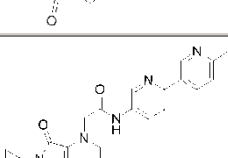
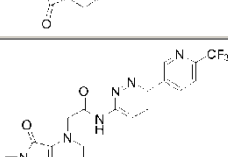
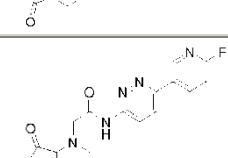
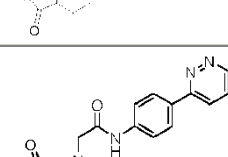
Id de comp.	Estructura	Nombre IUPAC	Cl ₅₀ de STF3a, μM
1		N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1

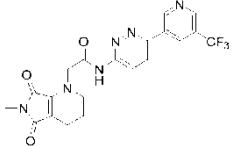
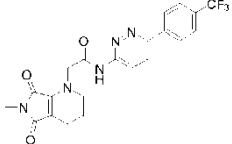
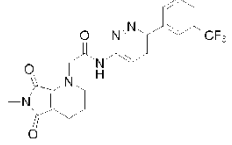
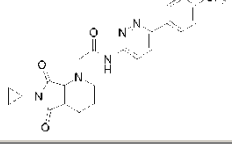
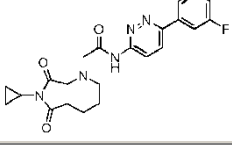
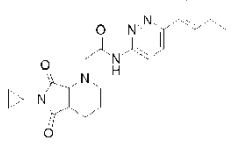
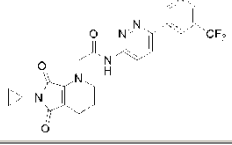
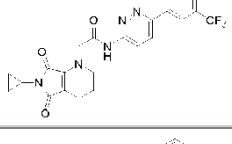
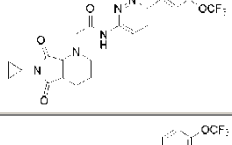
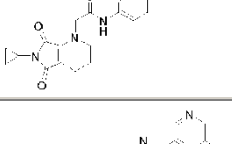
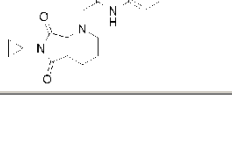
2		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)acetamida	<0,1
3		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida	<0,1
4		N-(6-(4-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
5		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida	<0,1
6		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida	<0,1
7		N-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
8		N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
9		N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
10		N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1

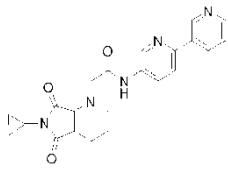
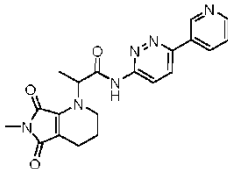
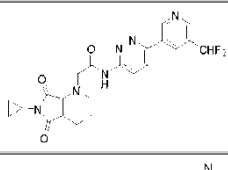
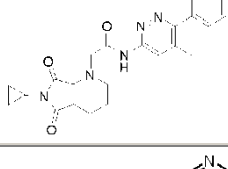
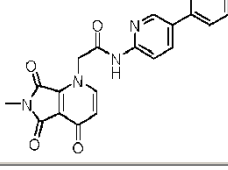
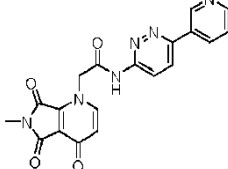
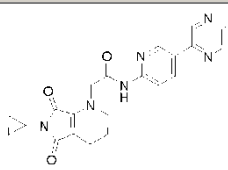
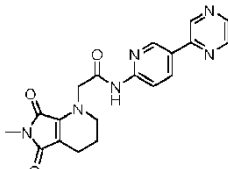
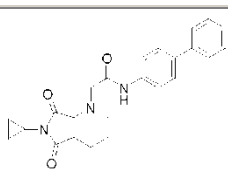
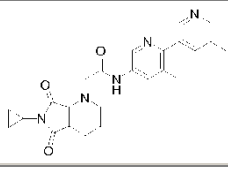
11		N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<0,1
12		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirazin-2-il)acetamida	<0,1
13		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida	<0,1
14		N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
15		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	<0,1
16		N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
17		N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<0,1
18		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<5
19		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirazin-2-il)propanamida	<0,1

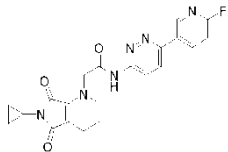
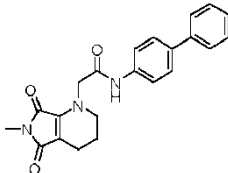
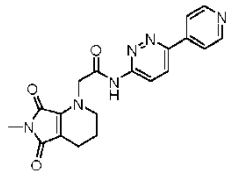
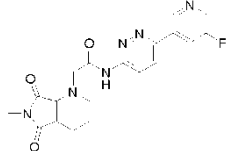
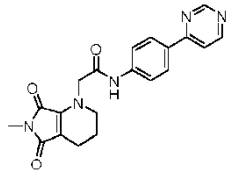
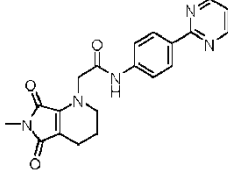
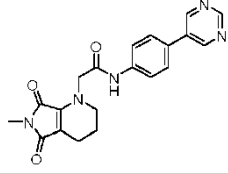
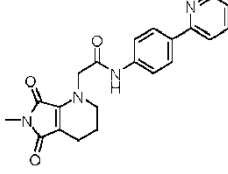
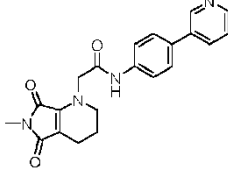
20		N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<0,1
21		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida	<0,1
22		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-4-il)pirazin-2-il)acetamida	>10
23		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida	<0,1
24		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida	<0,1
25		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
26		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida	<0,1
27		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(o-tolil)piridazin-3-il)acetamida	<1
28		N-(6-(2-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	>10

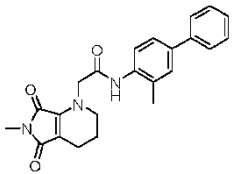
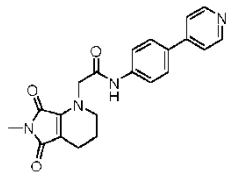
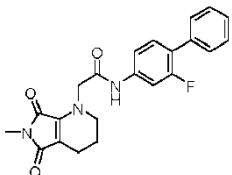
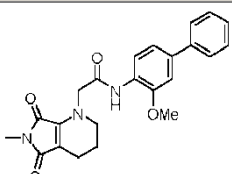
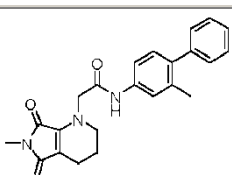
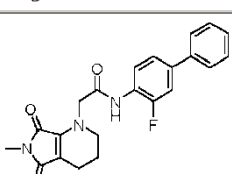
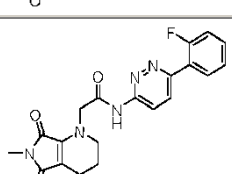
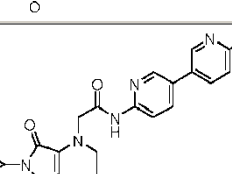
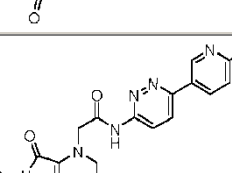
29		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(m-tolil)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
30		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(p-tolil)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
31		N-(6-(4-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
32		N-(6-(3-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
33		2-(6-isopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida	<0,1
34		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida	<0,1
35		N-(6-(3-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<1,0
36		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirimidin-2-il)acetamida	<0,1
37		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida	<0,1

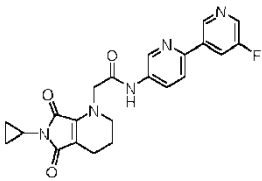
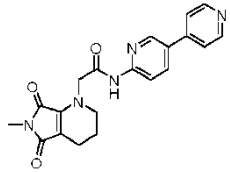
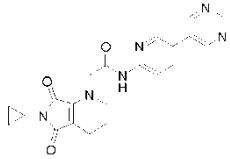
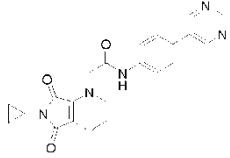
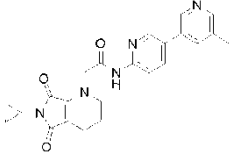
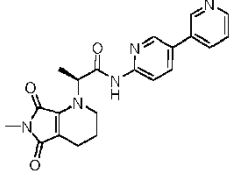
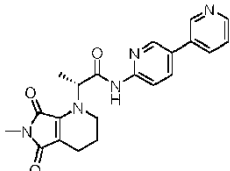
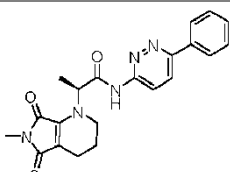
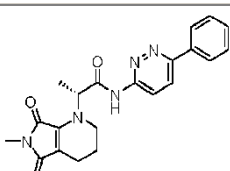
38		2-(6-ciclobutil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida	<0,1
39		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1
40		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
41		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
42		N-(6-(3-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
43		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
44		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida	<0,1
45		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<5
46		N-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
47		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida	<1

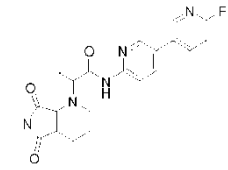
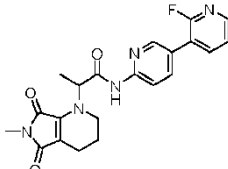
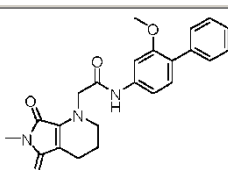
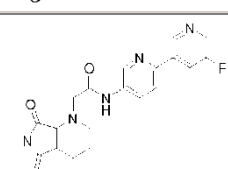
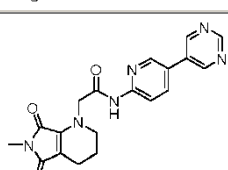
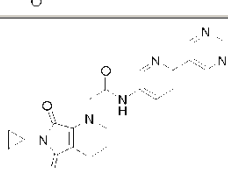
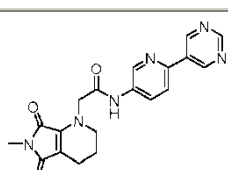
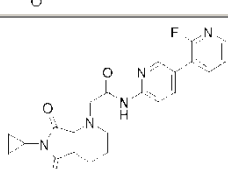
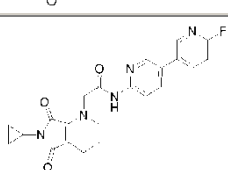
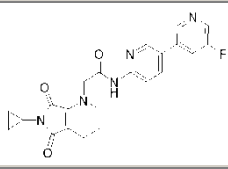
48		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
49		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida	<10
50		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
51		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida	<1
52		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
53		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
54		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
55		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
56		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometoxilo)fenil)piridazin-3-il)acetamida	<1
57		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometoxilo)fenil)piridazin-3-il)acetamida	<1
58		N-(6-(5-cloropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1

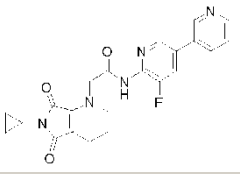
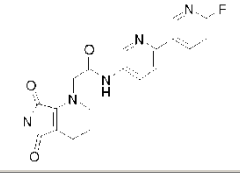
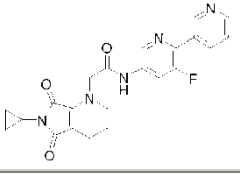
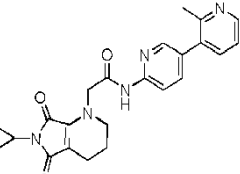
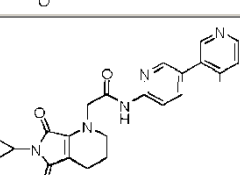
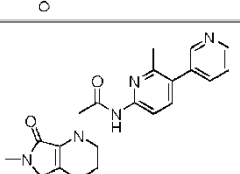
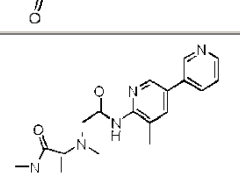
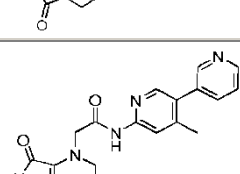
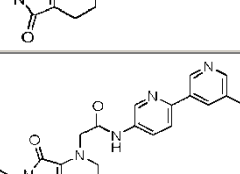
59		N-(2,3'-bipiridin-5-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
60		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)propanamida	<0,1
61		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
62		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<5
63		N-(3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-4,5,7-tioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<1
64		2-(6-metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<1
65		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida	<0,1
66		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida	<0,1
67		N-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
68		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida	<0,1

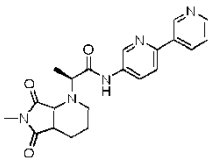
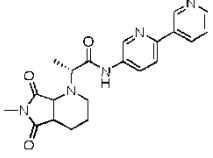
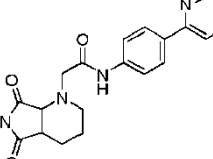
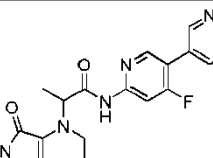
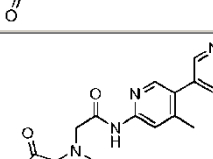
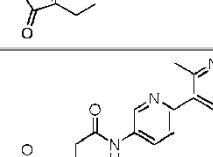
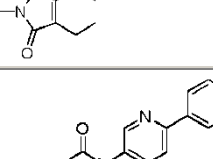
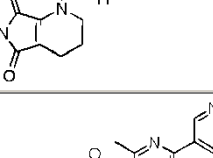
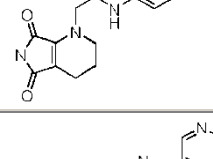
69		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
70		N-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
71		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-4-il)piridazin-3-il)acetamida	<1
72		N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
73		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-4-il)fenil)acetamida	>10
74		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-2-il)fenil)acetamida	<1,0
75		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)acetamida	<0,1
76		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamida	<0,1
77		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida	<0,1

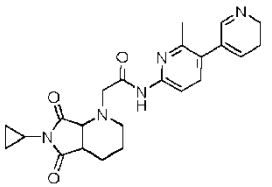
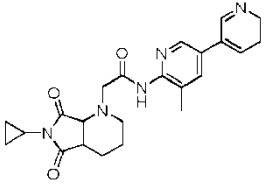
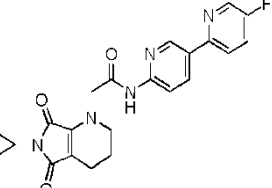
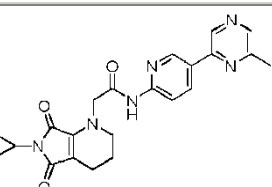
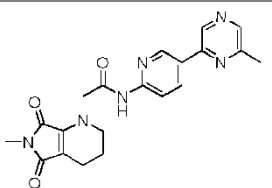
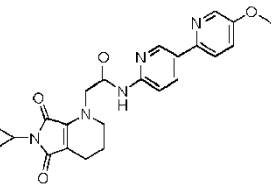
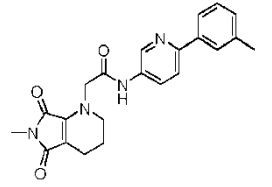
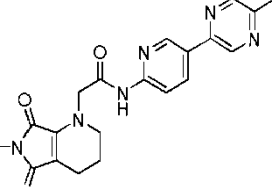
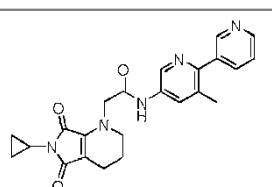
78		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida	>10
79		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida	<0,1
80		N-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
81		N-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	>10
82		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida	<0,1
83		N-(3-fluorobifenil-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
84		N-(6-(2-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
85		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1
86		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1

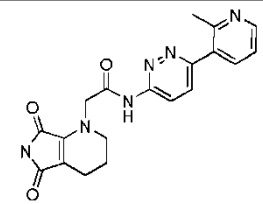
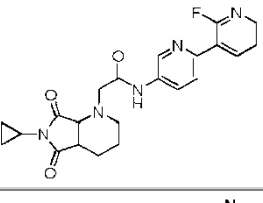
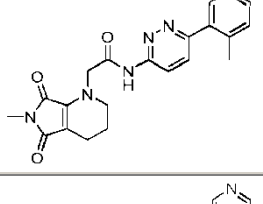
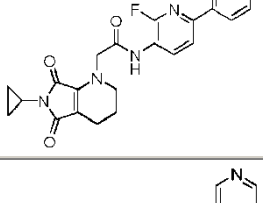
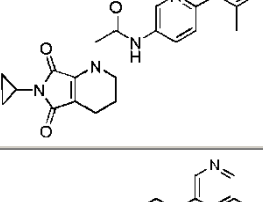
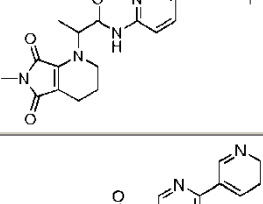
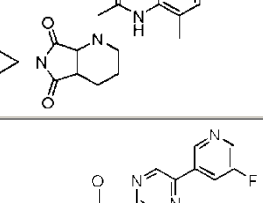
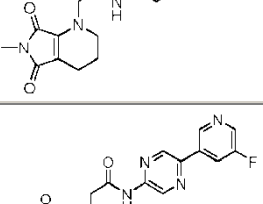
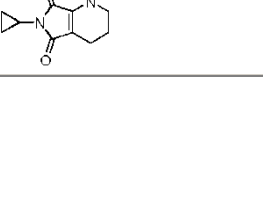
87		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida	<0,1
88		N-([3,4'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<1
89		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida	<0,1
90		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)acetamida	<0,1
91		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	<0,1
92		(S)-N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<0,1
93		(R)-N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<1
94		(S)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida	<0,1
95		(R)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida	>10

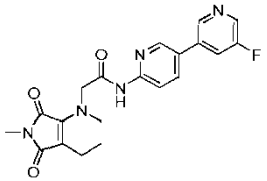
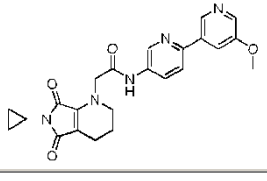
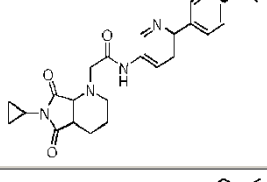
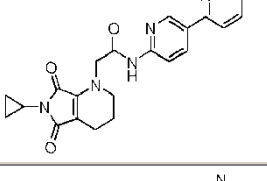
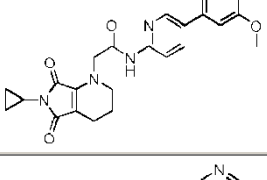
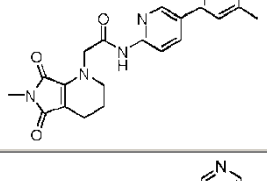
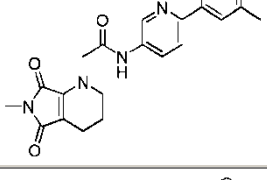
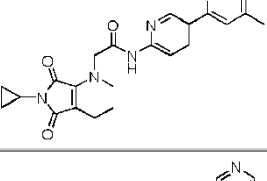
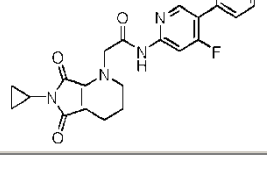
96		N-(6'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<1
97		N-(2'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<0,1
99		N-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<10
100		N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
101		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida	<0,1
102		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)acetamida	<0,1
103		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)acetamida	<1
104		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1
105		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1
106		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1

107		2-(6-ciclopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<1
108		N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<1
109		2-(6-ciclopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1
110		2-(6-ciclopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<1
111		2-(6-ciclopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<1
112		N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<10
113		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	>10
114		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<5
115		2-(6-ciclopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1

116		(S)-N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<0,1
117		(R)-N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<1
118		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida	<0,1
119		N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<0,1
120		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<1
121		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	<0,1
122		N-(2,4'-bipiridin-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<1
123		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	>10
124		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida	<0,1

125		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<1
126		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	>10
127		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida	<0,1
128		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida	<0,1
129		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida	<0,1
130		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida	<0,1
131		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(m-tolil)piridin-3-il)acetamida	<0,1
132		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida	<0,1
133		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	<1

134		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(2-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<5
135		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	<0,1
136		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<5
137		N-(6-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
138		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	<1
139		N-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida	<0,1
140		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	<10
141		N-(5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
142		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida	<0,1

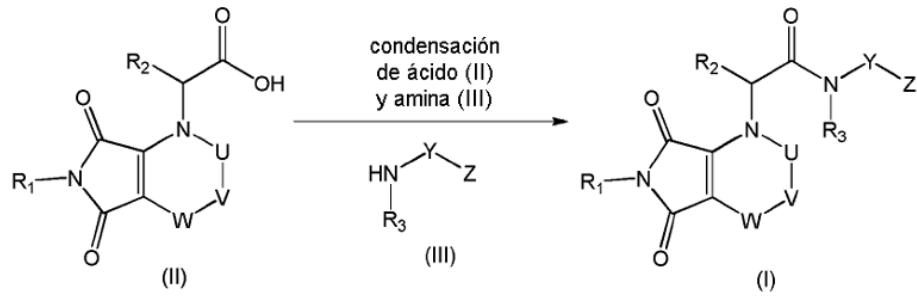
143		N-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
144		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	<0,1
145		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida	<0,1
146		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-2,3'-bipiridin-6-il)acetamida	<1
147		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)acetamida	<0,1
148		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1
149		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida	<0,1
150		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[2,3'-bipiridin]-6-il)acetamida	<0,1
151		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)acetamida	<0,1

152		N-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
153		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metoxipiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida	<0,1
154		N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
155		N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida	<0,1
156		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida	<0,1
157		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida	<0,1
158		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(p-tolil)piridin-3-il)acetamida	<0,1

En una realización, se excluyen compuestos seleccionados de los ejemplos 1 a 158 que tienen una CI_{50} contra células STF3A de 10 micromolar o más.

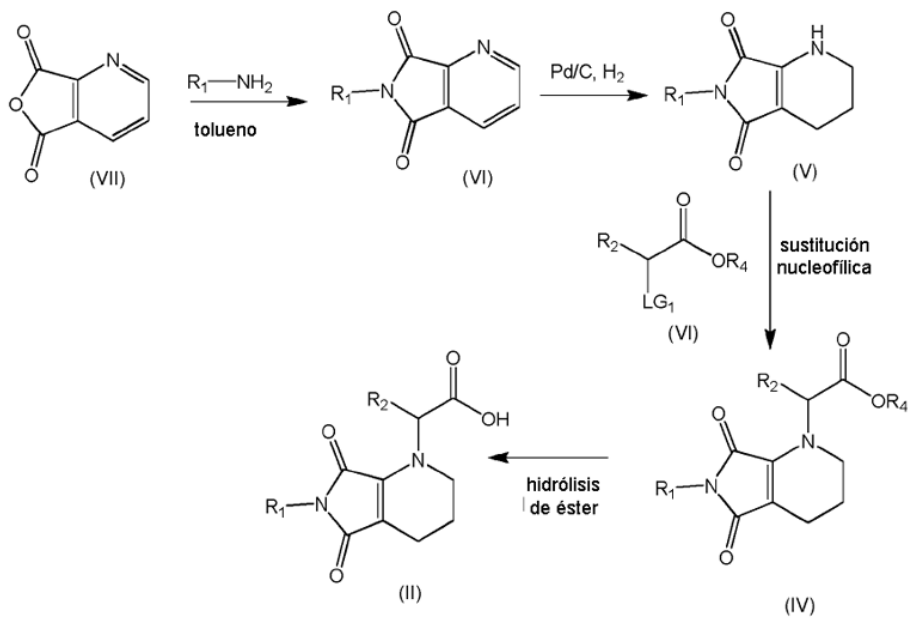
5 Síntesis de los ejemplos:

Los compuestos de fórmula (I) se sintetizaron según el esquema de síntesis general 1:



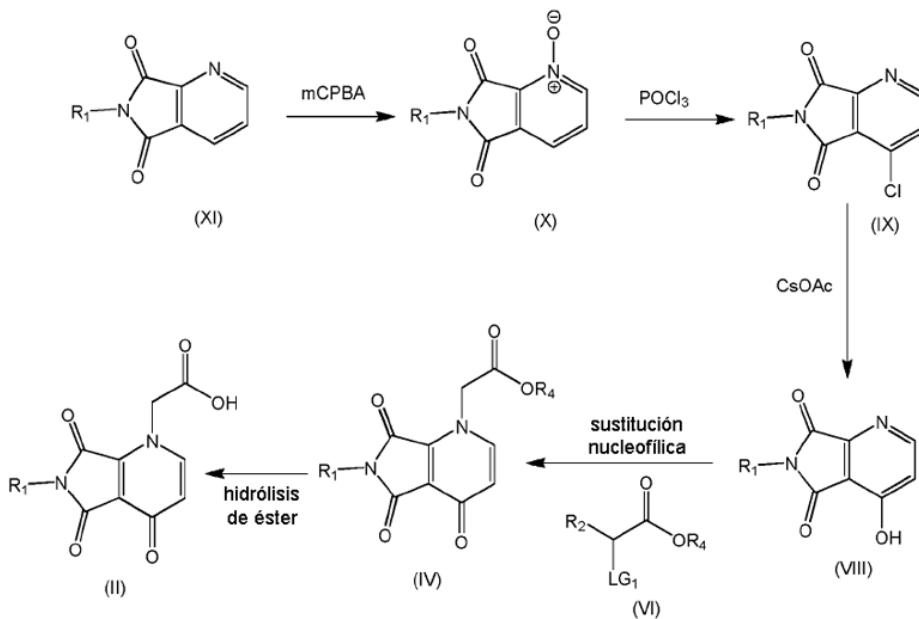
Quando U, V y W son cada uno -CH₂-, pueden sintetizarse compuestos de fórmula (II) según el esquema de síntesis 2:

5

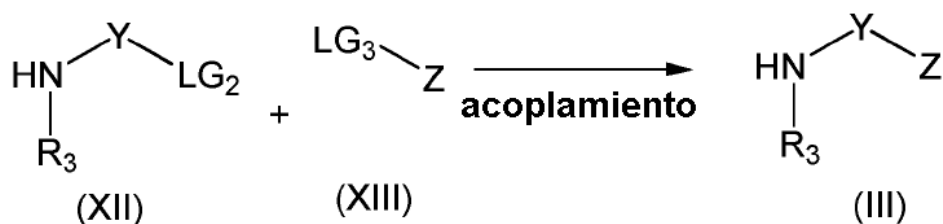


Quando U y V representan juntos -CH=CH- y W representa C=O, pueden sintetizarse compuestos de fórmula (II) según el esquema de síntesis 3:

10



Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (III) según el esquema de síntesis 4:



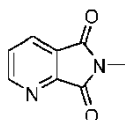
5

Síntesis de ácidos

Síntesis de producto intermedio de ácido, ácido 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acético.

10

Etapas 1: Preparación de 6-metil-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona.



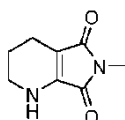
15 A una disolución de furo[3,4-b]piridin-5,7-diona, (5 g, 33,55 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió metilamina (33,5 ml, 67,11, disolución 2 M en THF) y se ajustó con configuración Dean-Stark y se calentó a 130°C durante 16 h. Tras la finalización, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se decantó el tolueno y se lavó el sólido con tolueno, se concentraron las fases de tolueno combinadas, se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 2,5 g (46%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

20

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,98-8,96 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 3,26 (s, 3H).

CL-EM: *m/z* 163 [M+H⁺] con una pureza del 99,35%.

25 Etapas 2: Preparación de 6-metil-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-5,7(2H,6H)-diona.

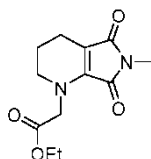


30 A una disolución de compuesto 6-metil-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona, (3 g, 18,51 mmol) en THF (60 ml) se le añadieron 300 mg de Pd/C al 10% y se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 16 h. Tras la finalización, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar 900 mg (29%) del compuesto deseado como un sólido amarillo.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,69 (s a, 1H), 3,22 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,17 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H).

CL-EM: *m/z* 167 [M+H⁺] con una pureza del 86,4%.

40 Etapas 3: Preparación de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetato de etilo.



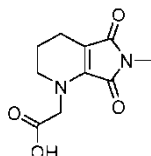
45 A una disolución de compuesto 6-metil-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-5,7(2H,6H)-diona, (500 mg, 3,012 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió K₂CO₃ (623 mg, 4,518 mmol) y bromoacetato de metilo (817 mg, 4,89 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 16 h. Tras la finalización, se concentró la mezcla de

reacción, se añadió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron las fases de EtOAc combinadas con disolución de salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar 280 mg (35%) del compuesto deseado como un sólido amarillo.

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,83 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

CL-EM: *m/z* 267,10 [M+H⁺] con una pureza del 93,53%.

- 10 Etapa 4: Preparación de ácido 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acético.

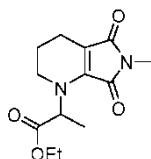


- 15 Se trató una disolución de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetato de etilo en THF y agua 2:1 (0,1 M) con LiOH.H₂O y 3-5 gotas de metanol. Se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo una atmósfera ambiental durante 16 horas. Tras la finalización del material de partida, se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N (pH 1) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar 280 mg (35%) del ácido purificado.

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,38 (s, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,80 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Síntesis de producto intermedio de ácido, ácido 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)propanoico.

- 25 Etapa 1: Preparación de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)propanoato de etilo.

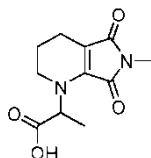


- 30 A una disolución de compuesto 6-metil-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-5,7(2H,6H)-diona, (500 mg, 3,012 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió K₂CO₃ (623 mg, 4,518 mmol) y bromoacetato de etilo (817 mg, 4,518 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 16 h. Tras la finalización se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron las fases de EtOAc combinadas con disolución de salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar 280 mg (35%) del compuesto deseado como un sólido amarillo.

- 35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,83 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

CL-EM: *m/z* 267,10 [M+H⁺] con una pureza del 93,53%.

- 40 Etapa 2: Preparación de ácido 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)propanoico.



- 45 A una disolución con agitación de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)propanoato de etilo (280 mg, 1,052 mmol) en THF (20 ml), MeOH (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió LiOH.H₂O (66 mg, 1,578 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. Tras la finalización de S.M, se concentró la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en agua (30 ml), se lavó con EtOAc (30 ml), se acidificó con KHSO₄ ac. y se concentró la fase acuosa a vacío y se recuperó el producto mediante lavados con THF de residuo. Se concentró el THF y proporcionó 150 mg del compuesto deseado (60%) como sólido amarillo.

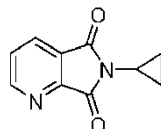
- 50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,57 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,23-

2,12 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 239,0 $[M+H]^+$ con una pureza del 92,34%.

- 5 Síntesis de producto intermedio de ácido, ácido 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acético.

Etapa 1: Preparación de 6-ciclopropil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona.



10

Al compuesto furo[3,4-b]piridin-5,7-diona (5 g, 33,55 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió ciclopropilamina (3,82 g, 67,11) y se ajustó con configuración Dean-Stark y se calentó a 130°C durante 16 h. Tras la finalización, se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se decantó el tolueno y se lavó el sólido con tolueno, se concentraron las fases de tolueno combinadas, se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 1,7 g (27%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

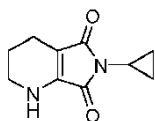
15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,97 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 1,12-1,01 (m, 4H).

20

CL-EM: m/z 189,10 $[M+H]^+$ con una pureza del 97,22%.

Etapa 2: Preparación de 6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(2H,6H)-diona.



25

A una disolución de compuesto 6-ciclopropil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona (1,6 g, 8,510 mmol) en THF (40 ml) se le añadieron 200 mg de Pd/C al 10% y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h bajo un globo de hidrógeno. Tras la finalización, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar 400 mg (24,5%) del compuesto deseado como un sólido amarillo.

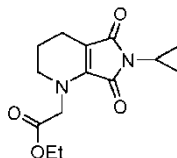
30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,94 (s a, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,31 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 4H).

35

CL-EM: m/z 193,3 $[M+H]^+$ con una pureza del 98,14%.

Etapa 3: Preparación de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetato de etilo.



40

A una disolución de compuesto 6-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(2H,6H)-diona, (400 mg, 2,083 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió K_2CO_3 (431 mg, 3,124 mmol) y bromoacetato de etilo (522 mg, 3,124 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 16 h. Tras la finalización, se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron las fases de EtOAc combinadas con disolución de salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar 400 mg (69%) del compuesto deseado como un sólido amarillo.

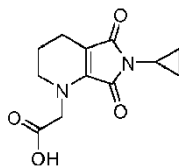
45

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,45 (s, 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,27 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,30 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 3H) 0,89-0,78 (m, 4H).

50

CL-EM: m/z 279,1 $[M+H]^+$ con una pureza del 95,44%.

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acético.

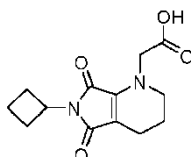


5 A una disolución con agitación de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetato (400 mg, 1,438 mmol) en THF (20 ml), MeOH (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió LiOH.H₂O (91 mg, 2,158 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. Tras la finalización de S.M, se concentró la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en agua (30 ml), se lavó con EtOAc (30 ml), se acidificó con KHSO₄ ac. y se extrajo el producto con EtOAc (2 x 50 ml).
10 Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron para dar 210 mg del compuesto deseado (58%) como sólido amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,60 (s a, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,26 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,15 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H).

15 CL-EM: *m/z* 251,00 [M+H⁺] con una pureza del 99,14%.

Síntesis de producto intermedio de ácido, ácido 2-(6-ciclobutil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acético.

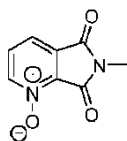


20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,31 - 4,40 (m, 3H), 3,16 (s, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 2,14 - 2,18 (m, 2H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 1,76 - 1,82 (m, 2H), 1,60 - 1,71 (m, 2H).

25 CL-EM: *m/z* 265 (M+H).

Síntesis de producto intermedio de ácido, ácido 2-(6-metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acético.

30 Etapa 1: 1-Óxido de 6-metil-5,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina.

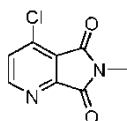


35 A una disolución de compuesto 6-metil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona (300 mg, 1,85 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió MCPBA (638 mg, 3,70 mmol) a 0°C y se agitó la reacción a t.a. durante 16 h. Tras la finalización, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar 200 mg (61%) del compuesto deseado como un sólido marrón claro.

40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,47-8,45 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,71-7,70 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H).

CL-EM: *m/z* 178,97 (M+H⁺) con una pureza del 99,64%.

Etapa 2: 4-Cloro-6-metil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona.



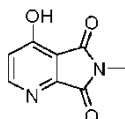
45 Se calentó el compuesto 1-óxido de 6-metil-5,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (100 mg, 0,56 m mol) en POCl₃ (1 ml) a 100°C durante 3 h. Tras la finalización de S.M, se concentró la mezcla de reacción; se extinguió el residuo con disolución de NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las fases de EtOAc

combinadas con disolución de salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar 40 mg (36%) del compuesto deseado como un sólido rosa pálido.

5 ¹H-RMN(400 MHz, CDCl₃): 8,11-8,09 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,64-7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H).

CL-EM: m/z 197,05 (M+H⁺), 199,06 (M+3H) con una pureza del 95,21%.

10 Etapa 3: 4-Hidroxi-6-metil-5H-pirrolo [3, 4-b] piridin-5,7(6H)-diona.

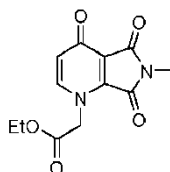


15 A una disolución con agitación de 4-cloro-6-metil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona (50 mg, 0,253 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió CsOAc (122 mg, 0,634 mmol), se calentó a 80°C durante 6 h. Tras la finalización de S.M, a la mezcla de reacción se le añadió disolución de NH₄Cl ac., se extrajo el compuesto con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las fases de EtOAc combinadas con disolución de salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar 25 mg (55%) del compuesto deseado como un sólido blanquecino.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 12,76 (s a, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 2,98 (s, 3H).

CL-EM: m/z 179,09 (M+H⁺) con una pureza del 98,45%.

25 Etapa 4: 2-(6-Metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetato de etilo.

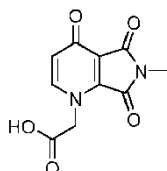


30 Se trató una disolución con agitación de 4-hidroxi-6-metil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona (150 mg, 0,842 mmol) en DMF (3 ml) con K₂CO₃ (140 mg, 1,011 mmol) seguido por bromoacetato de etilo (163 mg, 1,011 mmol) a t.a. y se calentó la mezcla de reacción resultante a 60°C durante 2 h. Tras la finalización de S.M, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las fases de EtOAc combinadas con disolución de salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar 60 mg (27%) del compuesto deseado como un sólido blanco.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,69-7,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,80-6,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,29-4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,31-1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

CL-EM: m/z 265,14 (M+H⁺) con una pureza del 94,10%.

40 Etapa 5: Ácido 2-(6-metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acético.



45 Compuesto 2-(6-metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetato de etilo en HCl 4 N ac. se calentó a 50°C durante 6 h. Tras la finalización de S.M, se concentró la mezcla de reacción y se secó a vacío para dar 40 mg del compuesto deseado como un sólido blanquecino.

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,0 (s a, 1H), 8,20-8,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

CL-EM: m/z 237,13 (M+H⁺) con una pureza del 93,29%.

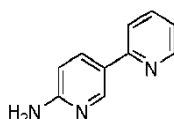
Síntesis de aminas

Procedimiento general para reacciones de Suzuki:

5 Método A:

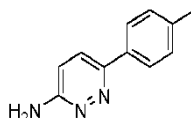
Se desgasificó una disolución con agitación del haluro de arilo (1 equiv.), ácido borónico (1,5 equiv.) y carbonato de potasio 2 M (2,5 equiv.) en 1,4-dioxano y agua 4:1 durante 15 min con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv.) a una mezcla de reacción y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3-18 h. Tras la finalización del material de partida, se concentró la mezcla de reacción y se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar el producto purificado.

15 Preparación de [2,3'-bipiridin]-6'-amina.



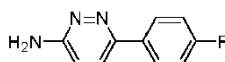
20 ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (ppm): 8,55 - 8,56 (m, 1H), 8,50 - 8,51 (m, 1H), 8,14 - 8,16 (m, 1H), 7,83 - 7,87 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H).

CL-EM: *m/z* 172,0 [M+H⁺].

25 Preparación de 6-(*p*-tolil)piridazin-3-amina.

30 ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm): 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,73 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H).

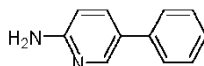
Preparación de 6-(4-fluorofenil)piridazin-3-amina.



35 ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,02-7,98 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,5 (s, 2H).

CL-EM: *m/z* 190 [M+H⁺].

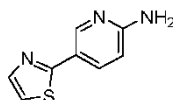
40 Preparación de 5-fenilpiridin-2-amina.



45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,23 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,0 (s a, 2H).

CL-EM: *m/z* 171,12 [M+H⁺].

50 Preparación de 5-(tiazol-2-il)piridin-2-amina.

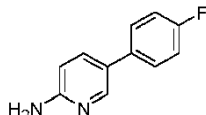


¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,64 - 6,66 (m, 1H).

CL-EM: m/z 178 $[M+H]^+$.

Preparación de 5-(4-fluorofenil)piridin-2-amina.

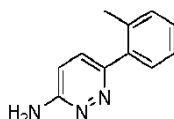
5



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 8,09 - 8,10 (m, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 1H), 7,54 - 7,57 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 6,80 - 6,82 (m, 1H).

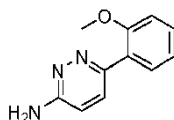
10

Preparación de 6-(*o*-tolil)piridazin-3-amina.



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,19 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

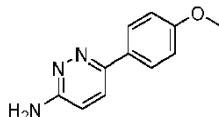
Preparación de 6-(2-metoxifenil)piridazin-3-amina.



20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,14 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H) 6,35 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

25 Preparación de 6-(4-metoxifenil)piridazin-3-amina.

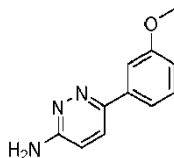


30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

CL-EM: m/z 202 $[M+H]^+$.

Preparación de 6-(3-metoxifenil)piridazin-3-amina.

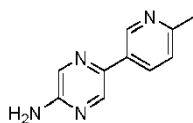
35



40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,14 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,46 (s, 2H) 3,79 (s, 3H).

CL-EM: m/z 202 $[M+H]^+$.

Preparación de 5-(6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-amina.

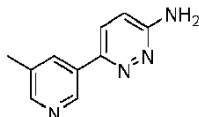


$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

5

CL-EM: m/z 187 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

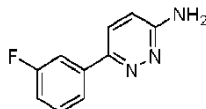
Preparación de 6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-amina.



10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

15 Preparación de 6-(3-fluorofenil)piridazin-3-amina.



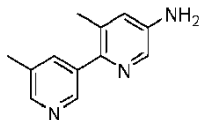
20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7,86-7,76 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,55 (s, 2H).

20

CL-EM: m/z 190 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Preparación de 3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-5-amina.

25



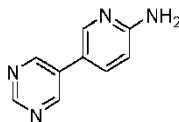
30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

30

CL-EM: m/z 200 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Preparación de 5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina.

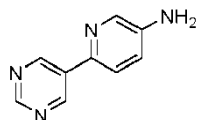
35



40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,16 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 6,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H).

40 Preparación de 6-(pirimidin-5-il)piridin-3-amina.

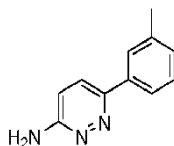
40



45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,26 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 3,92 (s, 2H).

45

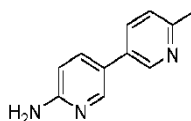
Preparación de 6-(m-tolil)piridazin-3-amina.



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,89 - 7,91 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 - 7,68 (m, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 1H), 7,14 - 7,16 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

CL-EM: m/z 186 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

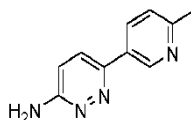
10 Preparación de 6'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-amina.



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 - 7,85 (m, 1H), 7,70 - 7,72 (m, 1H), 7,25 - 7,27 (m, 1H), 6,52 - 6,54 (m, 1H), 6,09 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H).

CL-EM: m/z 186 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

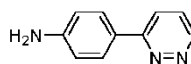
20 Preparación de 6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-amina.



25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,99 - 9,00 (m, 1H), 8,19 - 8,21 (m, 1H), 7,83 - 7,85 (m, 1H), 7,32 - 7,34 (m, 1H), 6,84 - 6,87 (m, 1H), 6,52 (s a, 2H), 2,32 (s, 3H).

CL-EM: m/z 187 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación de 4-(piridazin-3-il)anilina.

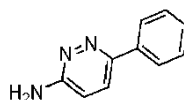


30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,61 (s, 2H).

35 Método B:

Se desgasificó una disolución con agitación del haluro de arilo (1 equiv.), ácido borónico (1,11 equiv.) y carbonato de sodio (3,33 equiv., disuelto previamente en 2 ml de agua) en 3 ml de 1,4-dioxano y agua durante 15 min con nitrógeno. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,06 equiv.) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla de reacción a reflujo a 100°C durante 3-18 h. Tras la finalización del material de partida, se concentró la mezcla de reacción y se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía de fase inversa para dar la amina purificada.

45 Preparación de 6-fenilpiridazin-3-amina (3, compuesto 3, 9, 13, 33, 38, 94 y 95 amina)

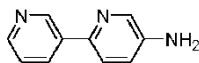


50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,46 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 172,08 $[M+H^+]$.

Preparación de 2,3'-bipiridin-5-amina.

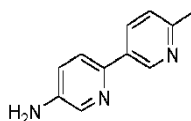
5



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,11 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,57 (s a, 2H).

10 CL-EM: m/z 172,15 $[M+H^+]$.

Preparación de 6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina.



15

Etapa 1: Preparación de 6'-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 9,46 - 9,47 (m, 1H), 9,19 - 9,20 (m, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 1H), 8,47 - 8,50 (m, 1H), 8,18 - 8,21 (m, 1H), 7,47 - 7,49 (m, 1H), 2,62 (s, 3H).

20

CL-EM: m/z 216 $[M+H^+]$.

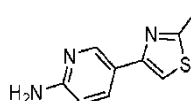
Etapa 2: Preparación de 6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina.

25 A una disolución de 6'-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina en etanol y agua 2:1 (0,1 M) se le añadió polvo de hierro (5 equiv.) y ácido acético (5 equiv.). Se agitó la reacción vigorosamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera ambiental durante 1 hora. Tras la finalización del material de partida, se basificó la mezcla de reacción con NaOH 1 N (pH 8 - 10) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía de fase inversa para dar la amina purificada.

30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,84 (s, 1H), 8,11 - 8,14 (m, 1H), 8,06 - 8,07 (m, 1H), 7,57 - 7,59 (m, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 1H), 7,14 - 7,16 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).

35 Preparación de etilo 5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-amina.

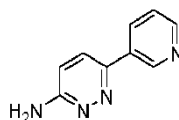


40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,08 (s a, 2H), 2,68 (s, 3H).

CL-EM: m/z 192,13 $[M+H^+]$.

Preparación de 6-(piridin-3-il)piridazin-3-amina.

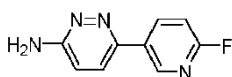
45



50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,4$ Hz, 8,0 Hz 1H), 6,87 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,57 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 173 $[M+H^+]$.

Preparación de 6-(6-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-amina.

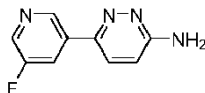


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,78 (s, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,58 (s a, 2H).

5

CL-EM: *m/z* 191,13 [M+H⁺].

Preparación de 6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-amina.



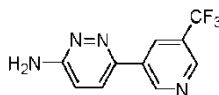
10

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,04 (s, 1H), 8,59-8,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,95-7,93 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,89-6,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,68 (s a, 2H).

15

CL-EM: *m/z* 191,04 (M+H⁺) con una pureza del 88,20%.

Preparación de 6-(5-(trifluorometilo)piridin-3-il)piridazin-3-amina.



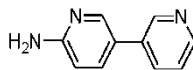
20

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,45 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67(s, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,73 (s a, 2H).

25

CL-EM: *m/z* 241,15 [M+H⁺].

Preparación de 3,3'-bipiridin-6-amina.



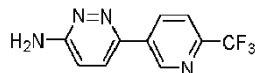
30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,80 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (s a, 2H).

CL-EM: *m/z* 172,0 [M+H⁺] con una pureza del 99,63%.

35

Preparación de 6-(6-(trifluorometilo)piridin-3-il)piridazin-3-amina.



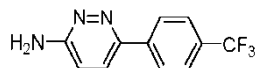
40

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,33 (s, 1H), 8,61.-8,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,00-7,97 (dd, *J* = 3,5 Hz, *J* = 2,6 Hz, 2H), 6,91-6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,75 (s a, 2H).

CL-EM: *m/z* 241,13 (M+H⁺) con una pureza del 99,50%.

45

Preparación de 6-(4-(trifluorometilo)fenil)piridazin-3-amina (3, Compuesto 49 amina)

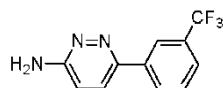


50

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): δ 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6,63 (s a, 2H).

CL-EM: *m/z* 240,15 [M+H⁺] con una pureza del 99,94%.

Preparación de 6-(3-(trifluorometilo)fenil)piridazin-3-amina.

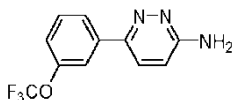


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): δ 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,60 (s a, 2H).

5

CL-EM: *m/z* 240,15 [M+H⁺] con una pureza del 99,68%.

Preparación de 6-(3-(trifluorometoxilo)fenil)piridazin-3-amina.



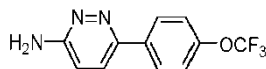
10

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,99-7,95 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,6 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H).

15

CL-EM: *m/z* 254,05 [M+H⁺] con una pureza del 95,07%.

Preparación de 6-(4-(trifluorometoxilo)fenil)piridazin-3-amina.



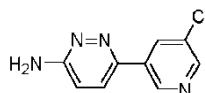
20

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,08 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,53 (s a, 2H).

25

CL-EM: *m/z* 256,21 [M+H⁺] con una pureza del 95,19%.

Preparación de 6-(5-cloropiridin-3-il)piridazin-3-amina.



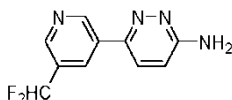
30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,11 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,89-6,86 (dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 6,66 (s a, 2H).

CL-EM: *m/z* 207,11 [M+2H⁺] con una pureza del 98,58%.

35

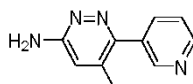
Preparación de 6-(5-(difluorometoxilo)piridin-3-il)piridazin-3-amina.



40

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37-7,09 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,67 (s a, 2H).

Preparación de 5-metil-6-(piridin-3-il)piridazin-3-amina.



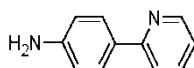
45

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,36 (s a, 2H), 2,18 (s, 3H).

CL-EM: *m/z* 187,0 [M+H⁺] con una pureza del 96,33%.

50

Preparación de 4-(piridin-2-il)anilina.

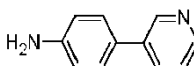


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,51 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,38 (s a, 2H).

5

CL-EM: *m/z* 171,0 [M+H⁺] con una pureza del 97,74%.

Preparación de 4-(piridin-3-il)anilina.



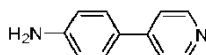
10

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 6,68-6,65 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H).

15

CL-EM: *m/z* 171,0 [M+H⁺] con una pureza del 99,37%.

Preparación de 4-(piridin-3-il)anilina.



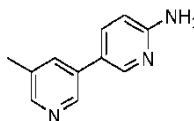
20

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,47 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,55-7,51 (m, 4H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,48 (s a, 2H).

25

CL-EM: *m/z* 171,0 [M+H⁺] con una pureza del 99,79%.

Preparación de 5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-amina.



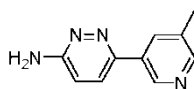
30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,58 (s, 1H), 8,30 - 8,29 (m, 1H), 8,27 - 8,26 (m, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,74 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

CL-EM: *m/z* 186 [M+H⁺].

35

Preparación de 6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-amina.



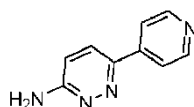
40

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,93 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,88-6,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,56 (s a, 2H), 2,37 (s, 3H).

CL-EM: *m/z* 240,15 [M+H⁺] con una pureza del 98,49%.

45

Preparación de 6-(piridin-4-il) piridazin-3-amina.

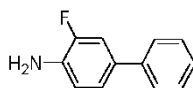


50

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,96-7,94 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,82-7,80 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,64 (s a, 2H).

CL-EM: *m/z* 172,0 [M+H⁺].

Preparación de 3-fluorobifenil-4-amina.

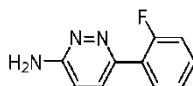


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,57-7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,86-6,82 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,25 (s a, 2H).

5

CL-EM: *m/z* 187,94 (M+H) con una pureza del 99,96%.

Preparación de 6-(2-fluorofenil)piridazin-3-amina.



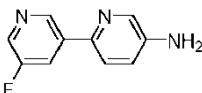
10

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,87-7,83 (m, 1H), 7,61-7,58 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,86-6,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,54 (s a, 2H).

15

CL-EM: *m/z* 190,22 (M+H) con una pureza del 99,74%.

Preparación de 5'-fluoro-2,3'-bipiridin-5-amina.



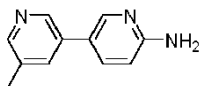
20

¹H-RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,0 (s, 1H), 8,45-8,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 8,06-8,05 (d, *J* = 2,8, 1H), 7,79-7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03-7,0 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 6,4 Hz, 1H), 5,68 (s a, 2H).

25

CL-EM: *m/z* 189,98 (M+H⁺) con una pureza del 99,73%.

Preparación de 5'-metil-3,3'-bipiridin-6-amina (compuesto 91 amina).



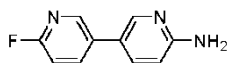
30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,59 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,78-7,72 (m, 2H), 6,55-6,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,13 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H).

CL-EM: *m/z* 185,9 (M+H) con una pureza del 93,09%.

35

Preparación de 6'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-amina.



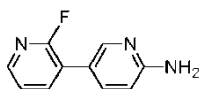
40

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,436-8,432 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,28-8,27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,75-7,72 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,18 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 6,55-6,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,15 (s a, 2H).

CL-EM: *m/z* 190,0 (M+H) con una pureza del 99,71%.

45

Preparación de 2'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-amina.

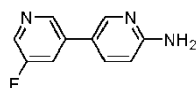


50

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,17 (s, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,55-6,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (s a, 2H).

CL-EM: *m/z* 190,0 (M+H) con una pureza del 98,07%.

Preparación de 5'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-amina.

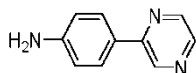


5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,71 (s, 1H), 8,50-8,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,376-8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 6,55-6,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,25 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 189,97 (M+H) con una pureza del 99,66%.

Preparación de 4-(pirazin-2-il)anilina.

10

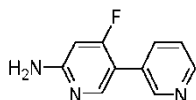


15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9,401-9,037 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,376-8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,67-6,65 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 2H), 5,57 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 171,94 (M+H) con una pureza del 96,58%.

Preparación de 4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-amina.

20

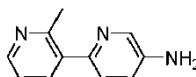


$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,67 (s, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 8,13-8,10 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,46 (s a, 2H), 6,33-6,30 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H).

25 HPLC: a 254 nm con una pureza del 99,59%.

Preparación de 2'-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.

30



Etapla 1: Preparación de 2'-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina.

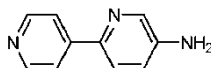
HPLC: A 254 nm con una pureza del 83,07%

35 Etapla 2: Preparación de 2'-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.

Se ha avanzado adicionalmente sin datos analíticos.

40

Preparación de 2,4'-bipiridin-5-amina.



Etapla 1: Preparación de 5-nitro-2,4'-bipiridina.

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9,50-9,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,80-8,78 (m, 2H), 8,76-8,73 (m, 1H), 8,43-8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15-8,13 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 2H).

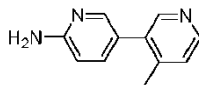
CL-EM: m/z 202,03 [M+H⁺] con una pureza del 98,80%.

50 Etapla 2: Preparación de 2,4'-bipiridin-5-amina

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,54-8,53 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 8,07-8,06 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,80-7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02-6,99 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 5,76 (s a, 2H).

55 CL-EM: m/z 172,03 [M+H⁺] con una pureza del 98,34%.

Preparación de 4'-metil-3,3'-bipiridin-6-amina.

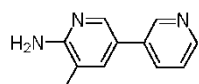


- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,37-8,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,46-7,43 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,29-7,27 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,54-6,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,07 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H).

HPLC: a 254 nm con una pureza del 96,49%.

10

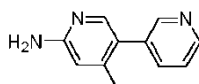
Preparación de 5-metil-3,3'-bipiridin-6-amina.



- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,80 (s, 1H), 8,46-8,45 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,18-8,175 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,97-7,95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 5,93 (s a, 2H), 2,11 (s, 3H).

CL-EM: m/z 186,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 98,13%.

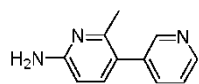
- 20 Preparación de 4-metil-3,3'-bipiridin-6-amina.



- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,52 (s, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,38 (s a, 2H), 2,12 (s, 3H).

CL-EM: m/z 186,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 98,01%.

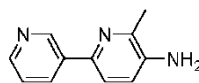
- 30 Preparación de 2-metil-3,3'-bipiridin-6-amina.



- 35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,51-8,48 (m, 2H), 7,73-7,71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,29-7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,39-6,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,99 (s a, 2H), 2,23 (s, 3H).

CL-EM: m/z 186,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,44%.

Preparación de 6-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.

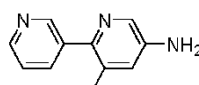


40

- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9,11 (s, 1H), 8,458-8,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,25-8,23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,01-6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,29 (s a, 2H), 2,35 (s, 3H).

- 45 CL-EM: m/z 186,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 74,47%.

Preparación de 3-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.

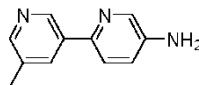


50

- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,75 (s, 1H), 8,59-8,58 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,059-8,054 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,92-6,91 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,0 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H).

CL-EM: m/z 186,0 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 93,98%.

Preparación de 5'-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.



5

Etapa 2: Preparación de 5'-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9,47-9,46 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,71-8,68 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

10

CL-EM: m/z 216,03 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 90,92%.

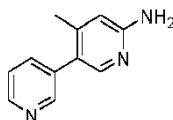
Etapa 2: Preparación de 5'-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,896-8,891 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,307-8,303 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,046-8,040 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01-6,99 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 5,54 (s a, 2H), 2,34 (s, 3H).

20

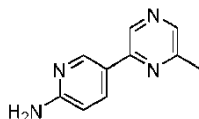
CL-EM: m/z 186,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,78%.

Preparación de 4-metil-3,3'-bipiridin-6-amina.



25 CL-EM: m/z 186,0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación de 5-(6-metilpirazin-2-il)piridin-2-amina.



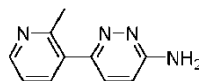
30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,72 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,13-8,11 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6,62-6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

35

CL-EM: m/z 187,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,39%.

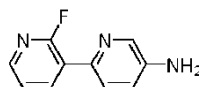
Preparación de 6-(2-metilpiridin-3-il)piridazin-3-amina.



40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,57-8,55 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 7,76-7,73 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7,36-7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,85-6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,80 (s a, 2H), 2,60 (s, 3H).

CL-EM: m/z 187,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 73,36%.

45 Preparación de 2'-fluoro-2,3'-bipiridin-5-amina.



50

Etapa 1: Preparación de 2'-fluoro-5-nitro-2,3'-bipiridina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9,51-9,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,76-8,73 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 8,43-8,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 8,19-8,16 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz 1H).

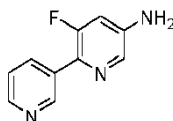
CL-EM: m/z 219,92 ($M+H^+$) con una pureza del 97,88%.

Etapa 2: Preparación de 2'-fluoro-2,3'-bipiridin-5-amina.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,43-8,38 (m, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 7,58-7,55 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,02-6,99 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 189,97 ($M+H^+$) con una pureza del 92,44%.

- 10 Preparación de 3-fluoro-2,3'-bipiridin-5-amina.

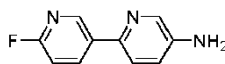


- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,96 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,95 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,85 (dd, $J = 2,4$ Hz, 14,4 Hz, 1H) 5,95 (bs, 2H).

CL-EM: m/z 190,0 ($M+H^+$).

Preparación de 6'-fluoro-2,3'-bipiridin-5-amina.

20



Etapa 1: Preparación de 6'-fluoro-5-nitro-2,3'-bipiridina.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9,47-9,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,068-9,062 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 8,38-8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41-7,38 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H).

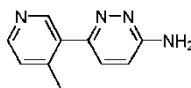
CL-EM: m/z 219,94 ($M+H^+$) con una pureza del 97,14%.

- 30 Etapa 2: Preparación de 6'-fluoro-2,3'-bipiridin-5-amina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,72 (s, 1H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,04-8,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,70-7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20-7,17 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,02-7,00 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 5,56 (s a, 2H).

- 35 CL-EM: m/z 190,0 ($M+H$) con una pureza del 98,88%.

Preparación de 6-(4-metilpiridin-3-il)piridazin-3-amina.

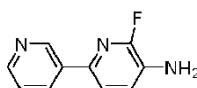


- 40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,50 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33-7,32 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,87-6,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,49 (s a, 2H), 3,29 (s, 3H).

CL-EM: m/z 187,0 [$M+H^+$] con una pureza del 99,69%.

45

Preparación de 6-fluoro-2,3'-bipiridin-5-amina.



- 50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9,098-9,090 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,56-8,55 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,49-7,47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 3,90 (s a, 2H).

Preparación de 6'-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.

- 55 Etapa 1: Preparación de 6'-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,55-9,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 2H), 7,68-7,66 (d, $J = 7,6$ Hz

1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

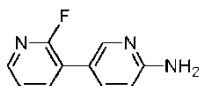
CL-EM: m/z 216,03 ($M+H^+$) con una pureza del 91,08%.

5 Etapa 2: Preparación de 6'-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (s, 1H), 8,44-8,43 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,21-8,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 3,81 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H).

10 CL-EM: m/z 186,0 ($M+H^+$) con una pureza del 90,22%.

Preparación de 2'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-amina.

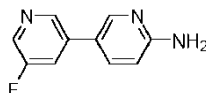


15 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,17 (s, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,55-6,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,23 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 190,0 ($M+H^+$) con una pureza del 98,07%.

20

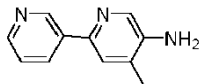
Preparación de 5'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-amina.



25 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,71 (s, 1H), 8,50-8,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,376-8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 6,55-6,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,25 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 189,97 ($M+H^+$) con una pureza del 99,66%.

30 Preparación de 4-metil-2,3'-bipiridin-5-amina.

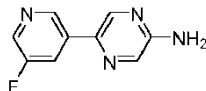


35 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9,11-9,10 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,46-8,44 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 5,33 (s a, 2H), 2,14 (s, 3H).

CL-EM: m/z 186,0 [$M+H^+$] con una pureza del 78,41%.

Preparación de 5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-amina.

40

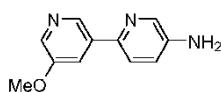


45 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9,01 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50-8,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,79 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 191,0 ($M+H^+$) con una pureza del 95,15%.

Preparación de 5'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-amina.

50



Etapa 1: Preparación de 5'-metoxi-5-nitro-2,3'-bipiridina.

55 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9,52-9,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,855-8,551 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,59-8,56 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,457-8,45 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).

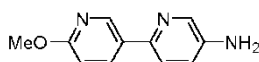
CL-EM: m/z 231,88 ($M+H^+$) con una pureza del 96,05%.

Etapa 2: Preparación de 5'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-amina.

5 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,705-8,701 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,18-8,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,05-8,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81-7,80 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,02-6,99 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 5,57 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H).

10 CL-EM: m/z 201,90 ($M+H^+$) con una pureza del 97,13%.

Preparación de 6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-amina.



15 Etapa 1: Preparación de 6'-metoxi-5-nitro-2,3'-bipiridina.

20 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9,47-9,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,889-8,883 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,53-8,50 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,35-8,32 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,90-6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

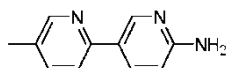
CL-EM: m/z 231,91 ($M+H^+$) con una pureza del 97,91%.

Etapa 2: Preparación de 6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-amina.

25 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,67-8,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,20-8,18 (d, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,01-8,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,00-6,97 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 6,84-6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,41 (s a, 2H), 3,87 (s, 3H).

30 CL-EM: m/z 201,9 ($M+H^+$) con una pureza del 98,28%.

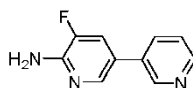
Preparación de 5-metil-2,3'-bipiridin-6'-amina.



35 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,65 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12-8,09 (dd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,52-7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 6,61-6,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H), 2,35 (s, 3H).

CL-EM: m/z 186,08 ($M+H$) con una pureza del 83,26%.

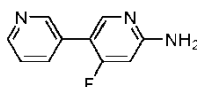
40 Preparación de 5-fluoro-3,3'-bipiridin-6-amina.



45 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,857-8,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,83-7,79 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 6,43 (s a, 2H).

HPLC: a 254 nm con una pureza del 99,66%.

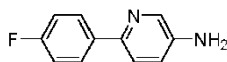
50 Preparación de 4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-amina.



55 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,67 (s, 1H), 8,55-8,51 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 1H), 8,14-8,11 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,89-7,86 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,47 (s a, 2H), 6,34-6,31 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H).

CL-EM: m/z 189,93 ($M+H^+$) con una pureza del 92,32%.

Preparación de 6-(4-fluorofenil)piridin-3-amina.



5 Etapa 1: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-5-nitropiridina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,48-9,47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,54-8,51 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,87-7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H).

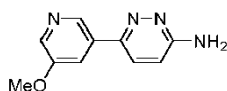
CL-EM: m/z 218,88 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,55%.

10 Etapa 2: Preparación de 6-(4-fluorofenil)piridin-3-amina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,008-8,001 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,61-7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 1H), 5,43 (s a, 2H).

15 CL-EM: m/z 188,92 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 96,28%.

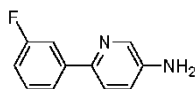
Preparación de 6-(5-metoxipiridin-3-il)piridazin-3-amina.



20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,74-8,73 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,31-8,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 6,88-6,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,59 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H).

25 CL-EM: m/z 202,96 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 83,80%.

Preparación de 6-(3-fluorofenil)piridin-3-amina.



30 Etapa 1: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-5-nitropiridina.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,50-9,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,56-8,53 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,91-7,82 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H).

35 CL-EM: m/z 218,88 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,25%.

Etapa 2: Preparación de 6-(3-fluorofenil)piridin-3-amina.

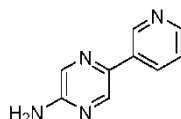
40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,03-8,023 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,76-7,66 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,55 (s a, 2H).

CL-EM: m/z 189,22 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 95,86%.

45 Método C:

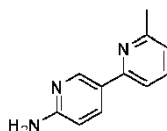
Se desgasificó una disolución con agitación del haluro de arilo (1 equiv.), ácido borónico (1,11 equiv.) y carbonato de sodio (3,33 equiv., disuelto previamente en 2 ml de agua) en 3 ml de 1,4-dioxano y agua durante 15 min con nitrógeno. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 equiv.) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3-18 h. Tras la finalización del material de partida, se concentró la mezcla de reacción y se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía de fase inversa para dar la amina purificada.

55 Preparación de 5-(piridin-3-il)pirazin-2-amina.



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 - 8,51 (m, 1H), 8,23 - 8,26 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 1H), 6,67 (s a, 2H).

5 Preparación de 6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-amina.

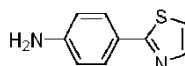


10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,47 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,15 - 8,18 (m, 1H), 7,72 - 7,76 (m, 1H), 7,52 - 7,54 (m, 1H), 7,18 - 7,20 (m, 1H), 6,78 - 6,81 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

Método D:

15 A una disolución con agitación del ácido borónico, (1 equiv.) en dioxano (0,02 M) y agua (0,05 M) se le añadió haluro de arilo (1,1 equiv.), PCy_3 (102 mg, 0,36 mmol) y K_3PO_4 (9 equiv.) y se desgasificó durante 15 min con nitrógeno. Se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (167 mg, 0,18 mmol) a la mezcla de reacción y se desgasificó durante otros 15 min. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo a 100°C durante 10 h. Tras la finalización, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las fases de acetato de etilo combinadas con disolución de salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se evaporaron en evaporador rotatorio y se secaron a vacío para dar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla).

Preparación de 4-(tiazol-2-il) anilina.



25 H-NMR (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 7,77 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,8 (s a, 2H).

30 CL-EM: m/z 175 [M-H] con una pureza del 61,9%.

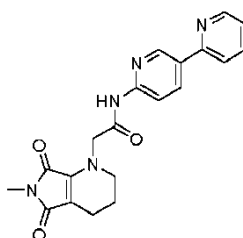
Síntesis de objetivos finales

Procedimiento general para reacciones de acoplamiento de amida

35 Método de acoplamiento de amida A:

40 Se enfrió una disolución de ácido 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acético, 1 (1,3 equiv.) y TEA anhidro (2,0 equiv.) en DCM anhidro (0,05 M) hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con cloroformiato de isobutilo (1,5 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, se trató con biarilamina, 2 (1,0 equiv.) y se llevó cuidadosamente hasta temperatura ambiente durante 2 h. Tras el consumo del material de partida, se repartió entre DCM y NaHCO_3 saturado. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía de fase inversa para dar el producto deseado.

45 Síntesis de N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 1).



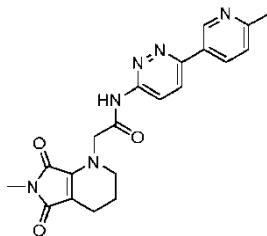
50 Compuesto 1

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,87 (s, 1H), 9,03 - 9,04 (m, 1H), 8,66 - 8,67 (m, 1H), 8,44 - 8,46 (m, 1H), 8,11 - 8,13 (m, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H),

2,76 (s, 3H), 2,21 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,84 (q, $J=6,0$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 378 $[M + H^+]$ con una pureza del 95,85%.

- 5 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 40).

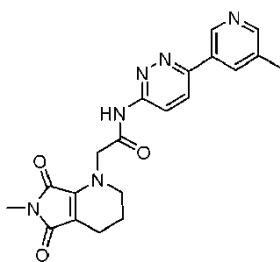


Compuesto 40

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,45 (s, 1H), 9,13 - 9,14 (m, 1H), 8,33 - 8,37 (m, 2H), 8,27 - 8,29 (m, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,35 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,22 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J=6,0$ Hz, 2H).

- 15 CL-EM: m/z 393 $[M + H^+]$ con una pureza del 98,68%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 41).



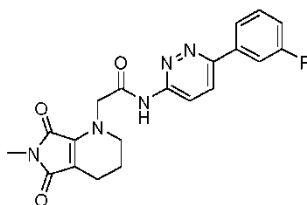
Compuesto 41

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,47 (s, 1H), 9,07 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,37-8,29 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 3,33-3,31 (s a, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H).

CL-EM: m/z 393 $[M + H^+]$ con una pureza del 98,35%.

Síntesis de N-(6-(3-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 42).

30

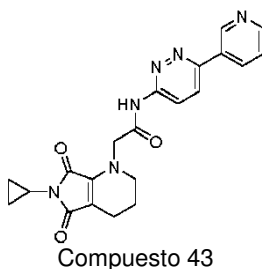


Compuesto 42

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,46 (s, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,33-3,31 (s a, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H).

CL-EM: m/z 396 $[M + H^+]$ con una pureza del 98,66%.

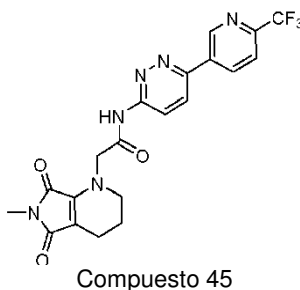
- 40 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 43).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,68 - 8,70 (m, 1H), 8,46 - 8,49 (m, 1H), 8,31 - 8,38 (m, 2H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,33 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,35 - 2,40 (m, 1H), 2,19 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,83 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,66 - 0,77 (m, 4H).

CL-EM: m/z 405 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,33%.

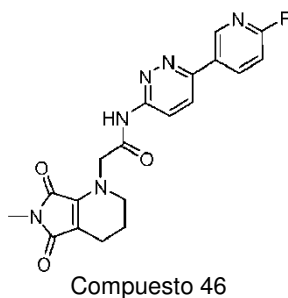
10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 45).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,56 (s a, 1H), 9,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,45-8,40 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H).

CL-EM: m/z 447 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,81%.

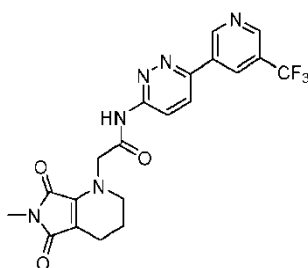
20 Síntesis de N-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 46).



25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,47 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,71-8,66 (m, 1H), 8,38-8,31 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,33-3,31 (s a, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 397 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,57%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 48).

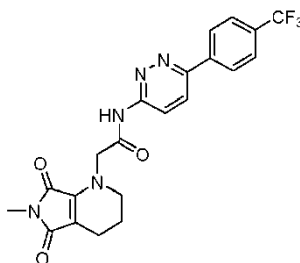


Compuesto 48

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,52 (s a, 1H), 9,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H)

CL-EM: m/z 447 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,04%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 49).

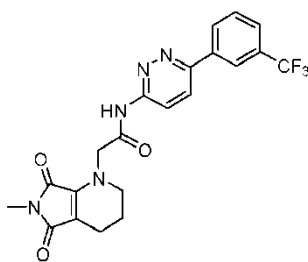


Compuesto 49

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,51 (s a, 1H), 8,40-8,33 (m, 4H), 7,92-7,89 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H)

CL-EM: m/z 446 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,25%.

20 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 50).

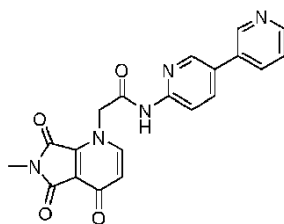


Compuesto 50

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,50 (s a, 1H), 8,45-8,38 (m, 4H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 446 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,15%.

Síntesis de N-(3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 63).

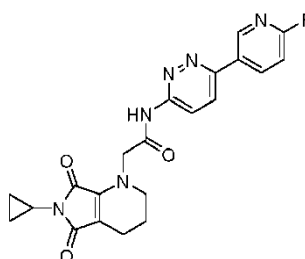


Compuesto 63

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,96 (s, 1H), 8,965-8,96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,76-8,75 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,60-8,59 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,21-8,09 (m, 4H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,30-7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,0 (s, 3H).

CL-EM: m/z 390,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 94,26%.

10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 69).



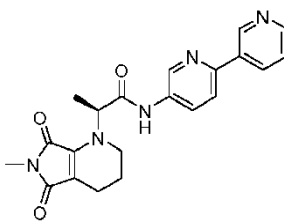
Compuesto 69

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,46 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 - 8,71 (m, 1H), 8,32 - 8,38 (m, 2H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,33 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,35 - 2,39 (m, 1H), 2,19 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,83 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,72 - 0,77 (m, 2H), 0,65 - 0,68 (m, 2H).

CL-EM: m/z 423 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,25%.

20 Síntesis de (S)-N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 116).

25 Los dos isómeros que se separaron mediante purificación quiral dieron el pico 1 (compuesto 116) y el pico 2 (compuesto 117).

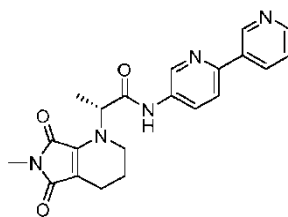


Compuesto 116

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,27 (s, 1H), 9,22-9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,88-8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,59-8,58 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18-8,15 (d, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,04-8,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 5,72-5,70 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,47-1,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

35 CL-EM: m/z 391,95 (M+H) con una pureza del 99,60%. ee: A 254 nm 98,9%.

Síntesis de (R)-N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 117).

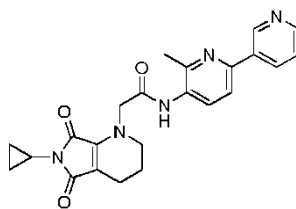


Compuesto 117

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,27 (s, 1H), 9,22-9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,88-8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,59-8,58 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18-8,15 (d, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,04-8,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 5,72-5,70 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,47-1,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10 CL-EM: m/z 392,09 (M+H) con una pureza del 99,38%. ee: A 254 nm 94,50%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 123).

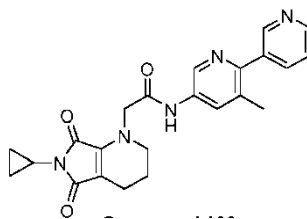


Compuesto 123

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9,69 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,60-8,59 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,40-7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96-7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89-7,87 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,19-2,16 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,79-0,66 (m, 4H).

20 CL-EM: m/z 418,14 (M+H) con una pureza del 99,62%.

25 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 133).

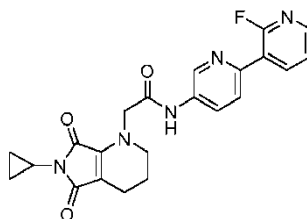


Compuesto 133

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65-8,645 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,34-3,31 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,85-1,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,76-0,73 (m, 2H), 0,69-0,66 (m, 2H).

CL-EM: m/z 418,14 (M+H) con una pureza del 99,08%.

35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 135).



Compuesto 135

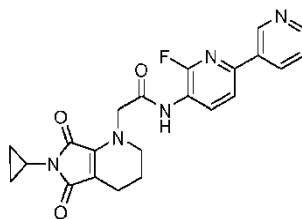
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,758-8,752 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 8,26-8,18 (m, 3H), 7,90-7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,48-3,45 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,36-2,33 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 0,93-0,84 (m, 4H).

5

CL-EM: *m/z* 421,90 (M+H) con una pureza del 97,36%.

Síntesis de N-(6-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 137).

10



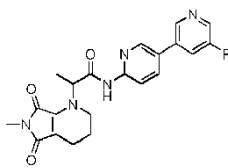
Compuesto 137

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 9,16 (s, 1H), 8,67-8,63 (m, 1H), 8,56-8,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,44-8,42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,34-3,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,30-2,27 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 0,91-0,74 (m, 4H).

15

CL-EM: *m/z* 422,18 (M+H) con una pureza del 95,03%.

20 Síntesis de N-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 139).



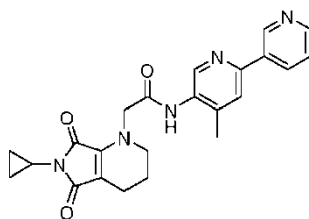
Compuesto 139

25

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,80 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,79-8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,59-8,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,25-8,22 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 5,73-5,68 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,32-3,31 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,47-1,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

30 CL-EM: *m/z* 410,12 (M+H) con una pureza del 99,41%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 140).



Compuesto 140

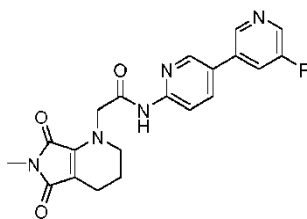
35

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,75 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,41-8,39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,19-2,16 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,70-0,68 (m, 2H).

40

CL-EM: *m/z* 418,14 (M+H) con una pureza del 96,62%.

45 Síntesis de N-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 143).

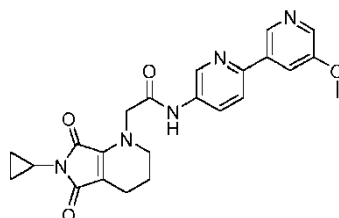


Compuesto 143

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,87 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80-8,79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,59-8,58 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H).

CL-EM: m/z 396,11 (M+H) con una pureza del 98,40%.

10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 144).

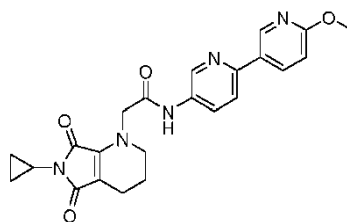


Compuesto 144

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 11,46 (s, 1H), 8,83-8,82 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 8,31-8,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,07-8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,35-3,32 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,20-2,18 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,69-0,66 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 434,17 (M+H) con una pureza del 97,21%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 145).

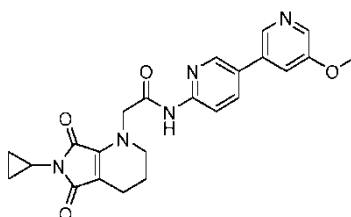


Compuesto 145

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,39 (s, 1H), 8,82-8,81 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,786-8,780 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34-8,31 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,92-6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,20-2,17 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,76-0,71 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 434,13 (M+H) con una pureza del 98,82%.

35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)acetamida, (compuesto 147).



ES 2 674 096 T3

Compuesto 147

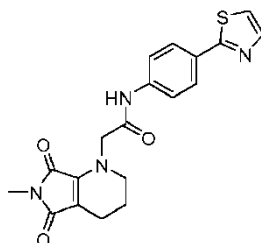
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,82 (s, 1H), 8,76-8,75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,538-8,534 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,30-8,29 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 8,12-8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 1H), 2,20-2,17 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

CL-EM: *m/z* 434,13 (M+H⁺) con una pureza del 96,03%.

Método de acoplamiento de amida B:

Se trató una disolución de ácido 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acético, 1 (1,0 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina anhidra (DIPEA) (1,5 equiv.), en N,N-dimetilformamida anhidra (DMF) (0,1 M) con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (1,5 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt) (1,5 equiv.) y biarilamina, 2 (1,1 equiv.). Se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se repartió entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía de fase inversa para dar el producto deseado.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)acetamida, (compuesto 2).



Compuesto 2

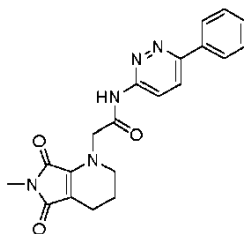
¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,55 (bs, 2H), 3,39 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,97 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H).

CL-EM: *m/z* 383 [M + H⁺] con una pureza del 95,50%.

Método de acoplamiento de amida C:

Se enfrió una disolución de biarilamina, 2 (1 equiv.) y ácido 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acético, 1 (1,1 equiv.) en piridina (0,1 M) hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con POCl₃ (3 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 min. Tras el consumo de material de partida, se extinguió la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía de fase inversa para dar el producto deseado.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida, (compuesto 3).



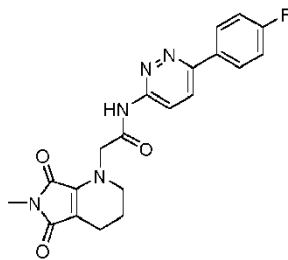
Compuesto 3

¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (ppm): 8,47 - 8,49 (m, 1H), 8,10 - 8,13 (m, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,98 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H).

CL-EM: *m/z* 378 [M + H⁺] con una pureza del 96,77%.

Síntesis de N-(6-(4-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-

il)acetamida, (compuesto 4).

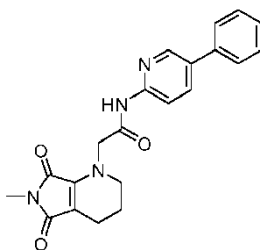


Compuesto 4

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,46 - 8,48 (m, 1H), 8,09 - 8,11 (m, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 396 [$M + H^+$] con una pureza del 98,38%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida, (compuesto 5).



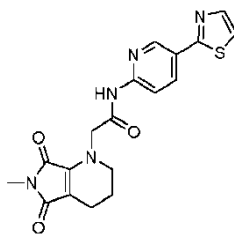
Compuesto 5

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (bs, 2H), 7,69 - 7,71 (m, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,84 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 377 [$M + H^+$] con una pureza del 98,85%.

20 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida, (compuesto 6).

25

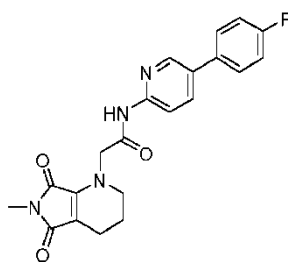


Compuesto 6

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,88 - 8,89 (m, 1H), 8,27 - 8,29 (m, 1H), 8,18 - 8,20 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,97 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 384 [$M + H^+$] con una pureza del 98,65%.

35 Síntesis de N-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 7).

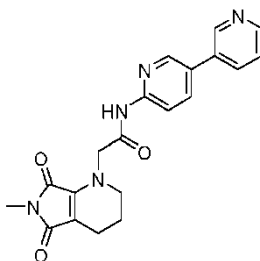


Compuesto 7

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,53 - 8,54 (m, 1H), 8,11 - 8,14 (m, 1H), 7,98 - 8,01 (m, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 2H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,97 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 395 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,05%.

10 Síntesis de N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 8).

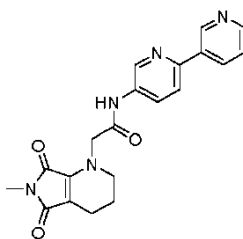


Compuesto 8

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,83 - 8,84 (m, 1H), 8,62 - 8,63 (m, 1H), 8,55 - 8,56 (m, 1H), 8,19 - 8,21 (m, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20 CL-EM: m/z 378 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,39%.

Síntesis de N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 10).

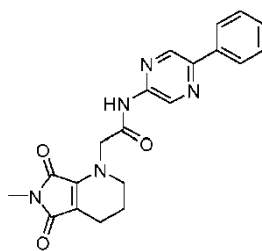


Compuesto 10

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 9,14 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,55 - 8,57 (m, 1H), 8,39 - 8,42 (m, 1H), 8,21 - 8,24 (m, 1H), 7,92 - 7,94 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

30 CL-EM: m/z 378 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,32%.

35 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirazin-2-il)acetamida, (compuesto 12).

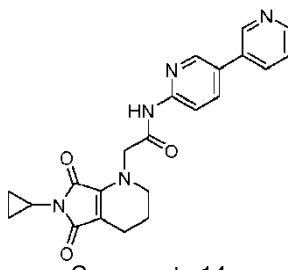


Compuesto 12

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,33 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 378 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 99,58%.

10 Síntesis de N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 14).

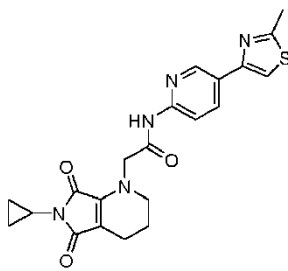


Compuesto 14

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 - 8,56 (m, 1H), 8,19 - 8,21 (m, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,36 - 2,42 (m, 1H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,96 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,76 - 0,82 (m, 4H).

20 CL-EM: m/z 404 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,50%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida, (compuesto 15).

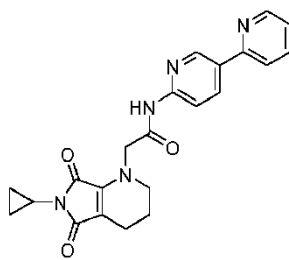


Compuesto 15

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,21 - 8,24 (m, 1H), 8,10 - 8,12 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 - 2,42 (m, 1H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,96 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,77 - 0,81 (m, 4H).

30 CL-EM: m/z 424 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,63%.

35 Síntesis de N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 16).

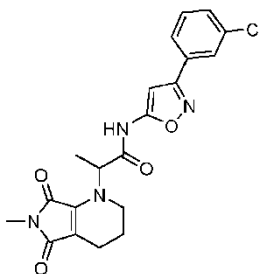


Compuesto 16

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,89 - 8,90 (m, 1H), 8,62 - 8,64 (m, 1H), 8,33 - 8,36 (m, 1H), 8,17 - 8,19 (m, 1H), 7,87 - 7,93 (m, 2H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,36 - 2,42 (m, 1H), 2,30 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,96 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,76 - 0,82 (m, 4H).

CL-EM: m/z 404 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,81%.

10 Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 18).

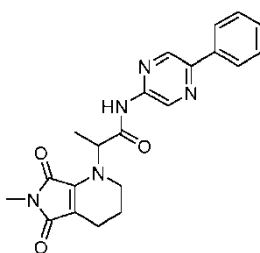


Compuesto 18

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 7,83 (s a, 1H), 7,72 - 7,75 (m, 1H), 7,47 - 7,48 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,83 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,27 - 2,32 (m, 2H), 1,90 - 1,93 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 415 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,63%.

20 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirazin-2-il)propanamida, (compuesto 19).

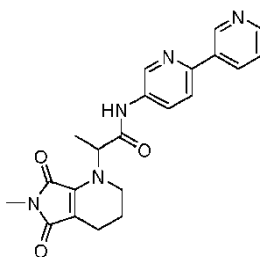


Compuesto 19

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 5,83 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,43 - 3,48 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,23 - 2,38 (m, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

30 CL-EM: m/z 392 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,60%.

Síntesis de N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 20).

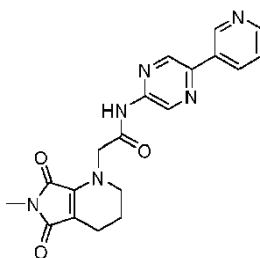


Compuesto 20

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 9,13 - 9,14 (m, 1H), 8,86 - 8,87 (m, 1H), 8,55 - 8,57 (m, 1H), 8,39 - 8,42 (m, 1H), 8,22 - 8,25 (m, 1H), 7,91 - 7,94 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 5,82 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,41 - 3,44 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,25 - 2,37 (m, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 392 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,21%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida, (compuesto 21).

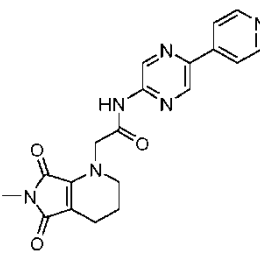


Compuesto 21

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,15 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,26 - 9,27 (m, 1H), 9,09 - 9,10 (m, 1H), 8,64 - 8,65 (m, 1H), 8,42 - 8,45 (m, 1H), 7,52 - 7,55 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20 CL-EM: m/z 379 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,20%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-4-il)pirazin-2-il)acetamida, (compuesto 22).

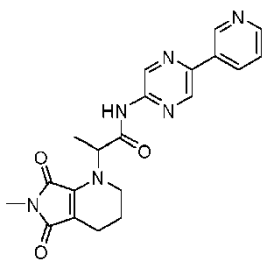


Compuesto 22

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 8,70 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

30 CL-EM: m/z 379 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,74%.

35 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida, (compuesto 23).

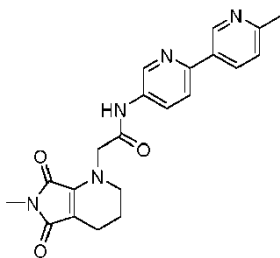


Compuesto 23

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 9,45 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 8,47 - 8,50 (m, 1H), 7,55 - 7,59 (m, 1H), 5,83 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,44 - 3,48 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,23 - 2,36 (m, 2H), 1,90 - 1,97 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 393 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,93%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida, (compuesto 24).

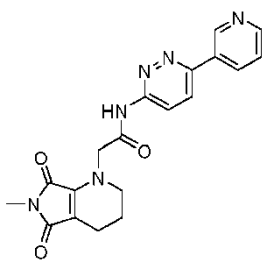


Compuesto 24

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,46 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 7,96 - 7,99 (m, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20 CL-EM: m/z 393 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,99%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 25).

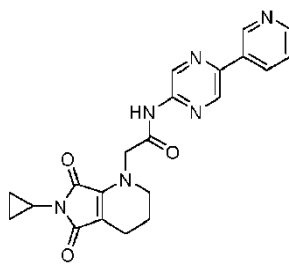


Compuesto 25

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,47 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,68 - 8,70 (m, 1H), 8,46 - 8,49 (m, 1H), 8,31 - 8,38 (m, 2H), 7,55 - 7,59 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

30 CL-EM: m/z 379 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,37%.

35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida, (compuesto 26).

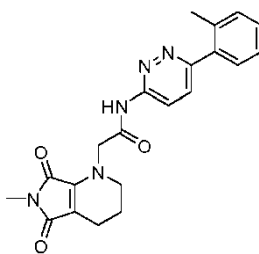


Compuesto 26

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 9,19 - 9,20 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 8,46 - 8,49 (m, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,36 - 2,41 (m, 1H), 2,30 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,97 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,79 - 0,82 (m, 2H), 0,73 - 0,77 (m, 2H).

CL-EM: m/z 405 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,05%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(o-tolil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 27).

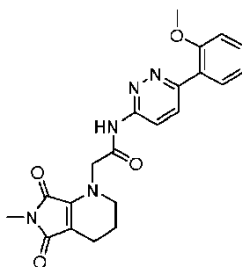


Compuesto 27

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 393 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,06%.

20 Síntesis de N-(6-(2-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 28).



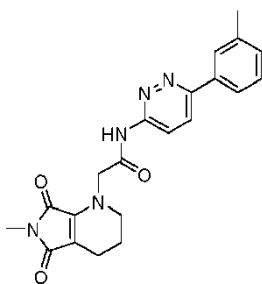
Compuesto 28

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,06 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,38 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,97 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 408 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 95,60%.

30 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(m-tolil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 29).

35

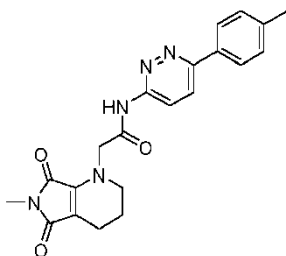


Compuesto 29

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,45 - 8,47 (m, 1H), 8,09 - 8,11 (m, 1H), 7,83 (bs, 1H), 7,77 - 7,79 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 7,32 - 7,33 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 393 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,42%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(p-tolil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 30).

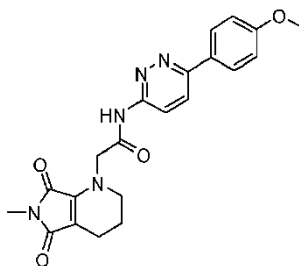


Compuesto 30

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20 CL-EM: m/z 393 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,81%.

Síntesis de N-(6-(4-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 31).

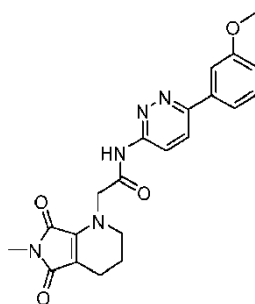


Compuesto 31

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,34 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 408 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,22%.

35 Síntesis de N-(6-(3-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 32).

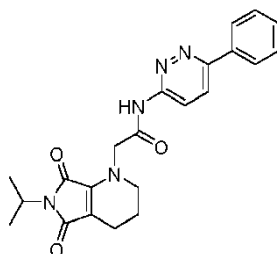


Compuesto 32

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,40 (s, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 8,25-8,23 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,36-3,34 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H).

CL-EM: m/z 408 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,23%.

10 Síntesis de 2-(6-isopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida, (compuesto 33).

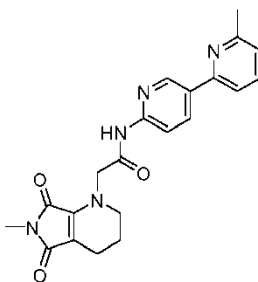


Compuesto 33

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,21 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,97 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

20 CL-EM: m/z 407 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,67%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida, (compuesto 34).



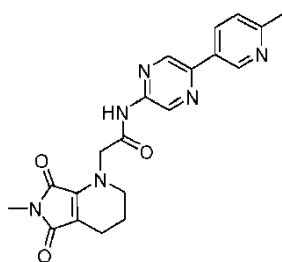
Compuesto 34

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,86 - 8,87 (m, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 1H), 8,14 - 8,16 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,63 - 7,65 (m, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

30

CL-EM: m/z 392 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,66%.

35 Síntesis de N-(6-(3-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 35).

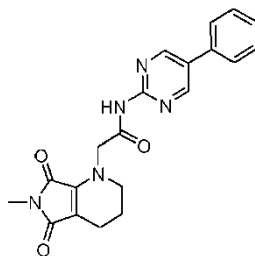


Compuesto 35

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,12 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

CL-EM: m/z 393 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 95,59%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirimidin-2-il)acetamida, (compuesto 36).

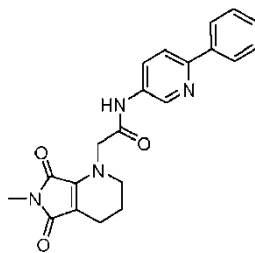


Compuesto 36

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,91 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,84 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 378 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,25%.

20 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida, (compuesto 37).



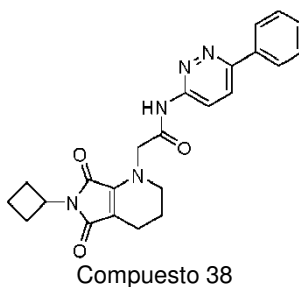
Compuesto 37

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,43 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H).

CL-EM: m/z 377 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,41%.

30 Síntesis de 2-(6-ciclobutil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida, (compuesto 38).

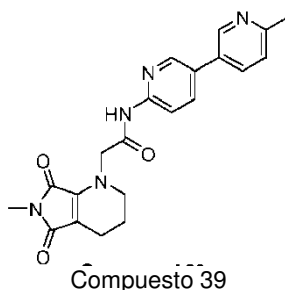
35



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,49 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,00 - 8,03 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 3,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,70 - 2,81 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,09 - 2,15 (m, 2H), 1,97 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,65 - 1,79 (m, 2H).

CL-EM: m/z 418 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,40%.

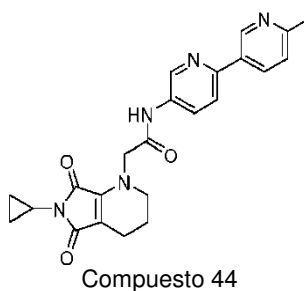
10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 39).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,80 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 2H), 8,00 - 8,03 (m, 1H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,84 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20 CL-EM: m/z 392 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 95,03%.

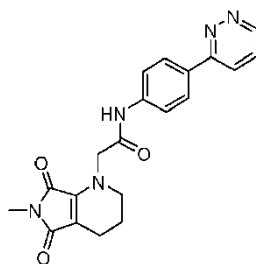
Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida, (compuesto 44).



25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 8,99 (bs, 1H), 8,81 - 8,82 (m, 1H), 8,27 - 8,29 (m, 1H), 8,18 - 8,21 (m, 1H), 7,87 - 7,89 (m, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,36 - 2,42 (m, 1H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,96 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,76 - 0,82 (m, 4H).

30 CL-EM: m/z 418 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,43%.

35 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida, (compuesto 47).

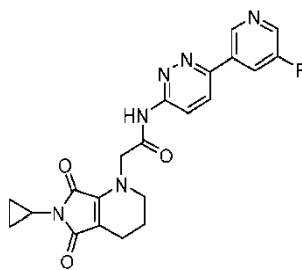


Compuesto 47

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,34 (s, 1H), 9,17-9,15 (m, 1H), 8,19-8,12 (m, 3H), 7,77-7,72 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H).

CL-EM: m/z 378 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,86%.

10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 52).

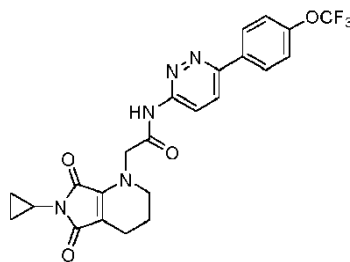


Compuesto 52

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,50 (s a, 1H), 9,18 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,42-8,38 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,19 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,75-0,72 (m, 2H), 0,67-0,66 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 423 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 95,22%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometoxilo)fenil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 57).

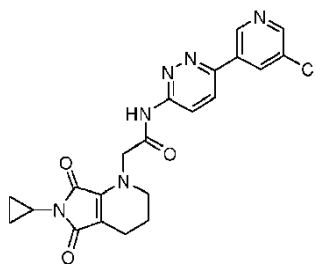


Compuesto 57

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,43 (s, 1H), 8,34 - 8,36 (m, 1H), 8,23 - 8,29 (m, 3H), 7,52 - 7,54 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,33 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 2,19 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,83 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,72 - 0,77 (m, 2H), 0,66 - 0,68 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 488 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,93%.

35 Síntesis de N-(6-(5-cloropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 58).

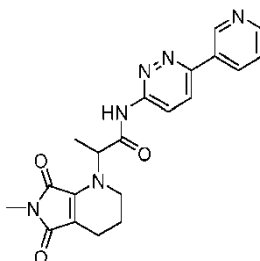


Compuesto 58

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,51 (s a, 1H), 9,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,60 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,77-0,72 (m, 2H), 0,67-0,64 (m, 2H).

CL-EM: m/z 439 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,76%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)propanamida, (compuesto 60).

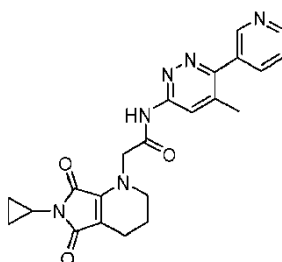


Compuesto 60

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 9,21 - 9,22 (m, 1H), 8,65 - 8,67 (m, 1H), 8,53 - 8,55 (m, 1H), 8,47 - 8,50 (m, 1H), 8,20 - 8,23 (m, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 5,85 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,45 - 3,47 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,23 - 2,38 (m, 2H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

20 CL-EM: m/z 393 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 92,47%.

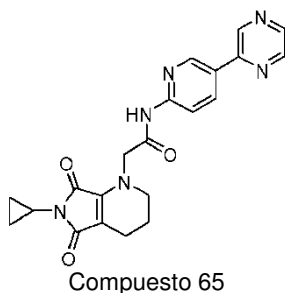
Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 62).



Compuesto 62

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,36 (s a, 1H), 8,80 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,69-8,68 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 4H), 2,18 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 2H). CL-EM: m/z 419 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,01%.

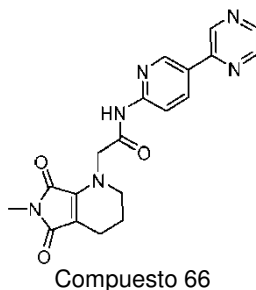
30 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida, (compuesto 65).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,93 (s a, 1H), 9,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,72-8,71 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 0,75-0,72 (m, 2H), 0,68-0,65 (m, 2H).

CL-EM: m/z 405 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,75%.

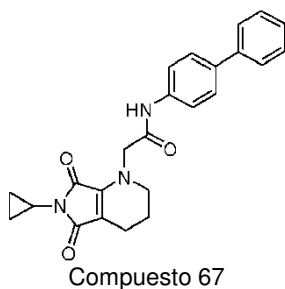
10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida, (compuesto 66).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s a, 1H), 9,30 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,72-8,71 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 379 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 95,59%.

Síntesis de N-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 67).

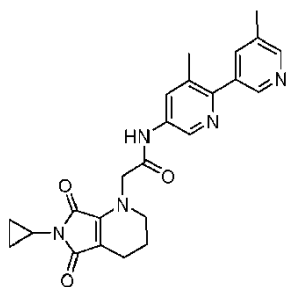


25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,18 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 6H), 7,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

30

CL-EM: m/z 402 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,05%.

35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida, (compuesto 68).

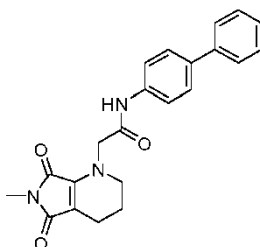


Compuesto 68

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,39 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,576 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 7H), 2,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H).

CL-EM: m/z 432 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,05%.

10 Síntesis de N-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 70).

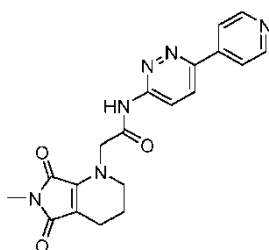


Compuesto 70

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,19 (s, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 6H), 7,42 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 376 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,59%.

20 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-4-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 71).

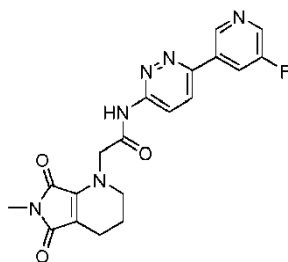


Compuesto 71

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,55 (s, 1H), 8,74 - 8,75 (m, 2H), 8,36 - 8,41 (m, 2H), 8,08 - 8,10 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

30 CL-EM: m/z 379 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 95,91%.

Síntesis de N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 72).

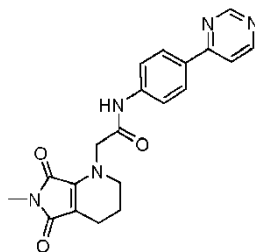


Compuesto 72

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,52 (s, 1H), 9,18 - 9,19 (m, 1H), 8,71 - 8,72 (m, 1H), 8,39 - 8,42 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 3,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: 397 m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] con una pureza del 96,15%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-4-il)fenil)acetamida, (compuesto 73).

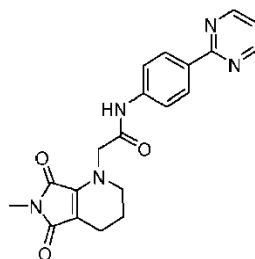


Compuesto 73

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,39 (s, 1H), 9,18 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 378 [$\text{M} + \text{H}^+$] con una pureza del 98,60%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-2-il)fenil)acetamida, (compuesto 74).

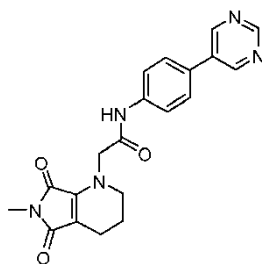


Compuesto 74

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,35 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 378 [$\text{M} + \text{H}^+$] con una pureza del 95,40%.

35 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)acetamida, (compuesto 75).

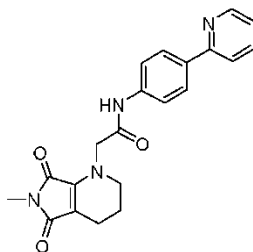


Compuesto 75

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 9,14-9,12 (m, 3H), 7,80-7,72 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H).

CL-EM: m/z 378 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,33%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamida, (compuesto 76).

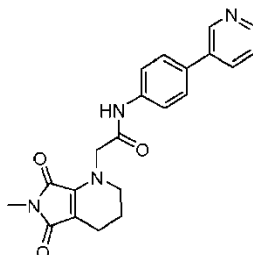


Compuesto 76

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,26 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,31 -7,28 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 377 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,71%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida, (compuesto 77).

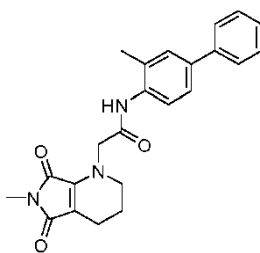


Compuesto 77

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,25 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,70 (s, 4H), 7,47-7,44 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 377 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,57%.

35 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida, (compuesto 78).

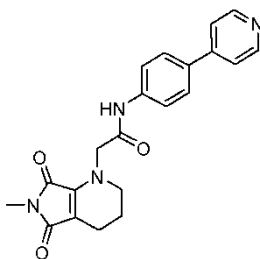


Compuesto 78

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,48 (s a, 1H), 7,63 - 7,65 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 5H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 390 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 99,13%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida, (compuesto 79).

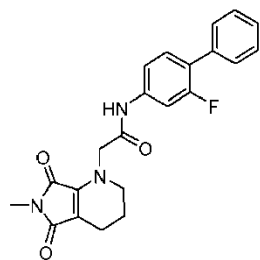


Compuesto 79

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

CL-EM: m/z 377 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,06%.

20 Síntesis de N-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 80).

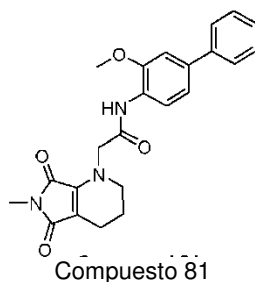


Compuesto 80

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,41 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,39-7,35 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H).

CL-EM: m/z 394 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,95%.

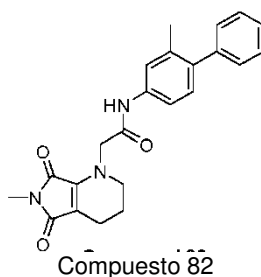
30 Síntesis de N-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 81).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,29-3,27 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H).

CL-EM: m/z 406 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,93%.

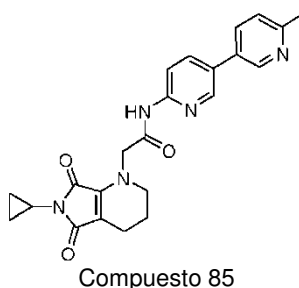
10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida, (compuesto 82).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 3H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,12 - 7,14 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,85 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20 CL-EM: m/z 390 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,53%.

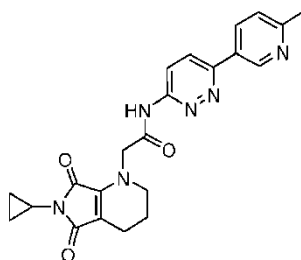
Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 85).



25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 30 2,65 (s, 3H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 4H).

CL-EM: m/z 418 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,02%.

35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 86).

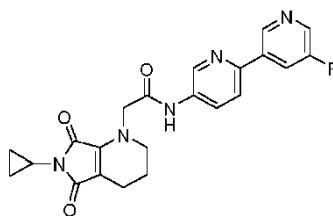


Compuesto 86

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 9,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 0,88-0,82 (m, 4H).

CL-EM: m/z 419 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 96,91%.

10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida, (compuesto 87).

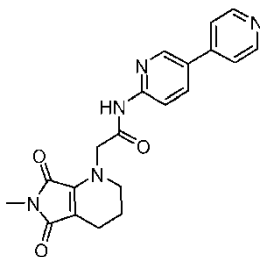


Compuesto 87

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,54 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,84 - 8,85 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 - 8,30 (m, 1H), 8,17 - 8,20 (m, 1H), 8,10 - 8,12 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,33 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 2,19 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,84 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,73 - 0,78 (m, 2H), 0,64 - 0,69 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 422 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 98,01%.

Síntesis de N-([3,4'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 88).

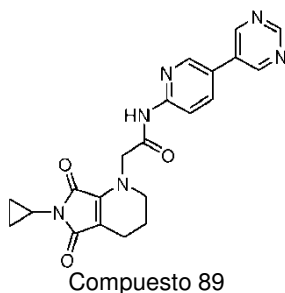


Compuesto 88

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,69 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 8,58-8,57 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,48-7,47 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,38 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 378 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,34%.

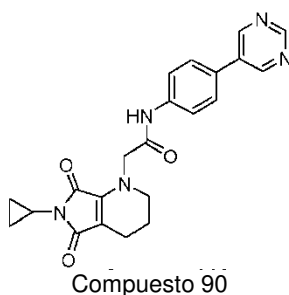
35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida, (compuesto 89).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,24 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,94-7,91 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 0,91-0,81 (m, 4H).

CL-EM: m/z 405 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,02%.

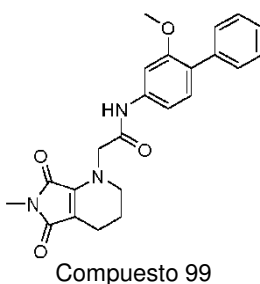
10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)acetamida, (compuesto 90).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,19 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,46 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 0,94-0,82 (m, 4H).

CL-EM: m/z 404 $[\text{M} + \text{H}^+]$ con una pureza del 97,97%.

20 Síntesis de N-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 99).

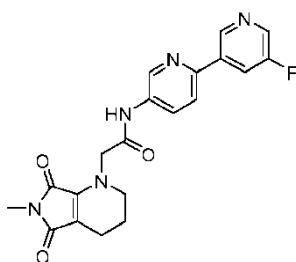


25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,44 - 7,48 (m, 3H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,09 - 7,12 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,56 (bs, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,97 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 406 $(\text{M} + \text{H}^+)$ con una pureza del 97,22%.

30 Síntesis de N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 100).

35

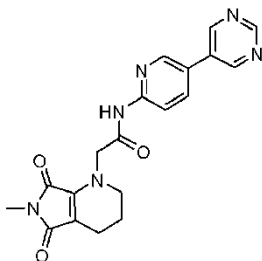


Compuesto 100

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 - 8,49 (m, 1H), 8,21 - 8,25 (m, 2H), 7,96 - 7,98 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 396 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 96,89%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida, (compuesto 101).

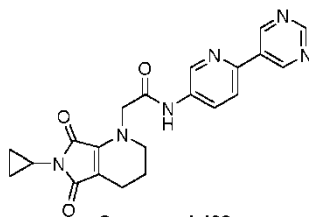


Compuesto 101

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,52 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,42 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,39 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H).

CL-EM: m/z 379 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 96,17%.

20 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)acetamida, (compuesto 102).

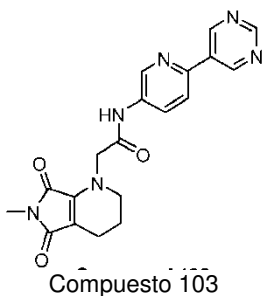


Compuesto 102

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34-8,31 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,47 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,35 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 0,94-0,82 (m, 4H).

30 CL-EM: m/z 405 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 95,90%.

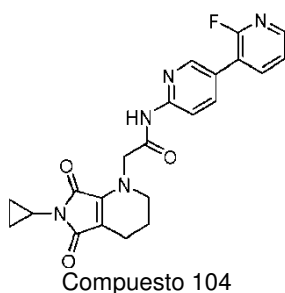
Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)acetamida, (compuesto 103).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,70 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,33-8,31 (m, 2H), 7,75 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,48 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,37 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H).

CL-EM: m/z 379 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 97,77%.

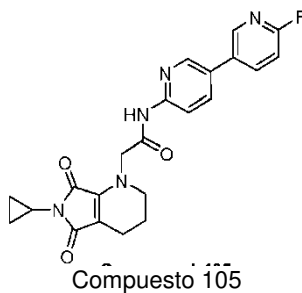
10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 104).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,35-8,23 (m, 3H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,40 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,36 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 0,91-0,81 (m, 4H).

CL-EM: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 96,21%.

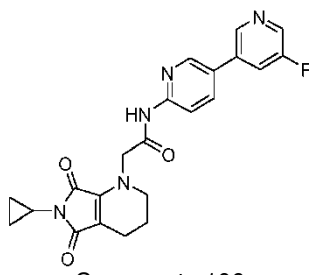
20 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 105).



25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47-8,28 (m, 4H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,40 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,36 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 4H).

CL-EM: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 96,14%.

30 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 106).

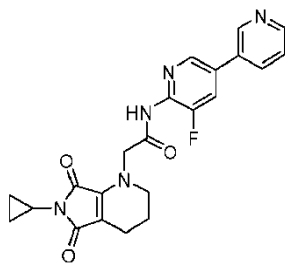


Compuesto 106

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65-8,64 (m, 1H), 8,52-8,49 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,40 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,36 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 0,91-0,81 (m, 4H).

CL-EM: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 96,31%.

10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 107).

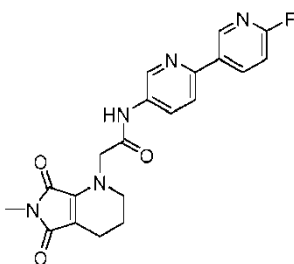


Compuesto 107

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82-8,81 (m, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 8,41 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,42 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,35 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 4H).

20 CL-EM: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 96,57%.

Síntesis de N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 108).

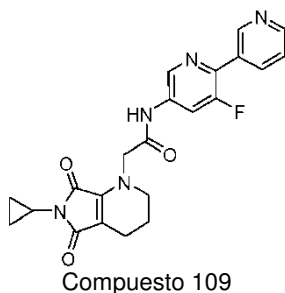


Compuesto 108

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,78 - 8,82 (m, 2H), 8,49 - 8,54 (m, 1H), 8,19 - 8,22 (m, 1H), 7,88 - 7,90 (m, 1H), 7,16 - 7,18 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,97 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

30 CL-EM: m/z 396 $(\text{M}+\text{H}^+)$ con una pureza del 97,21%.

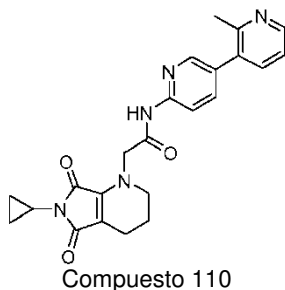
35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 109).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44-8,43 (m, 1H), 8,27-8,24 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,46 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,35 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 0,94-0,82 (m, 4H).

CL-EM: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 98,16%.

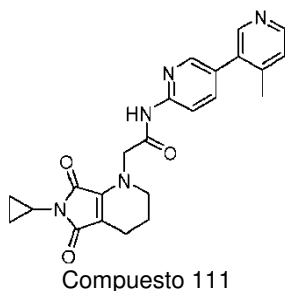
10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 110).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55-8,53 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27-8,26 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,40 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,36 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 0,91-0,81 (m, 4H).

20 CL-EM: m/z 418 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 96,76%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 111).

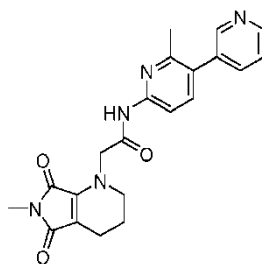


25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49-8,48 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,40 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,36 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 0,91-0,81 (m, 4H)

30

CL-EM: m/z 418 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 99,28%.

35 Síntesis de N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 112).

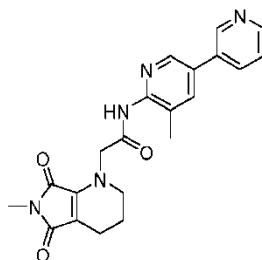


Compuesto 112

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,55 (bs, 2H), 7,99 - 8,01 (m, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 7,63 - 7,65 (m, 1H), 7,52 - 7,55 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 98,62%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 113).

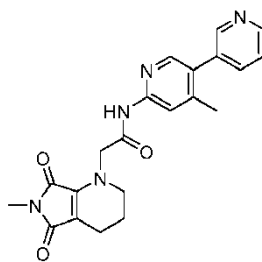


Compuesto 113

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,86 (bs, 1H), 8,55 - 8,58 (m, 2H), 8,14 - 8,17 (m, 1H), 8,04 - 8,05 (m, 1H), 7,54 - 7,57 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,97 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20 CL-EM: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 96,35%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 114).

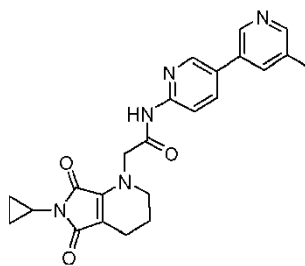


Compuesto 114

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,57 - 8,59 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (bs, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

CL-EM: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 96,96%.

35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 115).

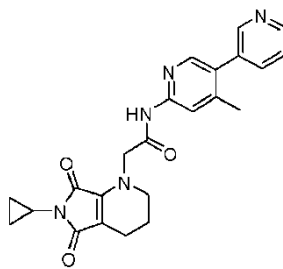


Compuesto 115

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,49 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 0,96-0,84 (m, 4H).

CL-EM: m/z 418 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 98,20%.

10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 120).

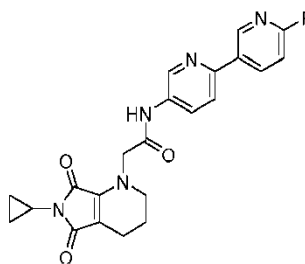


Compuesto 120

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65-8,63 (m, 1H), 8,58 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,39 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,35 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 0,90-0,80 (m, 4H)

20 CL-EM: m/z 418 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 98,51%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida, (compuesto 124).

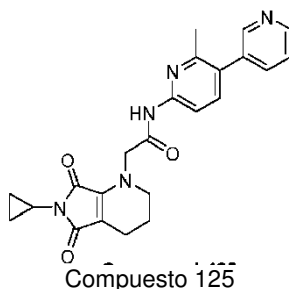


Compuesto 124

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,78 - 8,82 (m, 2H), 8,49 - 8,54 (m, 1H), 8,19 - 8,22 (m, 1H), 7,88 - 7,90 (m, 1H), 7,16 - 7,18 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,39 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,36 - 2,42 (m, 1H), 2,29 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,96 (q, $J=5,6$ Hz, 2H), 0,76 - 0,82 (m, 4H).

CL-EM: m/z 422 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 97,91%.

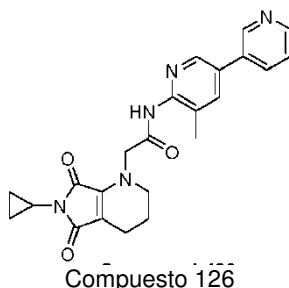
35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 125).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,55 - 8,56 (m, 2H), 7,99 - 8,01 (bs, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 7,64 - 7,66 (m, 1H), 7,52 - 7,55 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,36 - 2,41 (m, 1H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,96 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,76 - 0,82 (m, 4H).

CL-EM: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 96,20%.

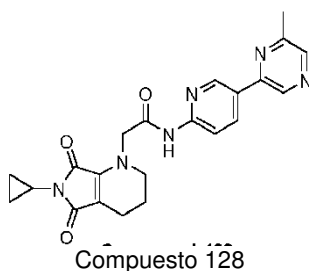
10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 126).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,85 - 8,86 (m, 1H), 8,57 - 8,58 (m, 1H), 8,55 - 8,56 (m, 1H), 8,14 - 8,17 (m, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,54 - 7,57 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,38 - 2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,96 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,74 - 0,83 (m, 4H).

20 CL-EM: m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 96,26%.

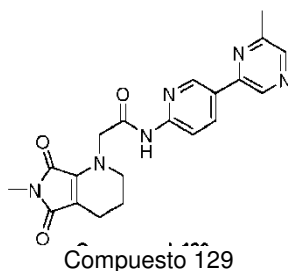
Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida, (compuesto 128).



25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 2H), 8,31-8,29 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,40 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,36 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 0,91-0,82 (m, 4H).

30 CL-EM: m/z 419 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 96,37%.

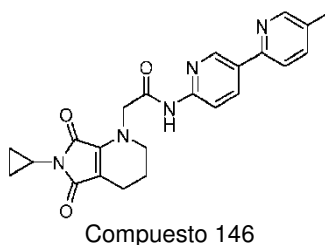
35 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida, (compuesto 129).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42-8,29 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 3,41 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,00-1,98 (m, 2H).

CL-EM: m/z 393 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 99,05%.

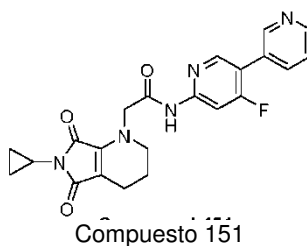
10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)acetamida, (compuesto 146).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10,82 (s, 1H), 9,015-9,01 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43-8,40 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20-2,17 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 418,14 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,06%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6'-il)acetamida, (compuesto 151).

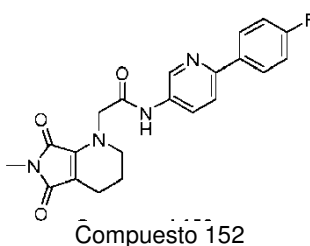


25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63-8,58 (m, 2H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 2H).

30

CL-EM: m/z 422,07 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,06%.

35 Síntesis de N-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 152).

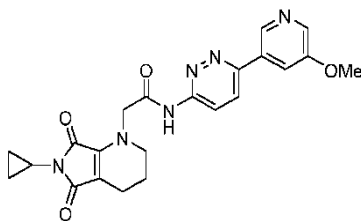


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,40 (s, 1H), 8,788-8,782 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12-8,06 (m, 3H), 7,93-7,91 (*J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,34-3,33 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

5 CL-EM: *m/z* 395,07 (M+H⁺) con una pureza del 98,98%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metoxipiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 153).

10



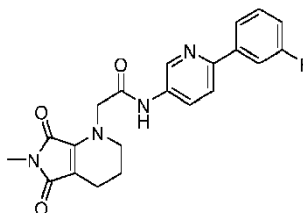
Compuesto 153

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11,44 (s, 1H), 8,879-8,875 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,417-8,410 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,03-8,02 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,20-2,17 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

15

CL-EM: *m/z* 435,10 (M+H⁺) con una pureza del 98,35%.

20 Síntesis de N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 154).



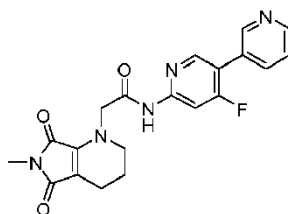
Compuesto 154

25

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,43 (s, 1H), 8,81-8,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15-8,12 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 8,00-7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,36-3,34 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

30 CL-EM: *m/z* 395,10 (M+H⁺) con una pureza del 97,37%.

Síntesis de N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 155).



Compuesto 155

35

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63-8,58 (m, 2H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H).

40

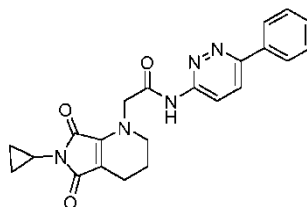
CL-EM: *m/z* 396,08 (M+H⁺) con una pureza del 98,79%.

Método D:

45 Se trató una disolución con agitación de ácido 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanoico, 1 (1,0 equiv.) en DCM (0,05 M) con HATU (1,2 equiv.), TEA (2,0 equiv.) y biarilamina, 2 (1,0 equiv.) y

se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la finalización, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. Se secaron las fases de DCM combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado.

- 5 Síntesis de N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 9).



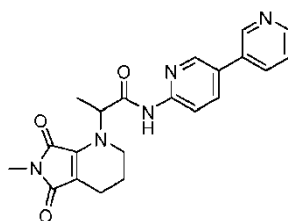
Compuesto 9

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,84 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 0,77-0,70 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H).

- 15 CL-EM: 404,07 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 97,02%.

Síntesis de N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 11).

20

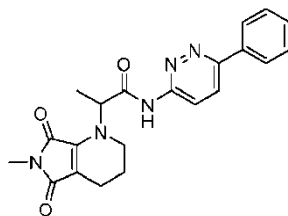


Compuesto 11

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,82 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 3H), 7,52-7,49 (m, 1H), 5,72 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 392,20 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 96,00%.

- 30 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida, (compuesto 13).

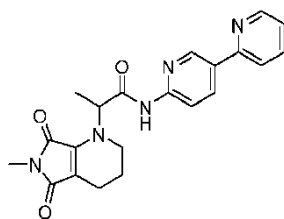


Compuesto 13

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,41 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H), 5,77 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33-2,15 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

- 40 CL-EM: m/z 391,54 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 95,88%.

Síntesis de N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 17).

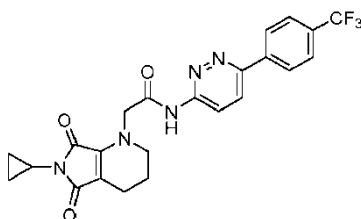


Compuesto 17

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,78 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,72 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 392,20 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 99,81%.

10 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 51).

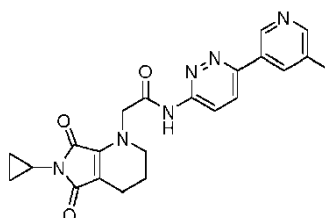


Compuesto 51

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,46 (s, 1H), 8,39-8,32 (m, 3H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,75-0,73 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H).

CL-EM: m/z 472,0 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 89,12%.

20 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 53).



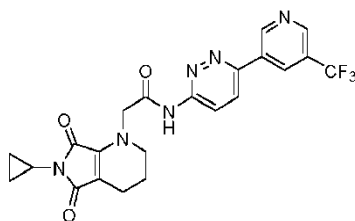
Compuesto 53

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,47 (s, 1H), 9,08 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37-8,29 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,34-3,33 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 4H), 2,18 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,83 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

CL-EM: m/z 472,31 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 98,02%.

30 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 54).

35

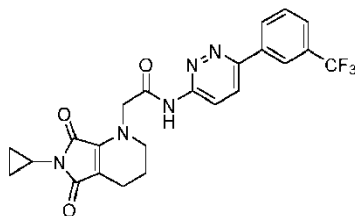


Compuesto 54

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,53 (s, 1H), 9,58 (s,1H), 9,10 (s,1H),8,83(s,1H), 8,51-8,39 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,83 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 0,75-0,67 (m, 4H).

CL-EM: m/z 473,39 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 96,44%.

5 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 55).

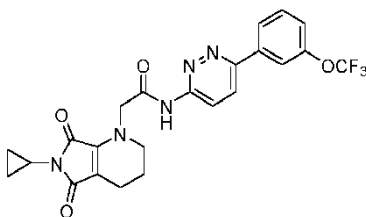


10 Compuesto 55

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,47(s, 1H), 8,45-8,36 (m, 4H), 7,87 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).

15 CL-EM: m/z 472,31 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 99,75%.

20 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometoxilo)fenil)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 56).

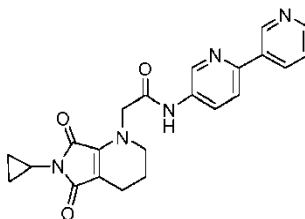


20 Compuesto 56

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,42 (s, 1H), 8,34 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,56-7,48 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 3,39-3,25 (m, 2H), 2,36-2,35 (m, 1H), 2,19 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,83 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H), 0,68-0,66 (m, 2H).

CL-EM: m/z 39,20 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 96,00%.

30 Síntesis de N-(2,3'-bipiridin-5-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 59).

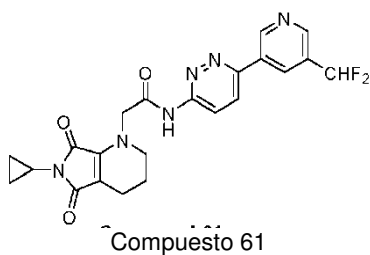


35 Compuesto 59

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,45 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,38 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,19 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,857-1,83 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 2H), 0,68-0,65 (m, 2H).

40 CL-EM: m/z 404,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 99,52%.

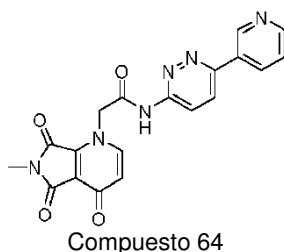
Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 61).



5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,51 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 7,41-7,13 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,35-3,29 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,853-1,827 (m, 2H), 0,77-0,69 (m, 2H), 0,68-0,65 (m, 2H).

CL-EM: m/z 455,32 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 98,68%.

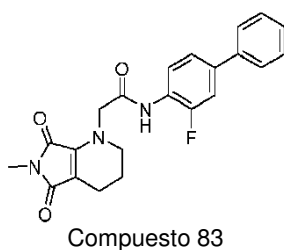
10 Síntesis de 2-(6-metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 64).



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11,61 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,34-8,33 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,0 (s, 3H).

CL-EM: m/z 391,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ con una pureza del 95,80%.

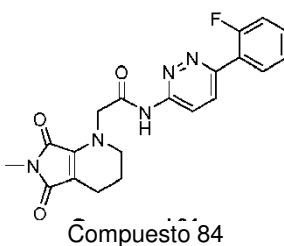
20 Síntesis de N-(3-fluorobifenil-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 83).



25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,0 (s, 1H), 8,02-7,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69-7,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,62-7,58 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,38-7,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,22-2,19 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H).

30 CL-EM: m/z 394,12 $(\text{M}+\text{H}^+)$ con una pureza del 99,93%.

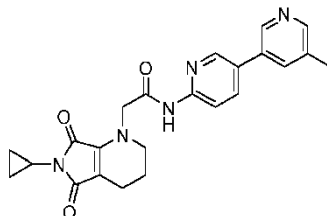
35 Síntesis de N-(6-(2-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 84).



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 11,45 (s, 1H), 8,37-8,34 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,36-3,34 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

5 CL-EM: m/z 396,10 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 96,25%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 91).



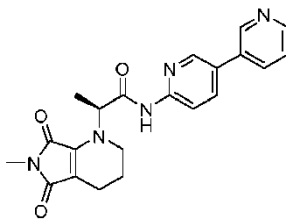
Compuesto 91

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,81 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33-2,32 (m, 1H), 2,21-2,18 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 0,76-0,74 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H).

CL-EM: m/z 418,41 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 97,41%.

Síntesis de (S)-N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 92).

Los dos isómeros que se separaron mediante purificación quiral dieron el pico 1 (compuesto 92) y el pico 2 (compuesto 93).

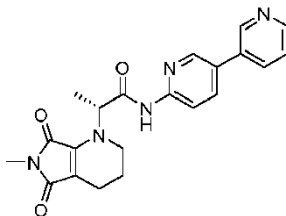


Compuesto 92

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,82 (s, 1H), 8,95-8,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,74-8,73 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 3H), 7,52-7,49 (m, 1H), 5,74-5,70 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,47-1,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 391,9 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,05%. ee: A 254 nm 100%.

Síntesis de (R)-N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 93).



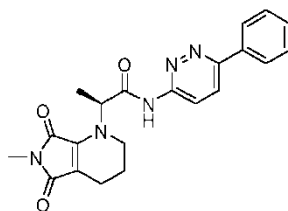
Compuesto 93

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,82 (s, 1H), 8,95-8,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,74-8,73 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 3H), 7,52-7,49 (m, 1H), 5,74-5,70 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,47-1,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 391,9 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,45%. ee: A 254 nm 98,27%.

Síntesis de (S)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida (compuesto 94).

Los dos isómeros que se separaron mediante purificación quiral dieron el pico 1 (compuesto 94) y el pico 2 (compuesto 95).

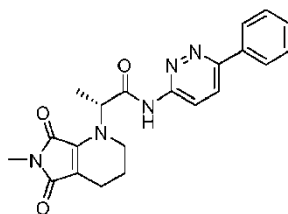


Compuesto 94

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 11,41 (s, 1H), 8,36-8,33 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,26-8,23 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H), 5,79-5,74 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33-2,15 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,50-1,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 391,9 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,12%. ee: a 254 nm 99,94%

Síntesis de (R)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida (compuesto 95)

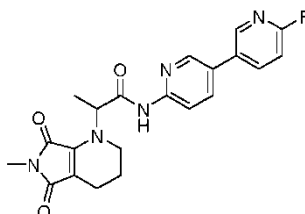


Compuesto 95

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 11,41 (s, 1H), 8,36-8,33 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,26-8,23 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H), 5,79-5,74 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33-2,15 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,50-1,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 391,9 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,70%. ee: a 254 nm 99,90%.

Síntesis de N-(6'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 96).

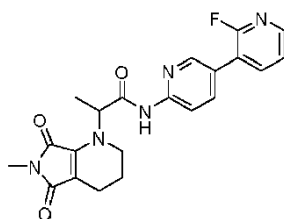


Compuesto 96

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,64 (s, 1H), 8,475-8,47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,88-7,85 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,05-7,02 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,53-1,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 410,15 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 95,99%.

Síntesis de N-(2'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 97).

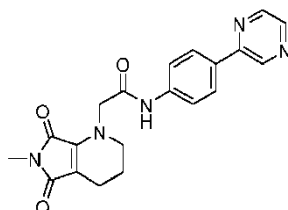


Compuesto 97

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,24-8,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 5,79-5,74 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,52-1,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

CL-EM: m/z 410,22 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 97,89%.

10 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida, (compuesto 118).

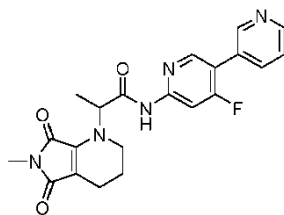


Compuesto 118

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10,31 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,12-8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75-7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,35-3,33 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 377,97 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 96,14%.

Síntesis de N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida, (compuesto 119).



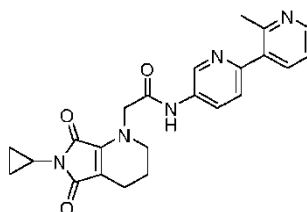
Compuesto 119

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,09 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,55-7,52 (m, 1H), 5,71-5,68 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H), 1,47-1,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

30

CL-EM: m/z 410,12 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,36%.

35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 121).

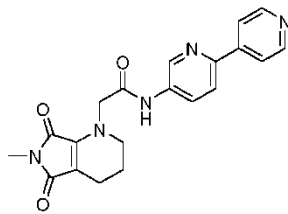


Compuesto 121

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 8,75-8,74 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,59-8,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,46-7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,47-3,44 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,36-2,33 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 0,93-0,82 (m, 4H).

5 CL-EM: m/z 418,11 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,07%.

Síntesis de N-(2,4'-bipiridin-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 122).

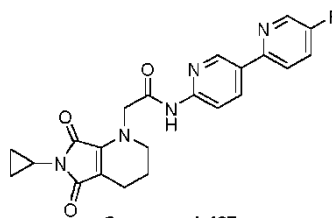


Compuesto 122

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,54 (s, 1H), 8,86-8,86 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,67-8,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 8,20-8,18 (m, 1H), 8,11-8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,01-7,99 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,36-3,34 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,24-2,21 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

CL-EM: m/z 378,11 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,81%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida, (compuesto 127).

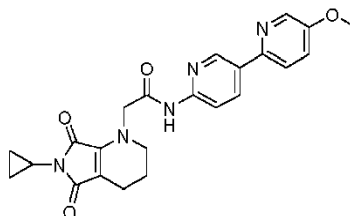


Compuesto 127

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,87 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,44-8,41 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,41-3,26 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 1H), 2,20-2,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 0,77-0,66 (m, 4H).

CL-EM: m/z 422,11 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 98,69%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida, (compuesto 130).

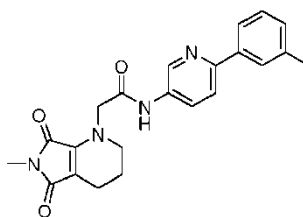


Compuesto 130

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,80 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,39-8,36 (m, 2H), 8,10-8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98-7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51-7,48 (dd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,42-3,26 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,20-2,17 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 0,77-0,64 (m, 4H).

CL-EM: m/z 432,1 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 97,84%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(m-tolil)piridin-3-il)acetamida, (compuesto 131).

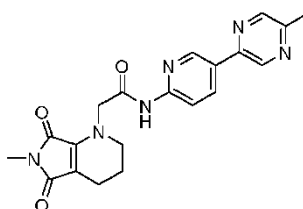


Compuesto 131

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,42 (s, 1H), 8,78-8,77 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,12-8,10 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82-7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,36-3,26 (m, 2H), H), 2,77 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

10 CL-EM: m/z 391,34 [$\text{M}+\text{H}^+$] con una pureza del 96,85%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida, (compuesto 132).

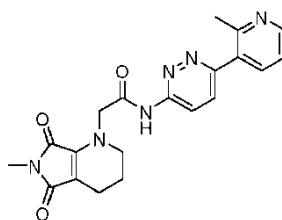


Compuesto 132

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,90 (s, 1H), 9,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48-8,46 (dd, $J = 2,4$, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,15-7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,34-3,33 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 393,16 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 99,40%.

25 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(2-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 134).

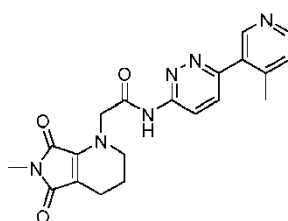


Compuesto 134

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 11,44 (s, 1H), 8,57-8,56 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 8,36-8,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

CL-EM: m/z 392,90 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 97,70%.

35 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida, (compuesto 136).



Compuesto 136

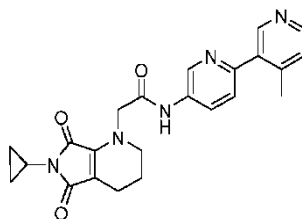
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,37-8,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,37-3,35 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

5

CL-EM: *m/z* 393,16 (M+H⁺) con una pureza del 99,35%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida, (compuesto 138).

10



Compuesto 138

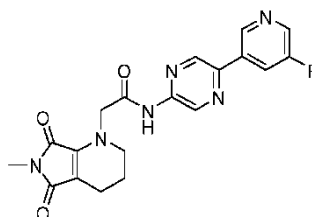
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,43 (s, 1H), 8,85-8,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44-8,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,14-8,11 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,39-2,38 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20-2,17 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 0,76-0,73 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H).

15

CL-EM: *m/z* 418,14 (M+H⁺) con una pureza del 99,47%.

20

Síntesis de N-(5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida, (compuesto 141).



Compuesto 141

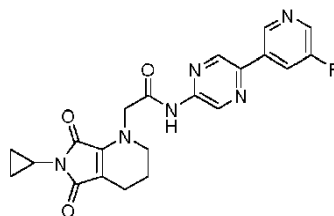
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11,20 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,17-9,15 (m, 2H), 8,66-8,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,37-3,34 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,24-2,21 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

25

CL-EM: *m/z* 397,08 (M+H⁺) con una pureza del 99,05%.

30

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida, (compuesto 142).



Compuesto 142

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11,19 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,17-9,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,66-8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37-8,34 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,34-3,33 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,21-2,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H).

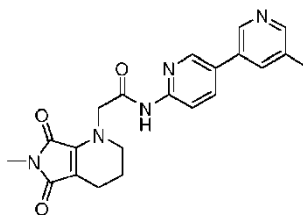
35

CL-EM: *m/z* 423,11 (M+H⁺) con una pureza del 96,44%.

40

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida, (compuesto 148).

45

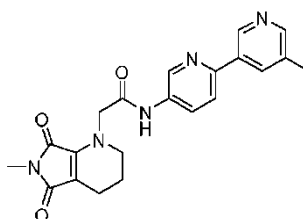


Compuesto 148

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,82 (s, 1H), 8,74-8,71 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,20 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H).

10 CL-EM: m/z 392,15 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 95,68%.

Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida, (compuesto 149).

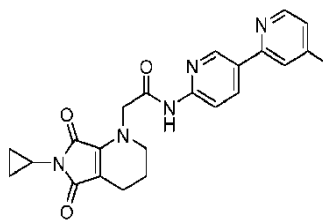


Compuesto 149

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,46 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-8,13 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,36-3,35 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,24-2,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

20 CL-EM: m/z 392,08 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 98,72%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida, (compuesto 150).

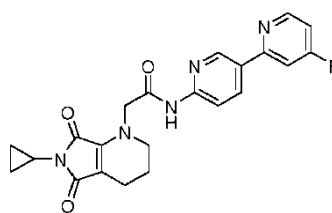


Compuesto 150

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,86 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,45-8,42 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 5H), 2,20-2,17 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 0,77-0,65 (m, 4H).

CL-EM: m/z 418,11 ($\text{M}+\text{H}^+$) con una pureza del 97,21%.

35 Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida, (compuesto 156).



Compuesto 156

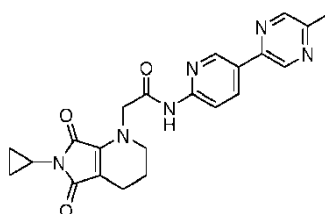
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,94 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,71-8,69 (dd, *J* = 5,6 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,52-8,49 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,19-2,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 0,75-0,66 (m, 4H).

5

CL-EM: *m/z* 421,80 (M+H⁺) con una pureza del 95,01%.

Síntesis de 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-*b*]piridin-1-il)-N-(5-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida, Compuesto 157).

10



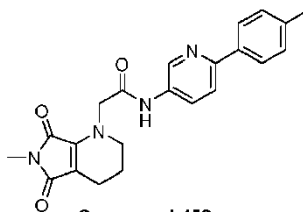
Compuesto 157

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,89 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,06-9,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49-8,46 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,15-8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20-2,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 0,77-0,64 (m, 4H).

15

CL-EM: *m/z* 419,15 (M+H⁺) con una pureza del 95,49%.

20 Síntesis de 2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-*b*]piridin-1-il)-N-(6-(*p*-tolil)piridin-3-il)acetamida, (compuesto 158).



Compuesto 158

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,38 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,10-8,07 (dd, *J* = 2,8, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,28-7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32-2,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

25

30 CL-EM: *m/z* 391,14 (M+H⁺) con una pureza del 96,48%.

Materiales y métodos

Líneas celulares y condiciones de cultivo:

35

Se modificó la línea celular HEK293-STF a partir de la línea de células de riñón embrionarias humanas HEK293 transfectadas con el indicador STF. Se modificó adicionalmente la línea celular HEK293-STF3A a partir de la línea celular HEK293-STF para expresar Wnt3A. Se usó esta línea celular para identificar compuestos que regulan componentes de señalización o bien tempranos o bien tardíos de la ruta de Wnt. Se obtuvieron estas dos líneas celulares del laboratorio de David Virshup, Duke-NUS. Se usó la línea celular L-Wnt3A (ATCC, n.º CRL-2647) para proporcionar medios acondicionados de Wnt3A. Se hicieron crecer las tres líneas celulares en DMEM con FBS al 10% incubadas en 37°C con el 5% de CO₂.

40

Ensayo de viabilidad celular:

45

Se sembraron 5000 células en 75 µl de medios de cultivo en cada pocillo de placas negras de 96 pocillos (Greiner n.º 655090) y se incubaron durante la noche a 37°C. Se añadieron 25 µl de compuesto diluido en serie a las células dando una concentración final de 50 µM a 1,5 nM. Tras 1 día de tratamiento, se añadieron 100 µl de reactivo de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (n.º G7571, Promega) a cada pocillo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia usando un lector de microplacas Tecan Safire 2.

50

Ensayo de STF3A:

Se sembraron 2×10^4 células HEK293-STF3A en 75 μ l de medios de cultivo en cada pocillo de placas blancas de 96 pocillos (Greiner n.º 655098) y se incubaron durante la noche a 37°C. Se añadieron 25 μ l de compuesto diluido en serie a las células para dar una concentración final de 50 μ M a 1,5 nM. Tras 1 día de tratamiento, se añadieron
 5 100 μ l de reactivo de ensayo de luciferasa Steady-Glo (n.º E2520, Promega) a cada pocillo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia usando un lector de placas Tecan Safire 2.

Ensayo de medio acondicionado con STF/WNT3A (STF/WNT3A CM):

10 Se cultivaron células L-Wnt3A en tres matraces T-175 a 3×10^4 células/ml en 30 ml de medio de cultivo por matraz. Tras 4 días de incubación, se recogieron los medios acondicionados de Wnt3A y luego se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 minutos para retirar los residuos. Se almacenaron los medios acondicionados de Wnt3A a -20°C si no se usaron inmediatamente.

15 Se añadieron 2×10^4 células HEK293-STF en 25 μ l de medios de cultivo en cada pocillo de placas blancas de 96 pocillos (Greiner n.º 655098). Se añadieron 25 μ l de compuesto diluido en serie a las células. Tras 4 horas de incubación, se añadieron 100 μ l de medio acondicionado con Wnt-3A a las células. La concentración final del compuesto osciló entre 33 μ M y 1 nM. Tras una incubación durante 1 día a 37°C, se añadieron 100 μ l de reactivo de ensayo de luciferasa Steady-Glo® (n.º E2520, Promega) a cada pocillo y se incubaron durante 10 minutos a
 20 temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia usando un lector de microplacas Tecan Safire 2.

Inmunotransferencia de tipo Western:

25 Se sembraron $8,0 \times 10^5$ células en 2,5 ml de medios en matraces T-25. Se diluyeron los compuestos hasta 600 nM en 1 ml de medio y se añadieron 0,5 ml al matraz T-25 para dar una concentración final de 100 nM. Tras incubación a 37°C durante dos días, se recogieron los medios de cultivo y se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 min. Se recogieron los sobrenadantes y se usaron 32 μ l de cada muestra para electroforesis en gel de SDS PAGE. Después de transferir las proteínas separadas a la membrana, se incubó con el anticuerpo primario Wnt3A (1:1000, n.º 09-162, Millipore) durante la noche. Tras lavar con solución salina tamponada con Tris que contenía Tween 20 al 0,05%
 30 (TBST), se incubó la membrana con anticuerpo secundario policlonal de cabra conjugado con HRP anti-IgG de conejo (1:3000, n.º P0448) durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras lavar con TBST, se reveló la membrana con reactivo de detección de inmunotransferencia de tipo Western Amersham™ ECL™ Select (n.º RPN2235, GE Healthcare Life Sciences) y se documentó con un dispositivo Molecular Imager VersaDoc MP de Bio-Rad.

35 Modelo de ratón MMTV-Wnt1:

Se anestesiaron ratones BALBc hembra de 8-10 semanas de edad con ketamina 150 mg/kg + xilacina 75 mg/kg. En condiciones asépticas, se realizó una incisión en la piel próxima a la 4ª almohadilla adiposa mamaria. Se retorció la almohadilla adiposa mamaria con fórceps y se implantó un fragmento tumoral de $\sim 2\text{mm}^3$. Se cerró la incisión
 40 usando un adhesivo tisular. Se distribuyeron al azar los animales en grupos de ocho y se trataron diariamente con los compuestos de prueba durante 14 días. Se midieron los tumores en dos dimensiones usando calibres, y se calculó el volumen usando la fórmula: Volumen tumoral (mm^3) = $w^2 \times l/2$. El límite de volumen tumoral máximo fue de 2000mm^3 .

45 Ensayo de palmitoilación de Wnt3A:

El ensayo usado para determinar la inhibición de la palmitoilación de Wnt por el compuesto lo describieron Yap *et al*, (Yap MC, Kostiuik MA, Martin DD, Perinpanayagam MA, Hak PG, Siddam A, Majjigapu JR, Rajaiah G, Keller BO, Prescher JA, Wu P, Bertozzi CR, Falck JR, Berthiaume LG. 2010. Rapid and selective detection of fatty acylated
 50 proteins using omega-alkynyl-fatty acids and click chemistry. J Lipid Res. 51(6):1566-1580) con alguna modificación. Se sembraron 3×10^6 células HeLa en una placa de cultivo de 10 cm y se incubaron a 37°C durante la noche. Se transfectaron las células con 5 μ g de vector pCDNA3.2/V5-Wnt3a (Najdi R, Proffitt K, Sprowl S, Kaur S, Yu J, Covey TM, Virshup DM, Waterman ML. 2012. A uniform human Wnt expression library reveals a shared secretory pathway and unique signalling activities. Differentiation, 84(2), 203-213. doi:10.1016/j.diff.2012.06.004) para sobreexpresar
 55 Wnt3a etiquetada con V5. Tras seis horas, se lavaron las células con PBS y se trataron con palmitato de alquino 100 μ M en medio con BSA al 5%. Se añadió compuesto 100 nM o DMSO y se incubaron las células durante la noche a 37°C. Se lisaron las células y se recogieron 600 μ g de lisado celular y se incubaron con anticuerpo anti-V5 (Invitrogen) seguido por la retirada de V5-Wnt3a con la adición de perlas de proteína A/G agarosa (Thermo scientific). Se hicieron reaccionar por química click los lisados retirados que contenían V5-Wnt3a con biotina-azida
 60 (Invitrogen). Entonces se separó el lisado de proteína marcada con biotina en SDS-PAGE y se transfirió a una membrana de nitrocelulosa. Se incubó la membrana con anticuerpo anti-V5 primario, seguido por Dylight 680 secundario anti-ratón (Thermo scientific) para detectar V5-Wnt3a. Entonces se incubó la membrana con estreptavidina-Dylight 800 (Thermo scientific) para detectar Wnt3a marcada con biotina. Se capturaron las señales en el sistema de obtención de imágenes de infrarrojos Odyssey CLx (LI-COR Bioscience).

65

Ensayo de agar blando:

Se mantuvieron células AsPC-1 en RPMI164 complementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y P/S (penicilina 100 unidades/ml y estreptomina 100 µg/ml). Se mantuvieron células HPAF-II en MEM (medio de Eagle) complementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y P/S (penicilina 100 unidades/ml y estreptomina 100 µg/ml). Se mantuvieron células CFPAC-1 en Iscove MEM complementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y P/S (penicilina 100 unidades/ml y estreptomina 100 µg/ml).

Se añadieron 600 µl de agar al 0,6% a una placa de 24 pocillos para formar la capa de base. Entonces, se añadió una capa intermedia de agar al 0,36% (que contenía 5000 células y compuesto diluido en serie) sobre la capa de base. Finalmente, se añadieron 500 µl de medio de crecimiento nuevo a la parte superior de la capa intermedia. Se incubaron las placas a 37°C con el 5% de dióxido de carbono en un incubador humidificado durante 2 semanas. Se observó la formación de colonias usando un microscopio óptico. Cuando el tamaño de las colonias fue mayor de 500 µm, se añadieron 70 µl de MTT (5 mg/ml) a cada pocillo y se incubaron las placas a 37°C durante al menos 2 horas. Se contaron las colonias con un instrumento GelCount®. Se representaron gráficamente los recuentos de colonias frente a las concentraciones de los compuestos usando el software GraphPad Prism. También se usó el software para realizar un ajuste de curva no lineal y un cálculo de la concentración de los compuestos que inhibieron el 50% de la formación de colonias.

Resultados:

Los compuestos de maleimida inhiben específicamente PORCN de mamífero.

Se transfectaron células HT1080 nulas para PORCN con plásmidos de expresión de PORCN de mamífero o *Xenopus*, junto con WNT3A, indicador de STF y mCherry como control de transfección. 6 horas tras la transfección, se trataron las células con los compuestos o DMSO tal como se indicó, y al día siguiente se sometieron a ensayo para detectar luciferasa. PORCN de *Xenopus* fue resistente a los efectos inhibidores de los compuestos. Los dos compuestos, compuesto 14 y 43 inhiben la actividad de porcupina de mamífero (figura 1).

El tratamiento con los compuestos 43 y 52 disminuyó el crecimiento tumoral en todos los ratones tratados (figura 2 y figura 3).

Figura 5. Se inhibe la palmitoilación de Wnt3a mediante el compuesto 43. A. Se visualizó la Wnt3a-V5 usando anticuerpo anti-V5, seguido por Dylight 680 anti-ratón. B. Se detectó palmitato sometido a química click con biotina-azida en V5-Wnt3a con estreptavidina-Dylight 800. Se observó una banda inespecífica por encima de la proteína Wnt3a-V5. Se detectó palmitato sometido a química click con biotina-azida con estreptavidina-Dylight 800 (banda inferior). Se usó DMSO como control negativo. Carril 1: sin palmitato de alquino; carril 2: control sin tratar, DMSO + palmitato de alquino; carril 3: Compuesto 43 100 nM + palmitato de alquino.

Se muestran los resultados del ensayo de agar blando en las figuras 5 a 7 y en la tabla 1: Concentración inhibitoria del crecimiento de colonias al cincuenta por ciento (CI₅₀, µM) de compuesto 43 sobre las líneas celulares pancreáticas AsPC-1 y HPAF-II. Los resultados mostrados a continuación son media ± desviación estándar (DE) a partir de dos experimentos independientes.

Compuesto	Línea celular	Prueba 1 CI ₅₀ (µM)	Prueba 2 CI ₅₀ (µM)	Media CI ₅₀ (µM)	Desviación estándar (SD)	Inhibición máxima
43	AsPC-1	0,004	0,005	0,005	0,001	79%
	HPAF-II	0,004	0,002	0,003	0,001	100%
	CFPAC-1	0,30	0,14	0,220	0,113	67%

Los resultados del modelo de ratón MMTV-Wnt1 se muestran en la figura 2 y la tabla 2.

Tabla 2

Día 14						
Compuesto - dosis	% de TGI	T/C	% de T/C	Significación	TRD	NTRD
Vehículo	-	-		-	0/8	0/8
Compuesto 43-1 mg/kg	24	0,775	77,5	NS	0/8	0/8
Compuesto 43-3 mg/kg	72	0,337	33,7	***	0/8	0/8

ES 2 674 096 T3

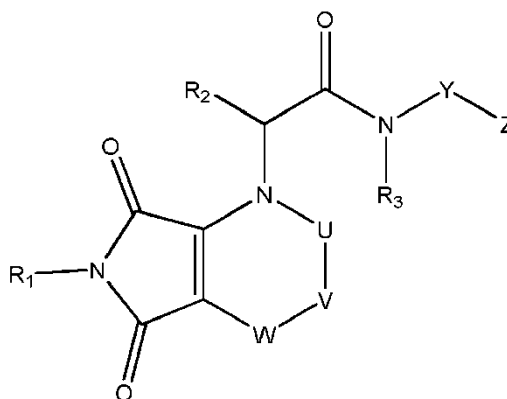
Compuesto 43-10 mg/kg	97	0,185	18,5	***	0/8	0/8
-----------------------	----	-------	------	-----	-----	-----

5 En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender", y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas establecidos pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

La invención abarca todas las combinaciones de grupos preferidos y más preferidos y realizaciones de los grupos mencionados anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

(I)

o sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo en la que:

10 R₁ representa alquilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alcoxilo C₁₋₆); carbociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo); o -alquilarilo;

15 R₂ representa H; o alquilo;

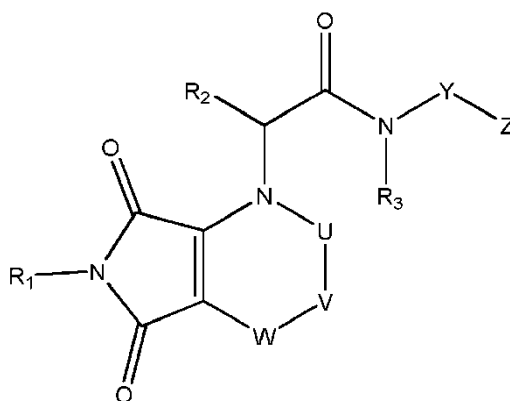
R₃ representa H; o alquilo;

20 U, V y W representan -(CH₂)-; o U y V representan juntos -CH=CH- y W representa C=O;

25 Y representa arilo; heteroarilo; carbociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo); o heterociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆); y

30 Z representa arilo; heteroarilo; carbociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo); o heterociclilo opcionalmente sustituido (en el que los sustituyentes opcionales incluyen uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆).

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1



(I)

o sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los tautómeros y estereoisómeros del mismo en la que:

5

R₁ representa alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alcoxilo C₁₋₆; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y halo; o -alquilarilo;

10

R₂ representa H; o alquilo;

R₃ representa H; o alquilo;

15

U, V y W representan cada uno -(CH₂)-; o U y V representan juntos -CH=CH- y W representa C=O;

20

Y representa arilo; heteroarilo; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometilo), haloalcoxilo C₁₋₆ y halo; o heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆; y

25

Z representa arilo; heteroarilo; carbociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometilo), haloalcoxilo C₁₋₆ y halo; o heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)NH-alquilo C₁₋₆.

30

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₁ representa alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₄, opcionalmente metilo o ciclopropilo.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que U, V y W representan cada uno -(CH₂)-.

35

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y representa fenilo o heteroarilo monocíclico que comprende uno o dos átomos de anillo de nitrógeno o heteroarilo de 6 miembros.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Z y -NR₃ están ubicados en el anillo Y en las posiciones 1 y 4 uno respecto al otro.

40

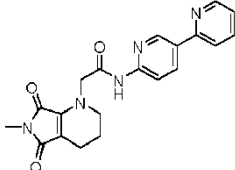
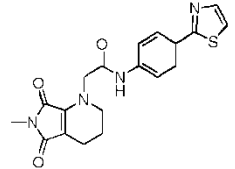
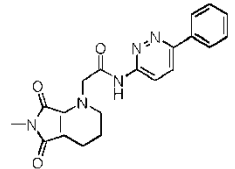
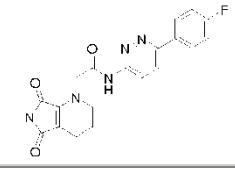
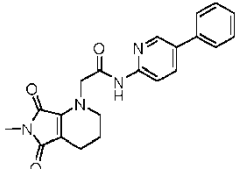
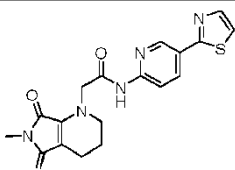
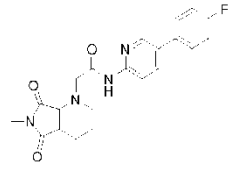
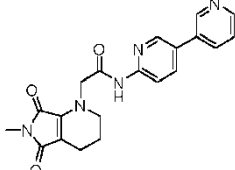
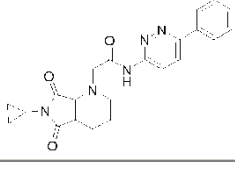
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y no está sustituido o está monosustituido.

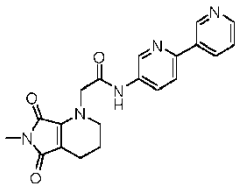
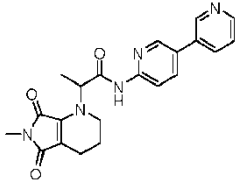
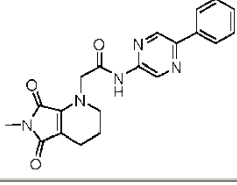
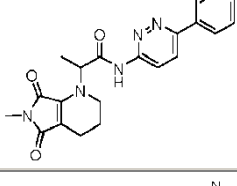
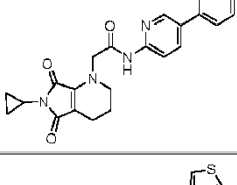
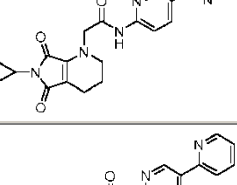
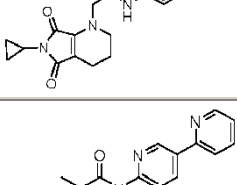
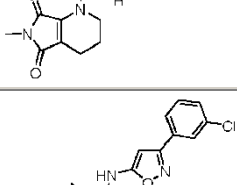
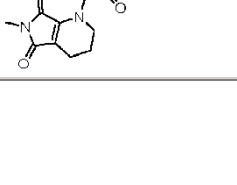
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Z es fenilo o heteroarilo monocíclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno.

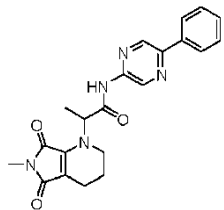
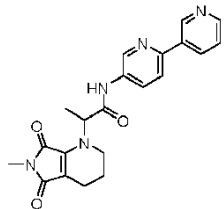
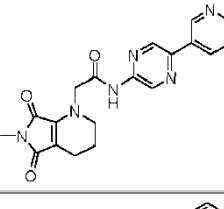
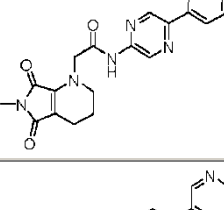
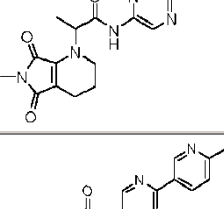
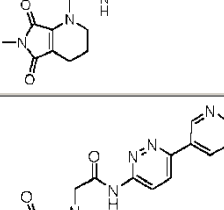
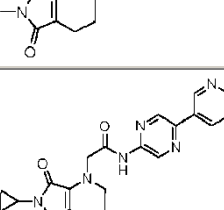
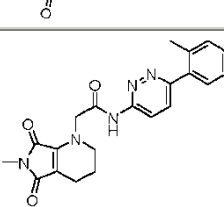

45

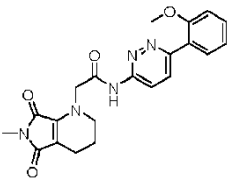
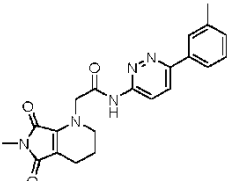
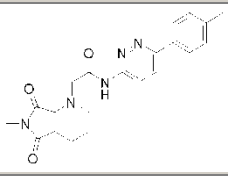
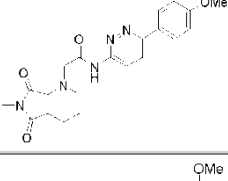
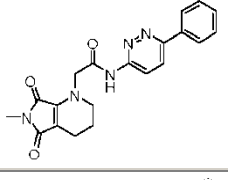
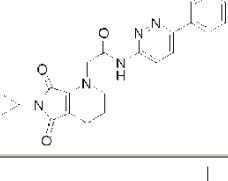
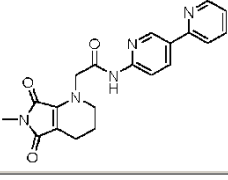
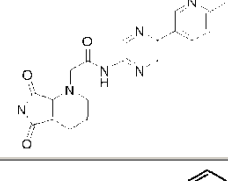
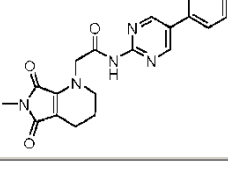
9. Compuesto según la reivindicación 1, tal como se define en uno cualquiera de los ejemplos 1 a 158:

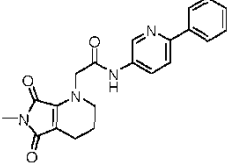
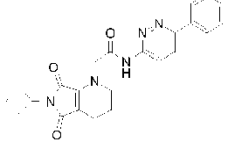
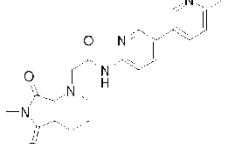
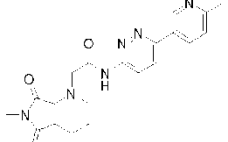
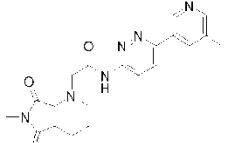
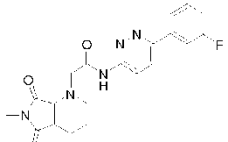
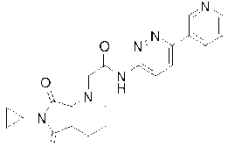
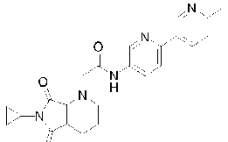
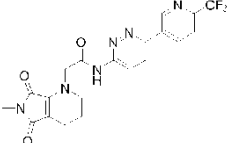
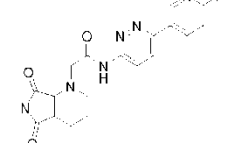
ID	de	Estructura	Nombre IUPAC
----	----	------------	--------------

comp.		
1		N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
2		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(tiazol-2-il)fenil)acetamida
3		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida
4		N-(6-(4-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
5		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida
6		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida
7		N-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
8		N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
9		N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida

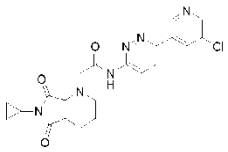
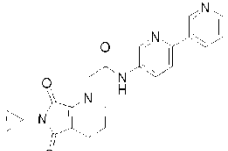
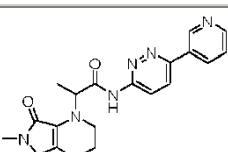
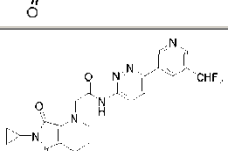
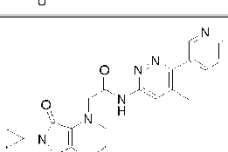
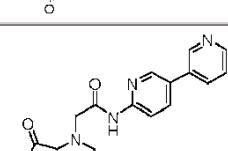
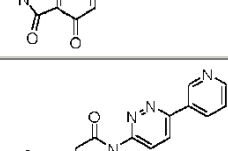
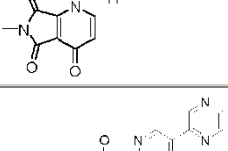
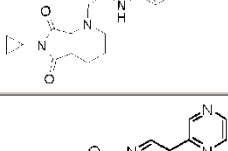
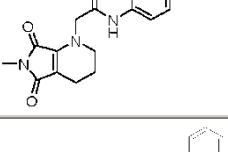
10		N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
11		N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
12		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirazin-2-il)acetamida
13		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida
14		N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
15		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida
16		N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
17		N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
18		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida

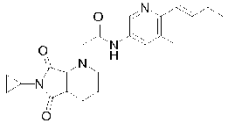
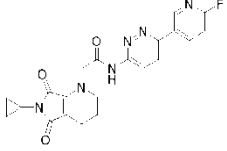
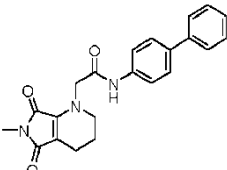
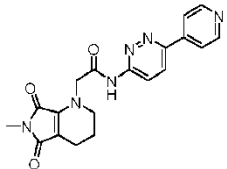
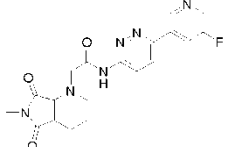
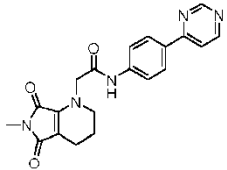
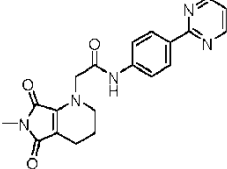
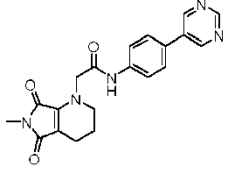
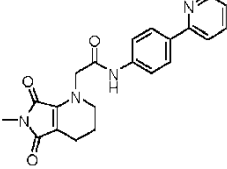
19		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirazin-2-il)propanamida
20		N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
21		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida
22		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-4-il)pirazin-2-il)acetamida
23		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)propanamida
24		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida
25		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
26		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida
27		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(o-tolil)piridazin-3-il)acetamida

28		N-(6-(2-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
29		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(m-tolil)piridazin-3-il)acetamida
30		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(p-tolil)piridazin-3-il)acetamida
31		N-(6-(4-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
32		N-(6-(3-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
33		2-(6-isopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida
34		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida
35		N-(6-(3-metoxifenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
36		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fenilpirimidin-2-il)acetamida

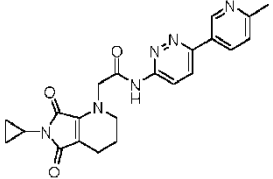
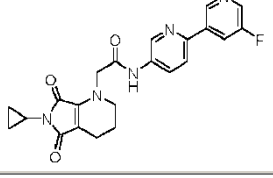
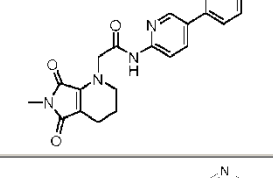
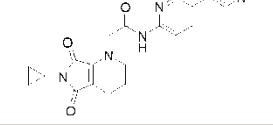
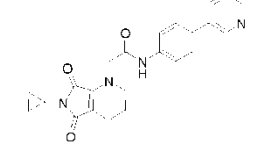
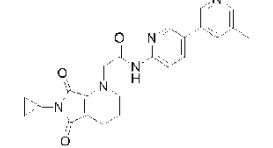
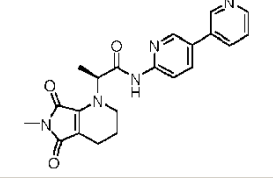
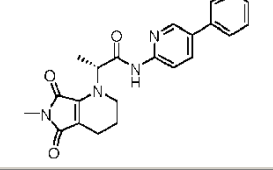
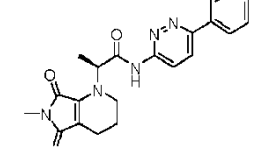
37		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida
38		2-(6-ciclobutil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida
39		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
40		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
41		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
42		N-(6-(3-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
43		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
44		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida
45		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
46		N-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida

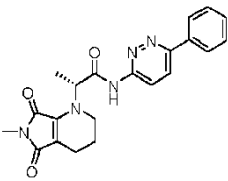
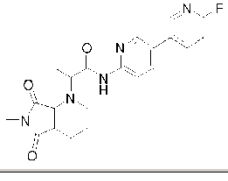
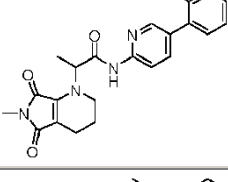
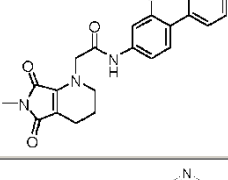
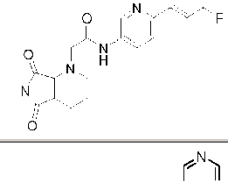
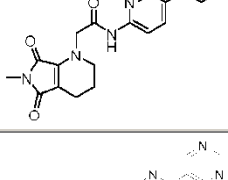
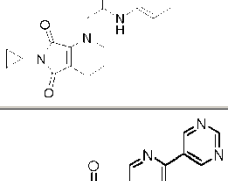
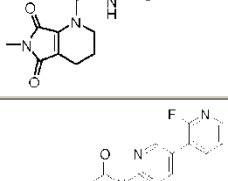
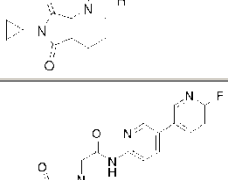
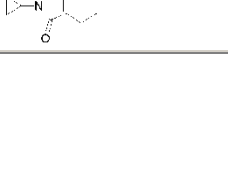
47		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida
48		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
49		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida
50		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida
51		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida
52		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
53		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
54		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
55		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)acetamida
56		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(3-(trifluorometoxilo)fenil)piridazin-3-il)acetamida
57		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-(trifluorometoxilo)fenil)piridazin-3-il)acetamida

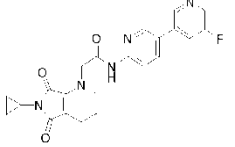
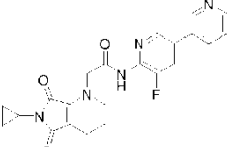
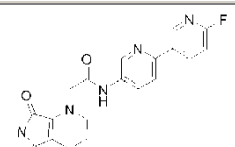
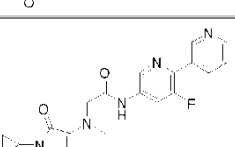
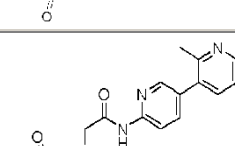
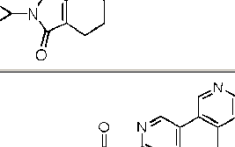
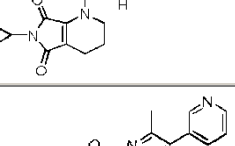
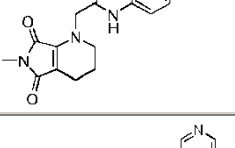
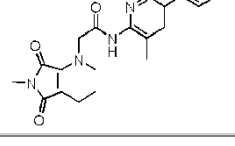
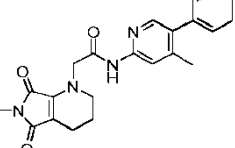
58		N-(6-(5-cloropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
59		N-(2,3'-bipiridin-5-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
60		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)propanamida
61		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
62		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
63		N-(3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
64		2-(6-metil-4,5,7-trioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
65		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida
66		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida
67		N-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida

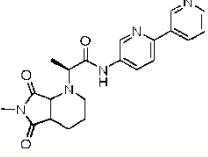
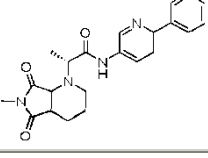
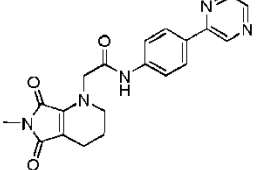
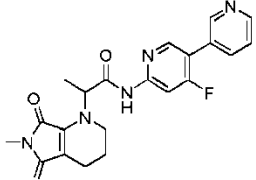
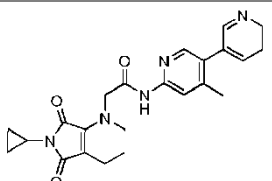
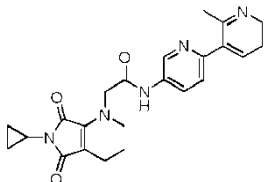
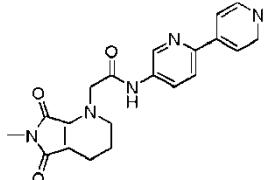
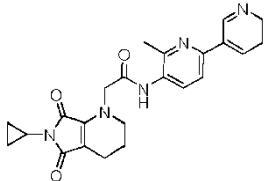
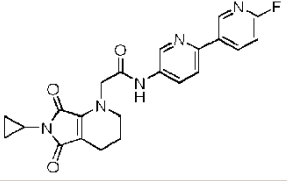
68		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida
69		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
70		N-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
71		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-4-il)piridazin-3-il)acetamida
72		N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
73		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-4-il)fenil)acetamida
74		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-2-il)fenil)acetamida
75		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)acetamida
76		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-2-il)fenil)acetamida

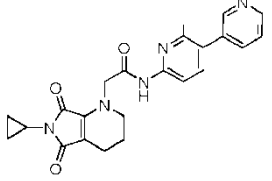
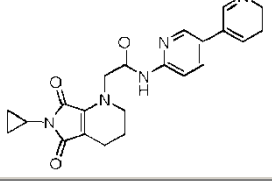
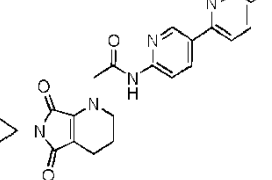
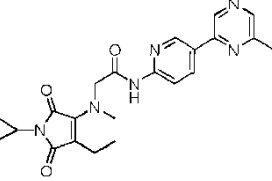
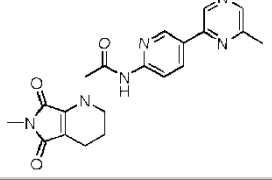
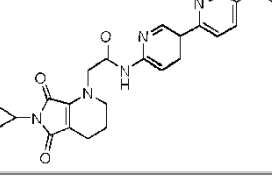
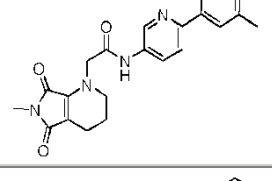
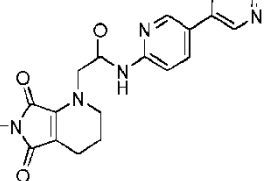
77		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida
78		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida
79		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida
80		N-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
81		N-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
82		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-1,1'-bifenil)-4-il)acetamida
83		N-(3-fluorobifenil-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
84		N-(6-(2-fluorofenil)piridazin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
85		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

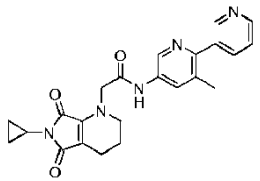
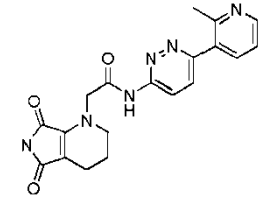
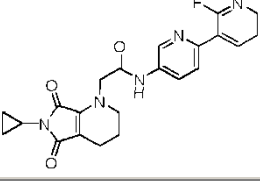
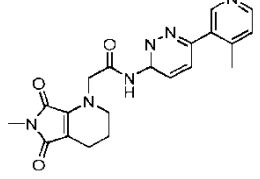
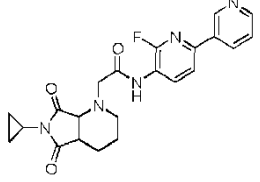
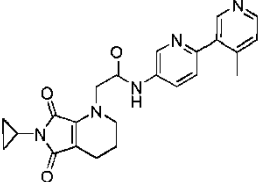
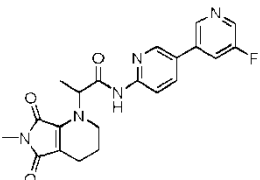
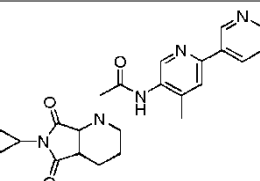
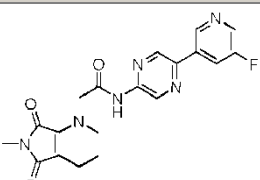
86		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
87		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida
88		N-([3,4'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
89		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida
90		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)acetamida
91		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
92		(S)-N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
93		(R)-N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
94		(S)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida

95		(R)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)propanamida
96		N-(6'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
97		N-(2'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
99		N-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
100		N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
101		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida
102		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)acetamida
103		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)acetamida
104		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
105		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

106		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
107		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
108		N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
109		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
110		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
111		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
112		N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
113		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
114		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
115		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida

116		(S)-N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
117		(R)-N-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
118		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida
119		N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
120		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
121		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
122		N-(2,4'-bipiridin-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
123		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
124		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida

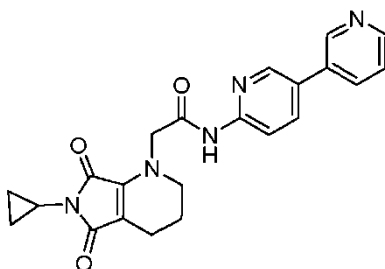
125		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
126		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
127		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida
128		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida
129		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida
130		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida
131		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(m-tolil)piridin-3-il)acetamida
132		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

133		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(3-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
134		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(2-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
135		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(2'-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
136		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
137		N-(6-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
138		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
139		N-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propanamida
140		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
141		N-(5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida

142		2-(6-ciclopopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazin-2-il)acetamida
143		N-(5'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
144		2-(6-ciclopopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
145		2-(6-ciclopopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6'-metoxi-2,3'-bipiridin-5-il)acetamida
146		2-(6-ciclopopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)acetamida
147		2-(6-ciclopopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)acetamida
148		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida
149		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)acetamida
150		2-(6-ciclopopil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

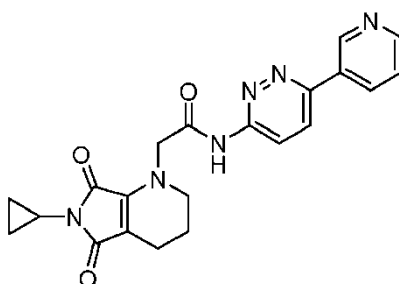
151		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)acetamida
152		N-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
153		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-metoxipiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida
154		N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
155		N-(4-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida
156		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(4-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida
157		2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(5-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida
158		2-(6-metil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(p-tolil)piridin-3-il)acetamida

10. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto es N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)acetamida:



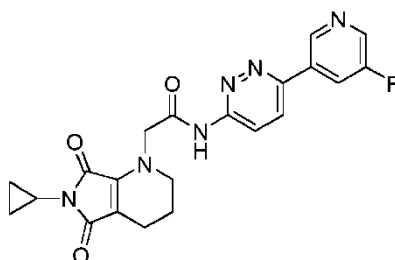
o 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida:

5

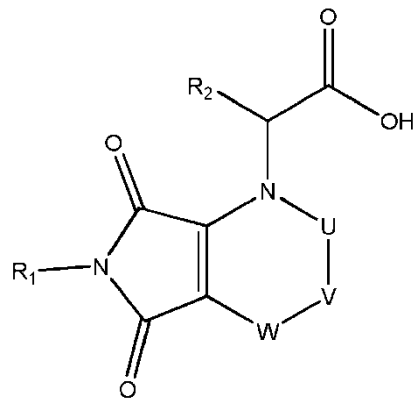


o 2-(6-ciclopropil-5,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-b]piridin-1-il)-N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)acetamida:

10



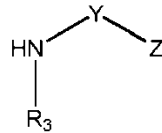
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.
- 15 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con uno o más adyuvantes, diluyentes o portadores terapéuticamente aceptables.
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado asociado con la actividad de la ruta de WNT.
- 20 14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en cáncer, tal como cáncer de cuello uterino, de colon, de mama, de vejiga, de cabeza y cuello, gástrico, de pulmón, de ovario, de próstata, de tiroides, de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mesotelioma, melanoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilm o meduloblastoma; fibrosis, tales como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea o fibrosis renal; retinopatía de células madre y diabética, artritis reumatoide, psoriasis e infarto de miocardio.
- 25 15. Procedimiento para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un derivado protegido del mismo, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)
- 30



(II)

o un derivado protegido del mismo, en la que R₁, R₂, U, V y W son tal como se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, con un compuesto de fórmula (III)

5



(III)

o un derivado protegido del mismo, en la que R₃, Y y Z son tal como se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

10

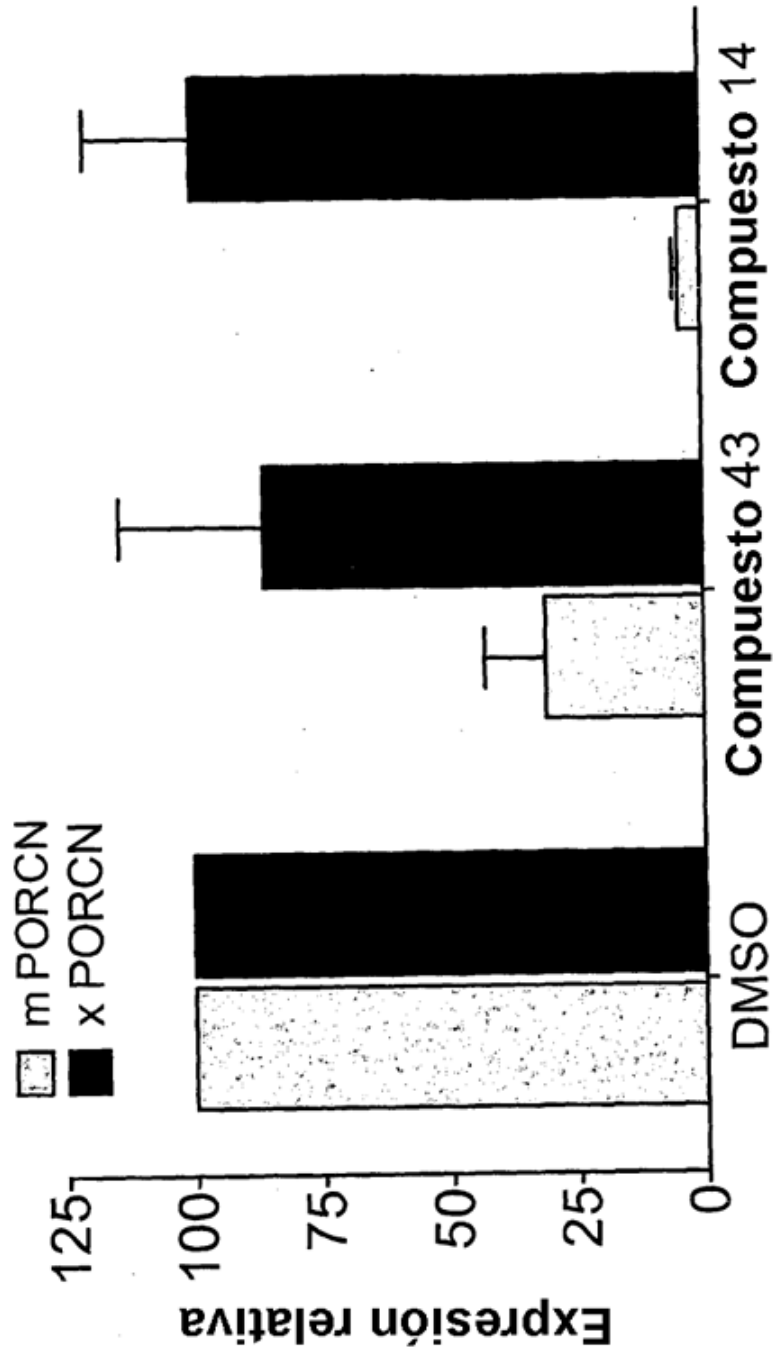


Figura 1

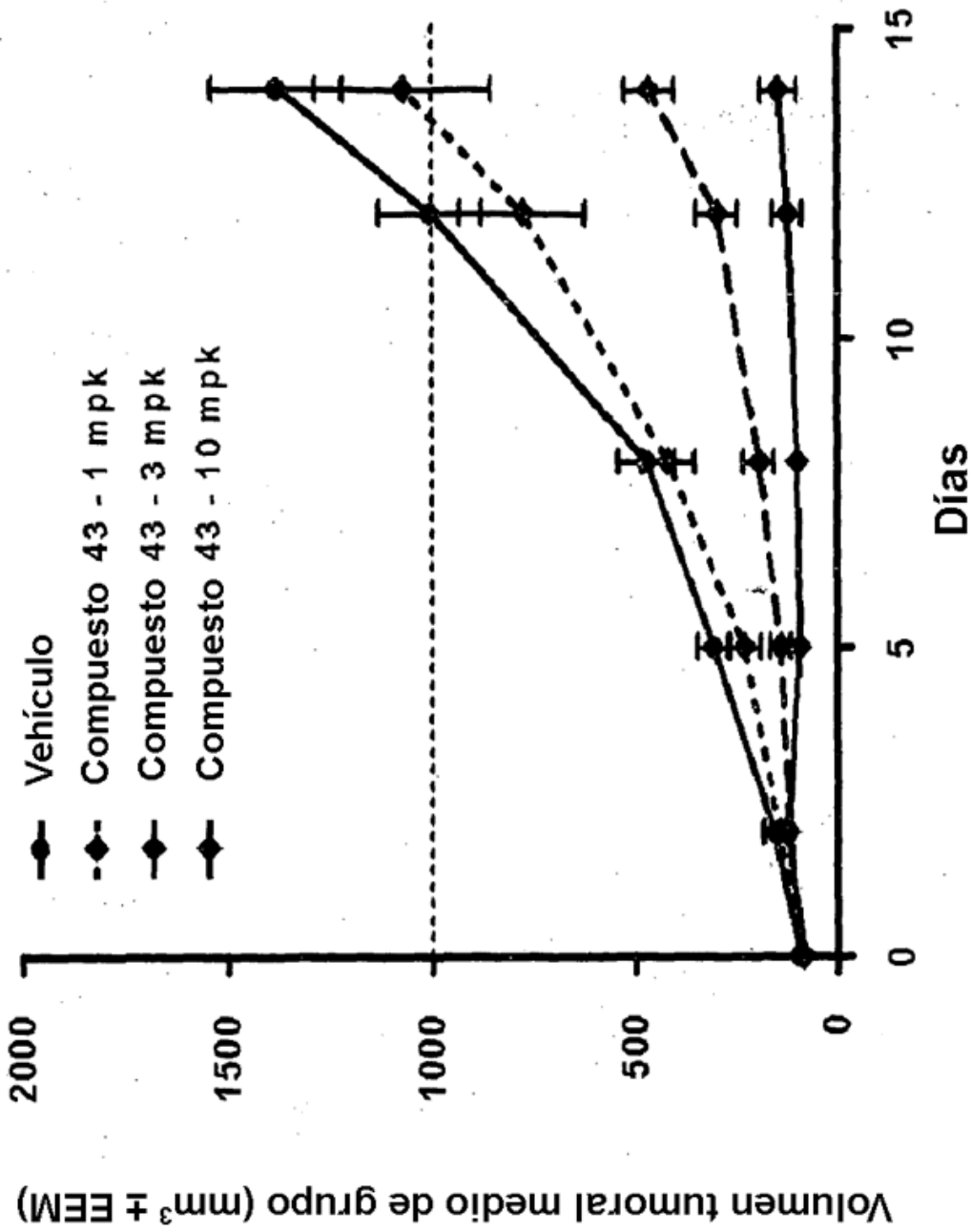


Figura 2

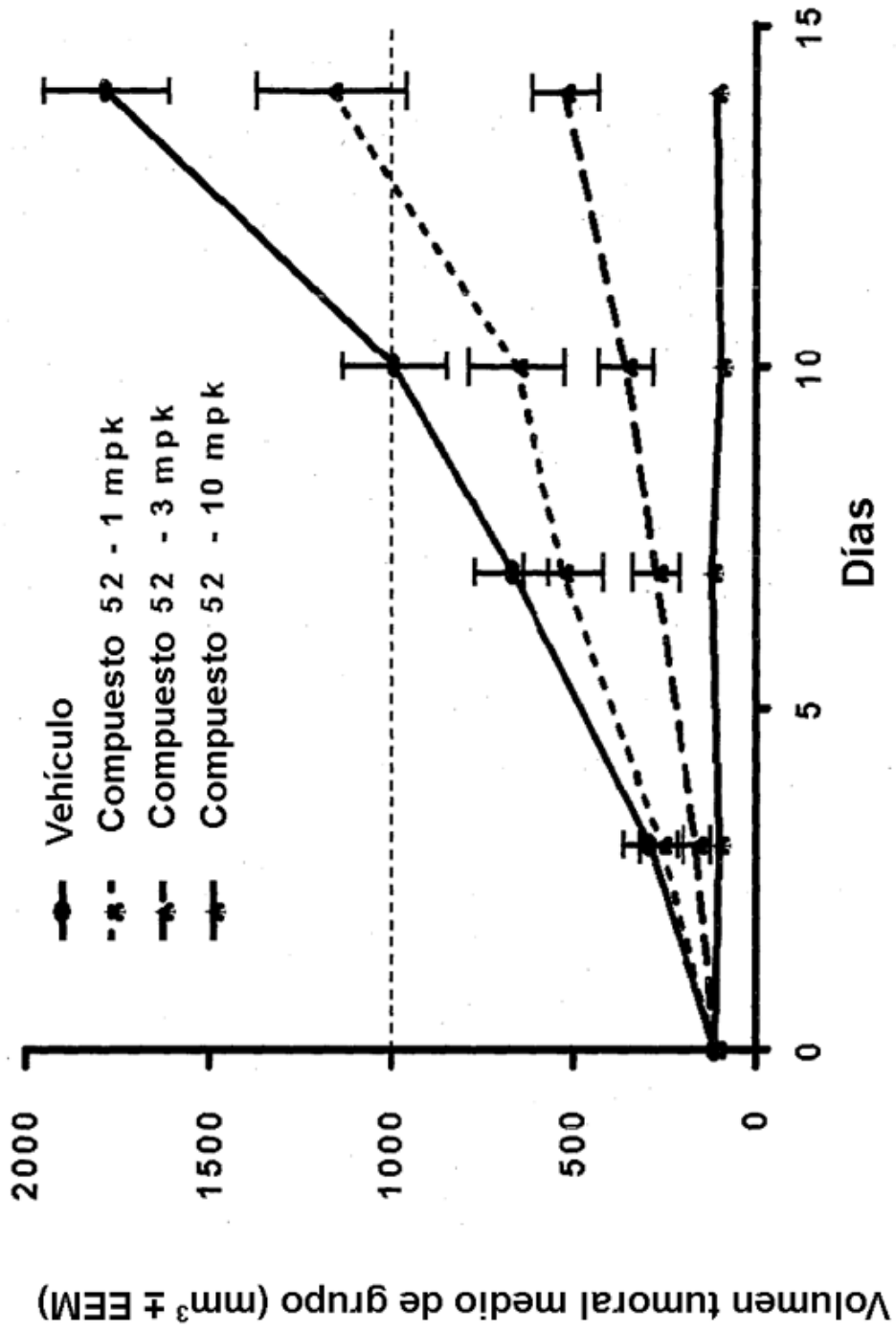


Figura 3

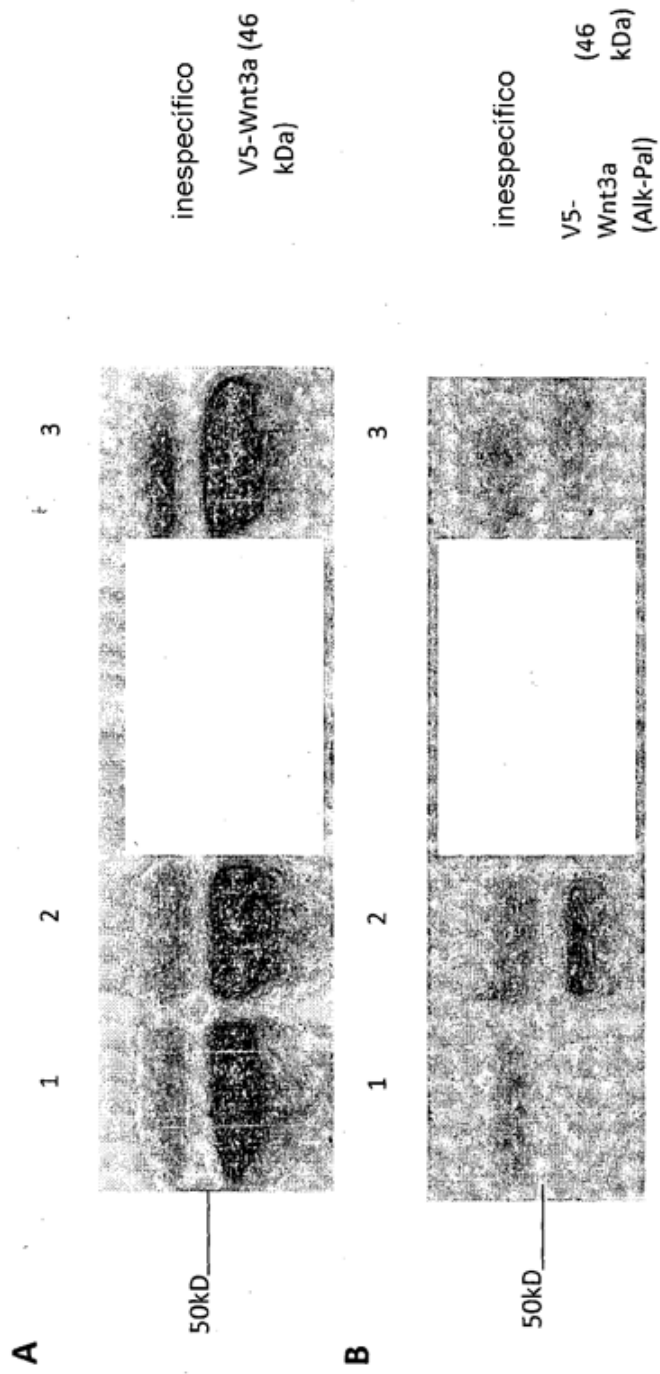


Figura 4

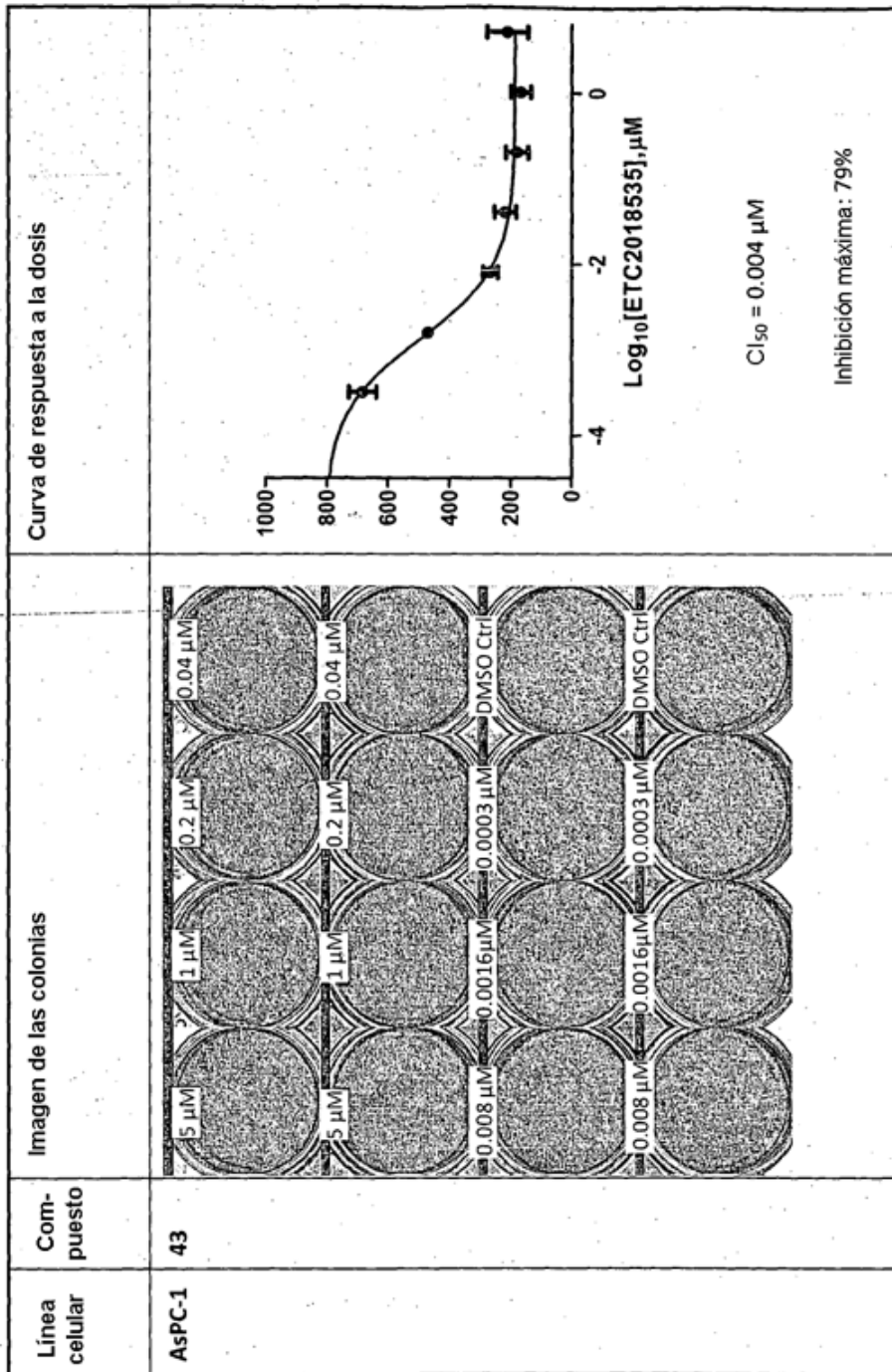


Figura 5

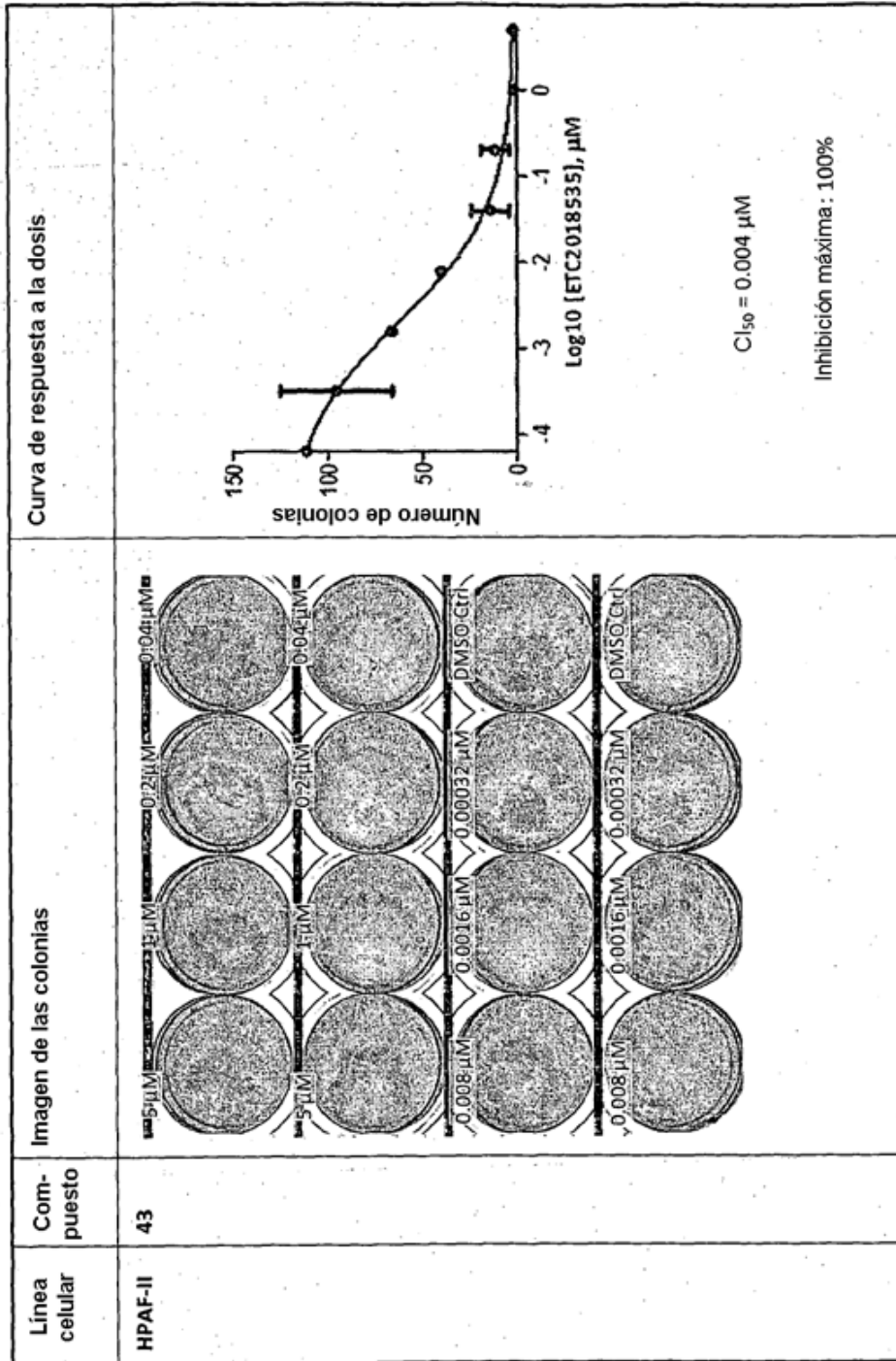


Figura 6

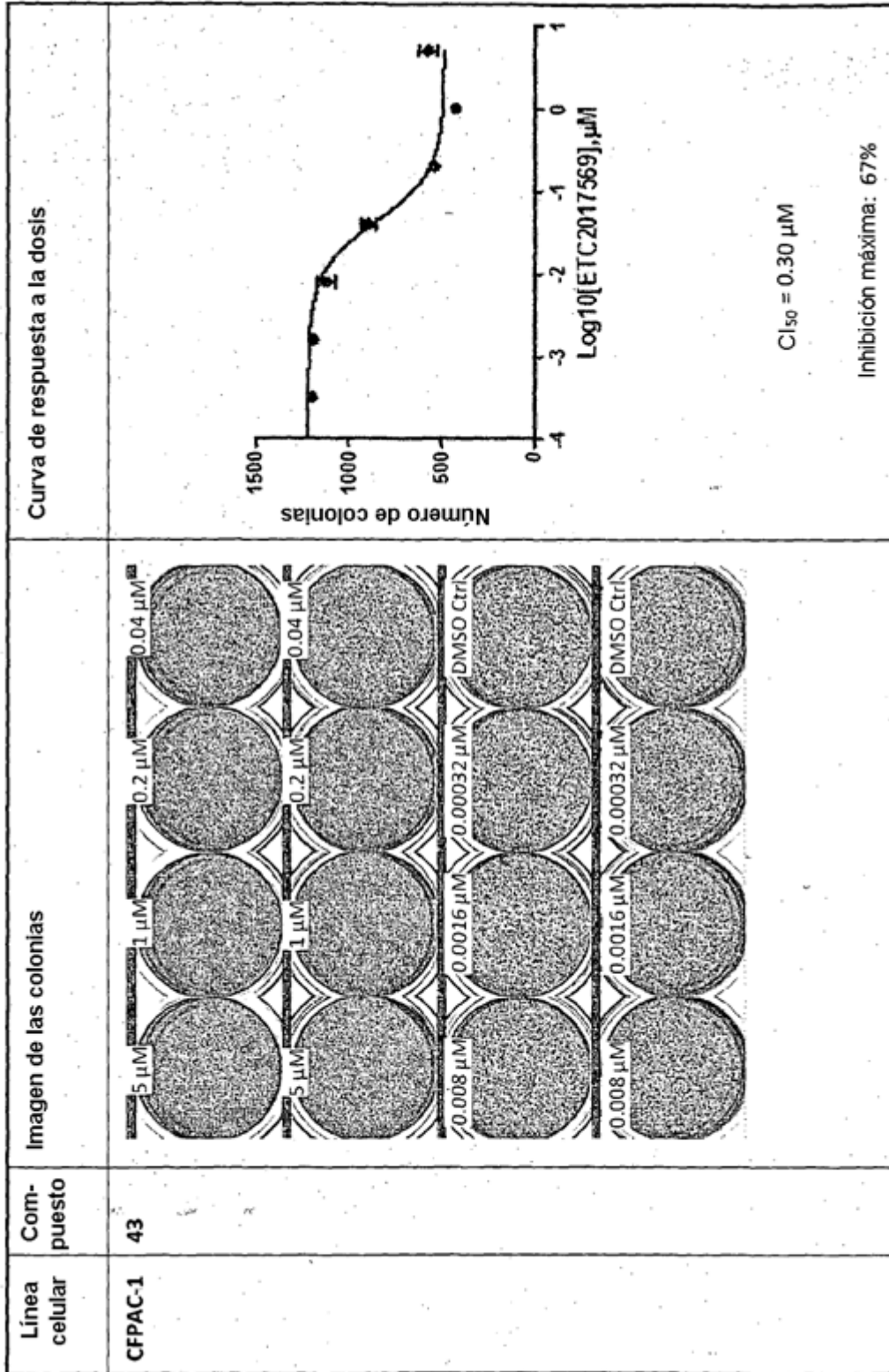


Figura 7