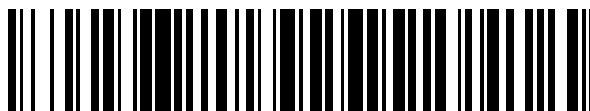


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 160**

51 Int. Cl.:

C07D 213/85	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2012 PCT/CN2012/000841**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12171337**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012 E 12800001 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2721019**

54 Título: **Composiciones terapéuticamente activas y sus métodos de uso**

30 Prioridad:

17.06.2011 CN 201110172169
18.07.2011 US 201161509071 P
06.01.2012 US 201261584210 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2018

73 Titular/es:

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
88 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

CAO, SHELDON;
POPOVICI-MULLER, JANETA;
SALITURO, FRANCESCO G.;
SAUNDERS, JEFFREY, O.;
TRAVINS, JEREMY;
TAN, XUEFEI;
YAN, SHUNQI y
YE, ZHIXIONG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 694 160 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

Composiciones terapéuticamente activas y sus métodos de uso

Antecedentes de la invención

5 Las isocitrato deshidrogenasas (IDHs) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como aceptador de electrones y la otra NADP(+). Se han reportado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres iso-nitrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de ellas mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isozima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

10 La IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), citosólica) también se conoce como IDH; IDP; IDCD; IDPC o PICD. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas. Contiene la secuencia de señalización de orientación peroxisomal PTS-1. La presencia de esta enzima en los peroxisomas sugiere roles en la regeneración de NADPH para reducciones intraperoxisomales, como la conversión de 2,4-dienoil-CoAs en 3-enoil-CoAs, así como en reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, a saber, la alfa-hidroxilación del ácido fitánico. La enzima citoplásmica desempeña un papel importante en la producción citoplásmica de NADPH.

15 El gen humano IDH1 codifica una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para el IDH1 humano se pueden encontrar como las entradas NM_005896.2 y NP_005887.2 de GenBank, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 también se describen, por ejemplo, en Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15: 1674-1684 (1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274: 30527-30533 (1999); Wiemann et al., Genome Res. 11: 422-435 (2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14: 2121-2127 (2004); Lubec et al., Presentado (DEC-2008) a UniProtKB; Kullmann et al., Submitted (JUN-1996) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; and Sjoebloom et al., Science 314:268-274(2006).

20 El IDH1 no mutante, por ejemplo, de tipo salvaje, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato, reduciendo así NAD⁺ (NADP⁺) a NADP (NADPH), por ejemplo, en la siguiente reacción:

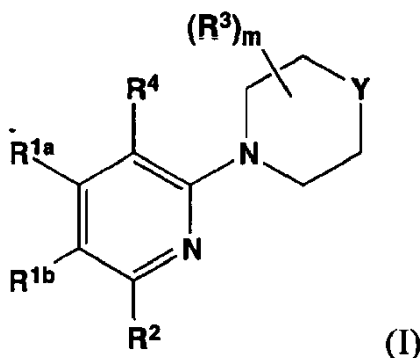


25 Se ha descubierto que las mutaciones de IDH1 presentes en ciertas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxisulfolactato (2HG). El 2HG no está formado por IDH1 de tipo salvaje. Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y progresión del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462: 739-44).

30 La inhibición del mutante IDH1 y su neoactividad es, por lo tanto, un tratamiento terapéutico potencial para el cáncer. Por consiguiente, existe una necesidad continua de inhibidores de mutantes IDH1 que tengan neoactividad alfa-hidroxilo.

Resumen de la invención

35 En el presente documento se describen compuestos de Fórmula estructural I:



40 como se define en la reivindicación 1, compuestos de las reivindicaciones 15, 16, 18 y 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El compuesto de fórmula I inhibe el mutante IDH1, particularmente el mutante IDH1 que tiene neoactividad alfa-hidroxilo. En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal del mismo y métodos para usar tales composiciones para tratar cánceres caracterizados por la presencia de un mutante IDH1.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 átomos de carbono (inclusive) en el mismo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo, e incluye unidades estructurales de alquilo en las que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a una unidad estructural alquilo en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrido y tritilo.

10 El término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

15 El término "alqueniilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Ejemplos de grupos alqueniilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alqueniilo.

20 El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y se caracteriza por tener uno o más enlaces triples. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquinilo.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo, e incluye unidades estructurales alcoxi en las que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

El término "arilo" se refiere a fenilo, naftilo y antraceno.

25 El término "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillos completamente saturados (por ejemplo, cicloalquilos) y sistemas de anillos parcialmente saturados.

30 El término "cicloalquilo", tal como se emplea en el presente documento, incluye grupos hidrocarbonados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos saturados que tienen de 3 a 12 carbonos. Ejemplos de unidades estructurales cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo tricíclico monocíclico de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros o tricíclico de 11 a 14 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S (o las formas oxidadas, tales como N⁺ -O⁻, S(O) y S(O)₂).

35 El término "heterociclilo" se refiere a tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, pirrolinilo y pirrolidinilo.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "niveles elevados de 2HG" significa 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% o más. 2HG está presente en un sujeto que no porta un alelo IDH1 mutante. El término "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un fluido corporal.

El término "líquido corporal" incluye uno o más de líquido amniótico que rodea un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, líquido de Cowper, eyaculado femenino, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen tanto la inhibición completa como la parcial y la prevención. Un inhibidor puede inhibir total o parcialmente el objetivo deseado.

El término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer), disminuir la gravedad de la enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer) o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer).

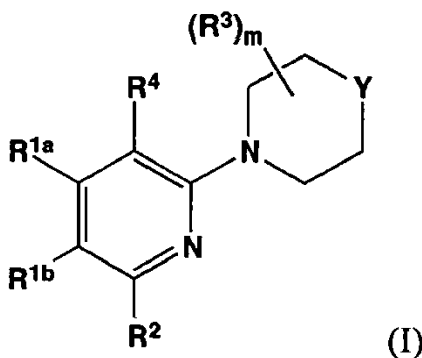
50 Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis

única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula, o en la curación, alivio, atenuación o mejora de un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Sujetos humanos de ejemplo incluyen un paciente humano (denominado paciente) que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o de utilidad agrícola, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Compuestos

- 10 Se proporciona un compuesto de Fórmula estructural I:



- 15 como se define en la reivindicación 1, compuestos de las reivindicaciones 15, 16, 18 y 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, m es 0, 1 o 2; y cada R³, si está presente, se selecciona independientemente de metilo, etilo, CF₃, isopropilo, ciclopropilo y fenilo. En algunas realizaciones, R³ es metilo o ciclopropilo. En algunas realizaciones, R³ es metilo. En algunas realizaciones, R³ es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.

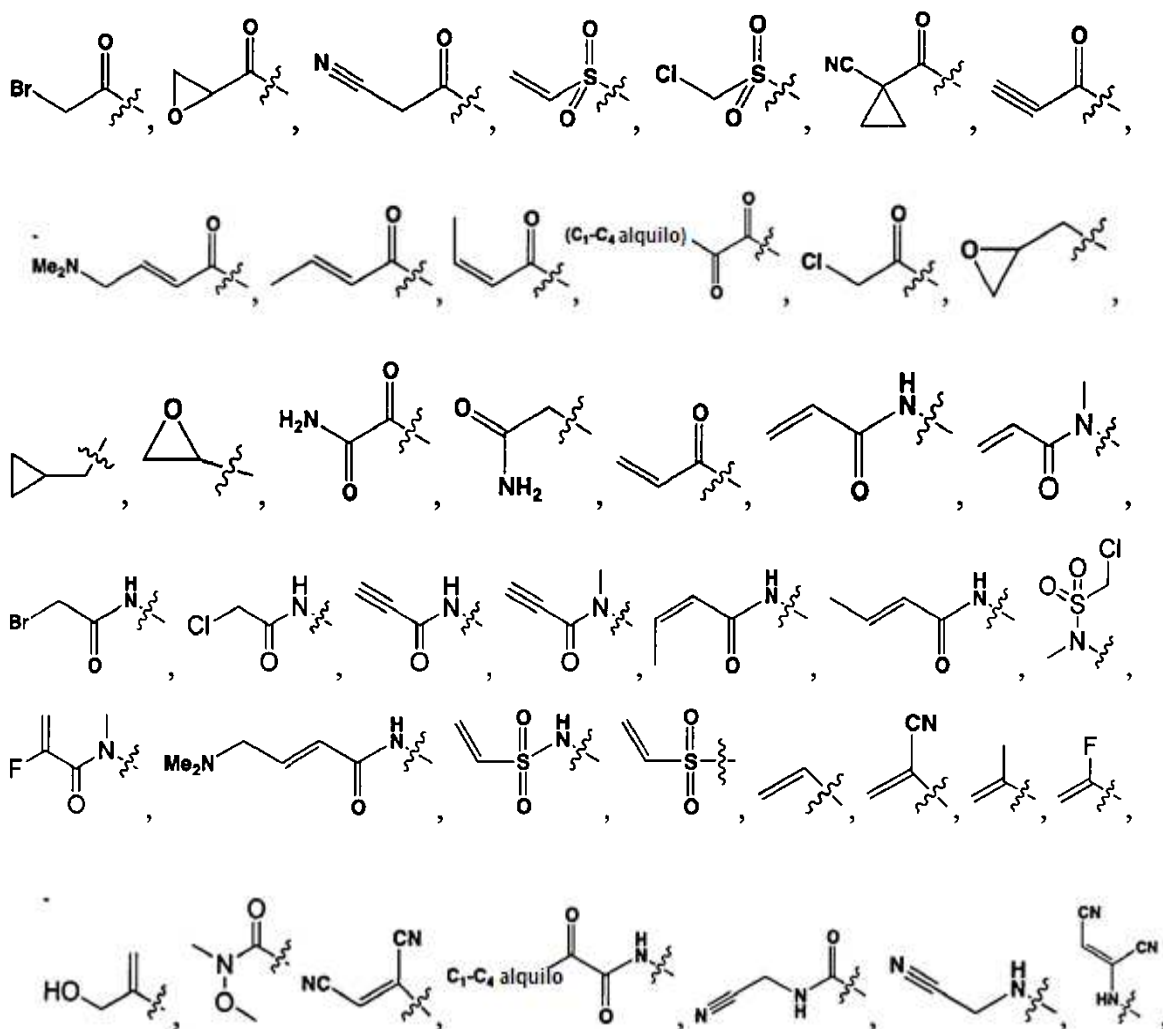
En algunas realizaciones, m es 1 y R³ es cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas realizaciones, m es 1 y R³ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo o isopropilo). En algunas realizaciones, m es 1 y R³ es fluoroalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, CF₃).

- 20 En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; y R⁵ es -C(O)-(alquilenilo C₁₋₂)-O-(alquilo C₁₋₂), -C(O)-Q, -C(O)-(alquilo C₁₋₅), -C(O)-(alquilenilo C₁₋₂)-Q, -C(O)-(alquilenilo C₂₋₄), o -C(O)-(alquilenilo C₁₋₄)-Q; en donde: cualquier unidad estructural alquilenilo presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH; cualquier unidad estructural metilo terminal presente en R⁵ se reemplaza opcionalmente con CF₃, OCH₃, -C(O)H, OP(O)(alcoxi C₁₋₄)₂, o -OP(O)(OH)₂ (o una sal del mismo) tal como una sal de sodio); Q es ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, furanilo, azetidionilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranonilo o ciclopentilo, en donde cada miembro de Q está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄, y -
- 25 (alquilenilo C₁₋₄)-(alcoxi C₁₋₄). En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; y R⁵ es -C(O)-(CH₂)₂-OCH₃. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵ es -C(O)-(alquilo C₁₋₃)-CF₃. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵ es -C(O)-CH₂-CF₃. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)-Q y Q es ciclopropilo, oxetanilo o furanilo. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵-C(O)-Q, en donde Q está sustituido con (alquilenilo C₁₋₄)-OCH₃. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵) y R⁵-C(O)-ciclopropilo sustituido con CH₂OCH₃. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; y R⁵ es -C(O)-(alquilo C₁₋₄). En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; y R⁵ es -C(O)-CH₃. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)-(alquil C₁₋₄)-C(O)H. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)-CH₂CH₂C(O)H. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)-C(ciclopropilo)(OH). En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)-(alquil C₁₋₄)-C(O)OCH₃. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)-CH₂CH₂C(O)OCH₃. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵ es -C(O)-(alquilenilo C₀₋₂)-Q. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵ es -C(O)-(alquilenilo C₀₋₂)-Q, en donde Q es ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, furanilo, azetidionilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranonilo, o ciclopentilo. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵ es -C(O)-CH₂-oxetanilo, -C(O)-CH₂-azetidionilo, -C(O)-CH₂-pirrolidinonilo, -C(O)-CH₂-ciclobutilo, -C(O)-CH₂-ciclopropilo, -C(O)-CH₂CH₂-ciclopropilo, -C(O)-CH₂-tetrahidrofuranilo, -C(O)-CH₂-dihidrofuranona, -C(O)-CH₂CH₂-oxetanilo, -C(O)-CH₂CH₂-furanilo, -C(O)-CH₂-tetrahidrofuranilo, -C(O)-CH₂CH₂-tetrahidrofuranilo o -C(O)-CH₂-ciclopentilo. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵-C(O)-(alquil C₁₋₄)-OP(O)(alcoxi C₁₋₄)₂. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵-C(O)-CH₂CH₂CH₂-OP(O)(t-butoxi)₂. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵) y R⁵-C(O)-(alquil C₁₋₄)-OP(O)(OH)₂ o una sal del mismo, tal como una sal de sodio. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)- y R⁵-C(O)-CH₂CH₂-OP(O)(t-butoxi)₂. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; y R⁵ es -C(O)-(alquilo C₁₋₅). En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; y R⁵ es -C(O)-pentilo. En algunas realizaciones, Y es -N(R⁵)-; y R⁵-C(O)-(alquilenilo C₁₋₄)-Q.

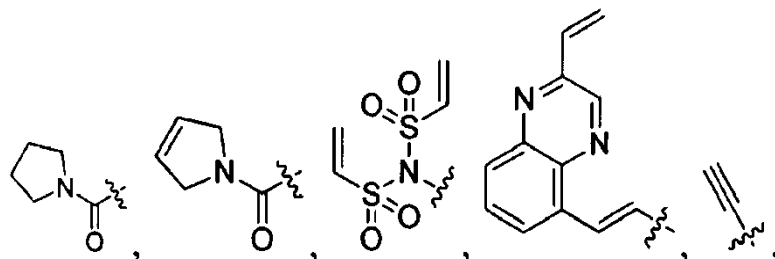
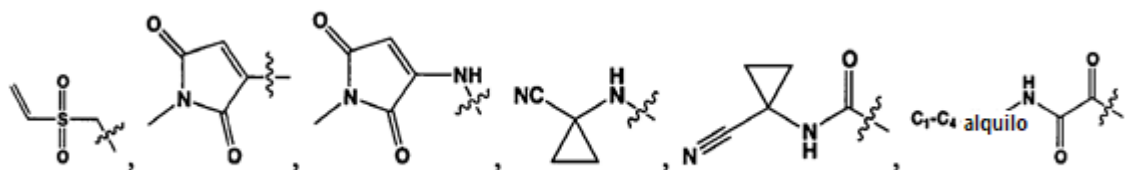
En algunas realizaciones, R^{1a} es H y R^{1b} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -(alquileo C₁-C₄)-arilo, -(alquileo C₁-C₄)-heteroarilo, -O-(alquileo C₁-C₄)-arilo, u O-(alquileo C₀-C₄)-heteroarilo, -N(R⁷)-arilo, -N(R⁷)-heteroarilo, -N(R⁹)-heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está sustituido con -G-L-M, CH₃ o CN. En algunos aspectos de las realizaciones anteriores, R^{1a} es H y R^{1b} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-(CH₂)-arilo, O-CH(CH₃)-arilo, -O(CH)(C(CH₃)₂)-arilo, -O-CH(CH₂CH₃)-arilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -N(CH₃)-arilo, -N(CH₃)-heteroarilo, -N(heteroarilo)-heteroarilo, -O-(CH₂)-heteroarilo u -O-CH(CH₃)-heteroarilo, en donde arilo es fenilo, heteroarilo es piridilo, pirimidinilo, naftiridinilo, quinolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, pirollopiridinilo, pirazolopiridinilo, indolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridazinilo o pirazolilo, y dicho fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftiridinilo, quinolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, pirollopiridinilo, pirazolopiridinilo, indolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridazinilo, pirazolilo, está sustituido con -G-L-M, CH₃ o CN.

En algunas realizaciones, R^{1a} es metilo y R^{1b} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-(alquileo C₀-C₄)-arilo, o -O-(alquileo C₀-C₄)-heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está sustituido con G-L-M, CH₃, o CN. En algunos aspectos de las realizaciones anteriores, R^{1a} es metilo o H y R^{1b} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-(CH₂)-arilo, -O-CH(CH₃)-arilo, -O-(CH₂)-heteroarilo u -O-CH(CH₃)-heteroarilo, en donde arilo es fenilo o naftilo y heteroarilo es quinolinilo, pirazolilo, isoquinolinilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, o pirazolilo, y dicho fenilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, o pirazolilo está sustituido con -G-L-M, halo (por ejemplo, cloro o flúor), CH₃ o CN.

-G-L-M es:



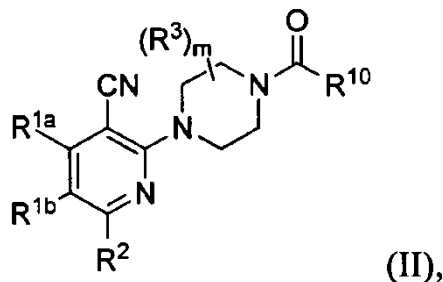
20



- 5 alquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidrógeno, tetrazolilo, morfolino, piperazinilo, pirrolidinona, pirazolilo, bencilo, -(CH₂)₁₋₄-SH, -(CH₂)₁₋₄-NH₂, -NH₂, -(CH₂)₁₋₄-OH, -N(H)C(O)OCH(CH₃)₃, -(CH₂)₁₋₄-OCH₃, -NH-(CH₂)₁₋₄-OH, -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueniilo C₁-C₄), -O-(CH₂)₁₋₄-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₄-C(O)CH₃, -N(CH₃)(CH₃), -NHC(O) (alqueniilo C₂-C₄), -NHC(O)(alquilo C₂-C₄), -(CH₂)₁₋₄-NHSO₂Me, -O-SO₂CF₃, -SO₂NH- (alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alqueniilo C₂-C₄), SO₂-NH₂ o -NHSO₂Me.

En algunas realizaciones, R² se selecciona de isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo y fenilo. En algunas realizaciones, R² es ciclopropilo. En algunas realizaciones, R² es isopropilo.

- 10 En algunas realizaciones, R⁴ es CN; Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)R¹⁰; y el compuesto tiene Fórmula Estructural II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{1a} se selecciona de hidrógeno y metilo;

- 15 R^{1b} se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, -(alquilenilo C₁-C₄)-arilo, -(alquilenilo C₁-C₄)-heteroarilo, -O-(alquilenilo C₀-C₄)-arilo, -O-(alquilenilo C₀-C₄)-heteroarilo, -N(R⁷)-arilo, -N(R⁷)heteroarilo, o -N(R⁸)-heteroarilo, en donde dicho arilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido con -G-L-M, CH₃, CN, alcoxi, halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, o -OCF₃;

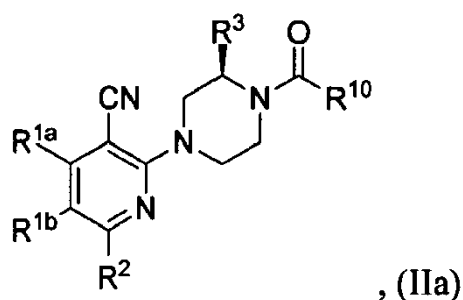
R² se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo y fenilo;

cada R³, si está presente, se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, CF₃, ciclopropilo y fenilo;

- 20 R¹⁰ se selecciona entre -(alquilenilo C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₂), Q, (alquilo C₁-C₅), alquilenilo C₁-C₂-Q, (alqueniilo C₂-C₄), o -(alqueniilo C₁-C₄)-Q; en donde: cualquier unidad estructural alquilenilo presente en R¹⁰ está opcionalmente sustituida con OH; cualquier unidad estructural metilo terminal presente en R¹⁰ se reemplaza opcionalmente con CF₃, OCH₃, -C(O)H, -OP(O)(alcoxi C₁-C₄)₂, u -OP(O)(OH)₂ (o una sal del mismo, como una sal de sodio); Q es ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, furanilo, azetidionilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranonilo o ciclohexilo, en donde cada miembro de Q está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, y (alquilenilo C₁-C₄)-(alcoxi C₁-C₄), y

m es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones, m es 1; y el compuesto tiene la fórmula estructural IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{1a} es hidrógeno o metilo;

5 R^{1b} se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, -(alquileo C₁-C₄)-arilo, -(alquileo C₁-C₄)-heteroarilo, -O-(alquileo C₀-C₄)-arilo, -O-(alquileo C₀-C₄)-heteroarilo, -N(R⁷)-arilo, -N(R⁷)-heteroarilo, o -N(R⁹)-heteroarilo, en donde dicho arilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido con -G-L-M, CH₃, CN, alcoxi, halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, o -OCF₃;

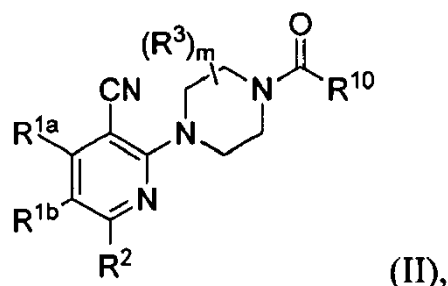
R² se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo y fenilo;

cada R³, si está presente, se selecciona entre metilo, isopropilo y ciclopropilo;

10 R¹⁰ se selecciona entre -(alquileo C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₂), Q, (alquilo C₁-C₅), alquileo C₁-C₂-Q, (alqueno C₂-C₄), o -(alqueno C₁-C₄)-Q; en donde: cualquier unidad estructural alquileo presente en R¹⁰ está opcionalmente sustituida con OH; cualquier unidad estructural metilo terminal presente en R¹⁰ se reemplaza opcionalmente con CF₃, OCH₃, -C(O)H, -OP(O)(alcoxi C₁-C₄)₂, u -OP(O)(OH)₂ (o una sal del mismo), como una sal de sodio); Q es ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, furanilo, azetidionilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranonilo o ciclopentilo, en donde cada miembro de Q está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, y -(alquileo C₁-C₄)-(alcoxi C₁-C₄), y

m es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, R⁴ es CN; Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)R¹⁰; y el compuesto tiene Fórmula Estructural II:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{1a} se selecciona de hidrógeno y metilo;

R^{1b} se selecciona entre isopropilo, -N(CH₃)-(CH₂)₂-NH-CH₃, arilo, heteroarilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo, -O-CH₂-arilo y -O-CH₂-heteroarilo; en donde cualquier porción arilo o heteroarilo de R^{1b} está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃ y -OCF₃;

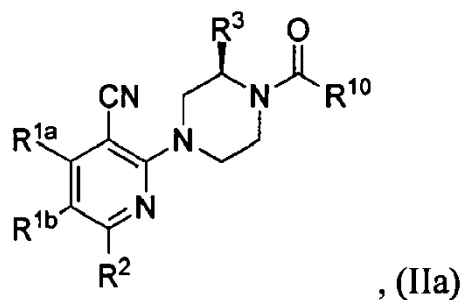
25 R² se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo y fenilo;

cada R³, si está presente, se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y fenilo;

R¹⁰ se selecciona entre heteroarilo, arilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo y -(CH₂)₂-O-CH₃, en donde cualquier porción de arilo o heteroarilo de R₁₀ está opcionalmente sustituida con metilo; y

m es 0, 1 o 2.

30 En ciertas realizaciones, m es 1; y el compuesto tiene la fórmula estructural IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{1a} se selecciona de hidrógeno y metilo;

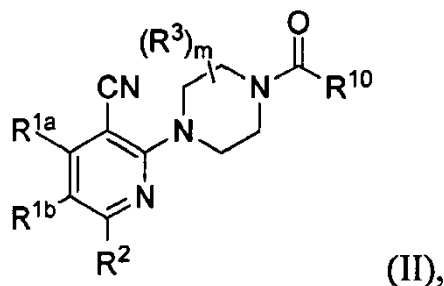
5 R^{1b} se selecciona de arilo y heteroarilo; en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi, flúor, cloro, metilo, -CF₃, -OCF₃;

R² se selecciona de isopropilo y ciclopropilo;

R³ se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo; y

R¹⁰ se selecciona de -(CH₂)₂-O-CH₃, furan-3-ilo, 2-metilfuran-3-ilo y tien-2-ilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es CN; Y es -N(R⁵)-; R⁵ es -C(O)R¹⁰; y el compuesto tiene Fórmula Estructural II:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{1a} es H;

R^{1b} es arilo, heteroarilo, -O-(alquileo C₁-C₄)-arilo, u -O-(alquileo C₁-C₄)-heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está sustituido con -G-L-M, CH₃ o CN;

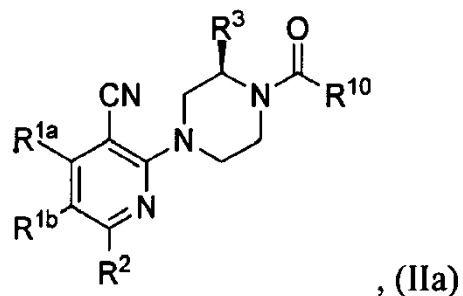
15 R² se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo y fenilo;

cada R³, si está presente, se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y fenilo;

R¹⁰ se selecciona entre heteroarilo, arilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo y -(CH₂)₂-O-CH₃, en donde cualquier porción de arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituida con metilo; y

m es 0, 1 o 2.

20 En ciertas realizaciones, m es 1; y el compuesto tiene la fórmula estructural IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{1a} es H;

R^{1b} es arilo, heteroarilo, -O-(CH₂)-arilo, -O-CH(CH₃)-arilo, -O-(CH₂)-heteroarilo u -O-CH(CH₃)-heteroarilo, en donde arilo es fenilo y heteroarilo es piridilo, pirimidinilo, indolilo o pirazolilo, y dicho fenilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo o pirazolilo está sustituido con -G-L-M, CH₃ o CN;

5 R² se selecciona de isopropilo y ciclopropilo;

R³ se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo; y

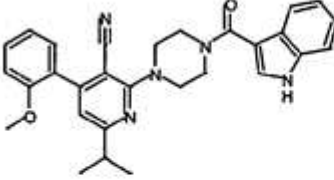
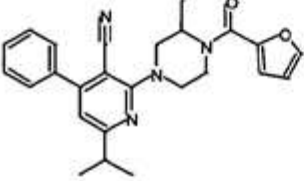
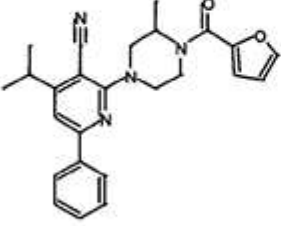
R¹⁰ se selecciona de -(CH₂)₂-O-CH₃, furan-3-ilo, 2-metilfuran-3-ilo y tien-2-ilo.

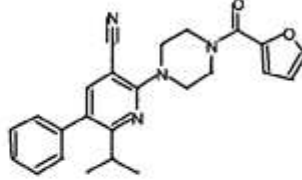
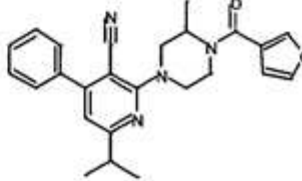
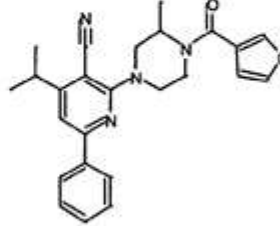
En otra realización, el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 1, a continuación. Aquellos compuestos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones 1, 15, 16, 18 y 19 son ejemplos de referencia.

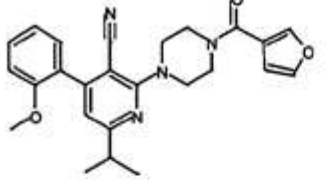
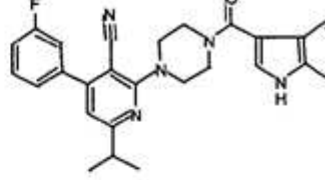
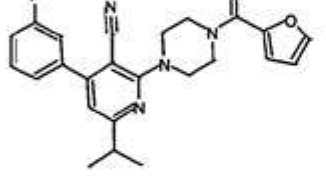
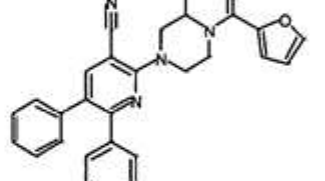
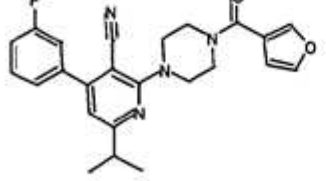
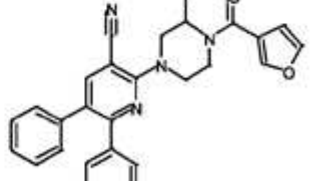
10

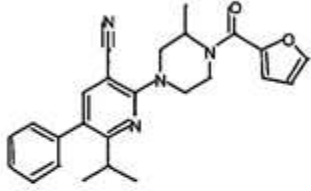
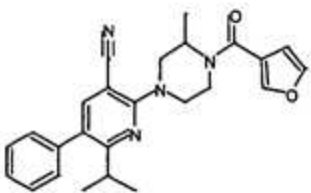
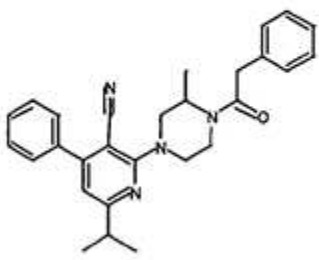
■ Tabla 1. Compuestos de Ejemplo de Fórmula I.

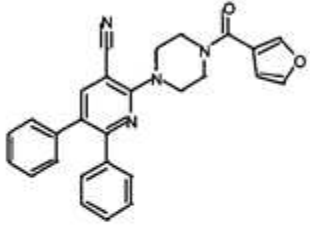
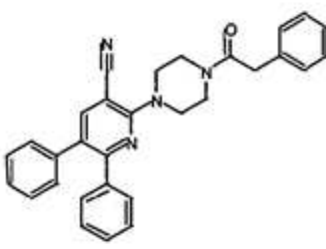
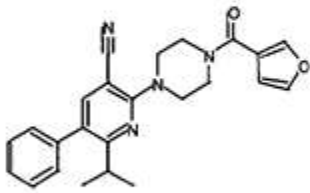
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
100		103	
101		104	
102		105	

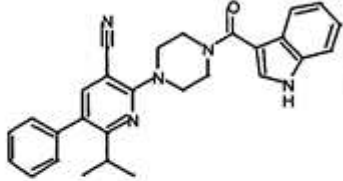
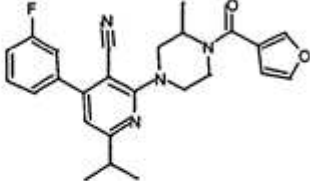
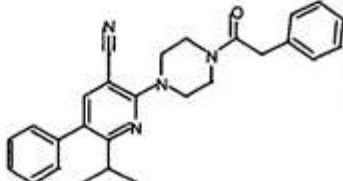
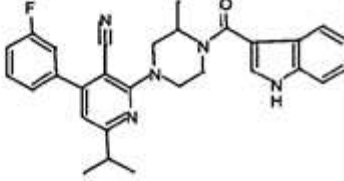
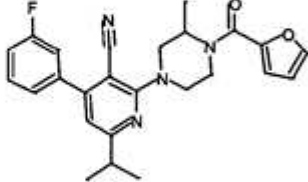
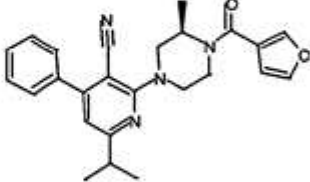
Comp. No.	Estructura
106	
107	
108	

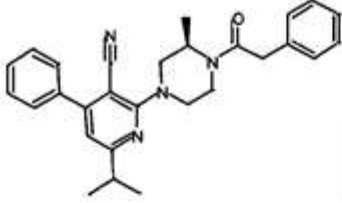
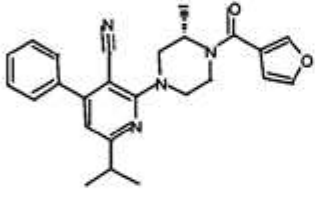
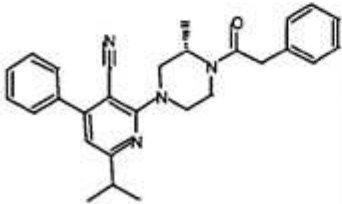
Comp. No.	Estructura
109	
110	
111	

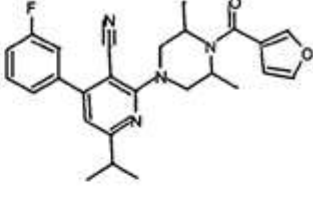
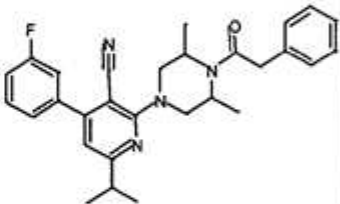
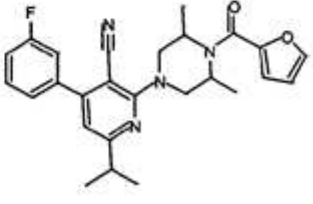
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
113		116	
114		117	
115		118	

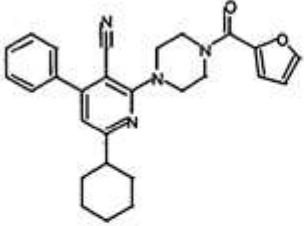
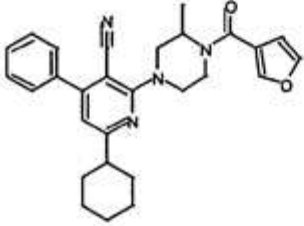
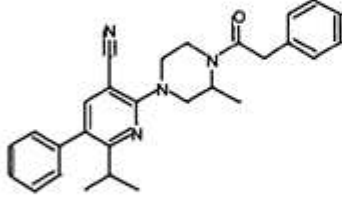
Comp. No.	Estructura
119	
120	
121	

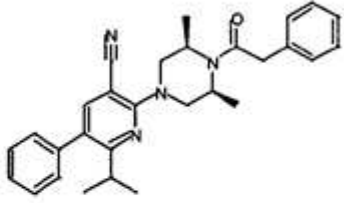
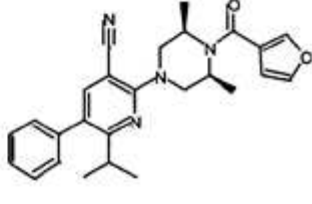
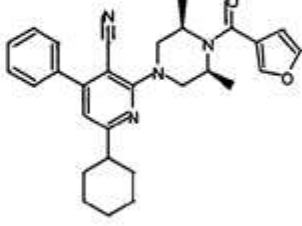
Comp. No.	Estructura
122	
123	
124	

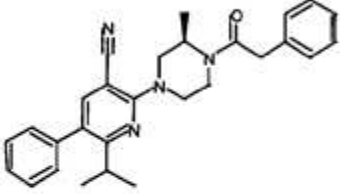
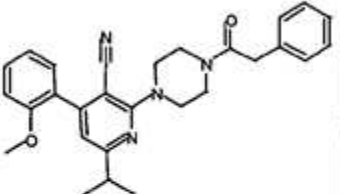
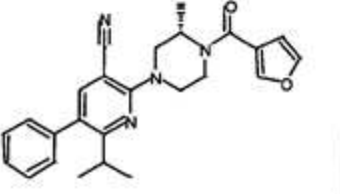
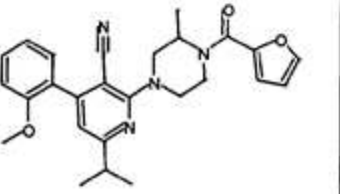
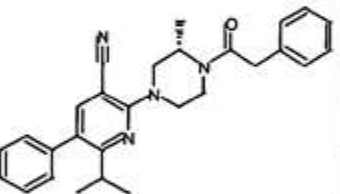
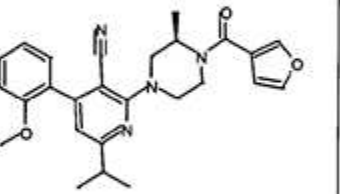
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
125		128	
126		129	
127		130	

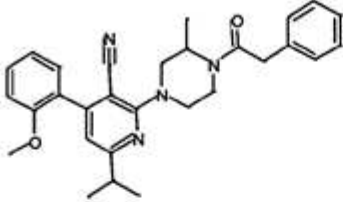
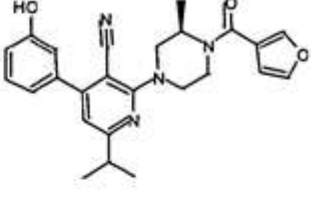
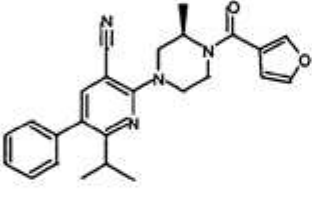
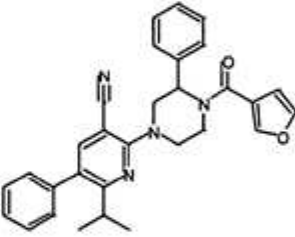
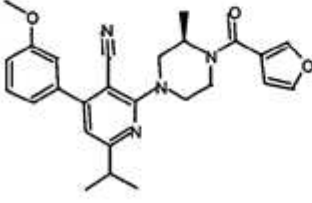
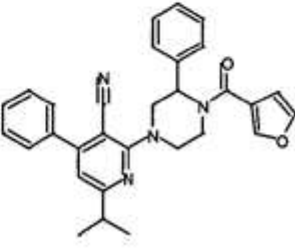
Comp. No.	Estructura
131	
132	
133	

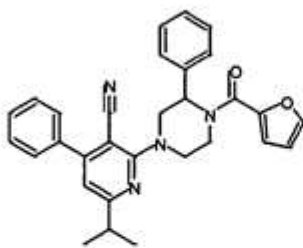
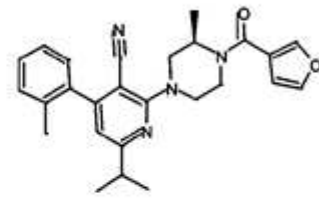
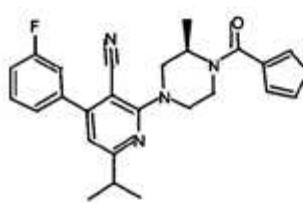
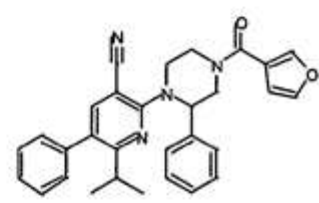
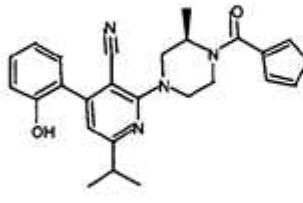
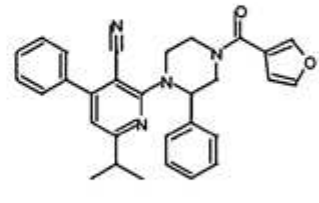
Comp. No.	Estructura
134	
135	
136	

Comp. No.	Estructura
137	
138	
139	

Comp. No.	Estructura
140	
141	
142	

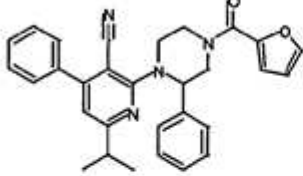
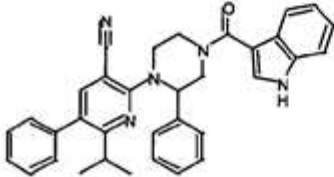
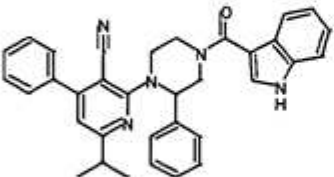
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
143		146	
144		147	
145		148	

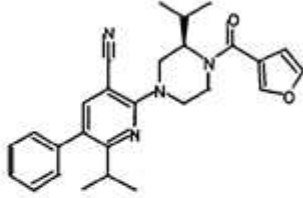
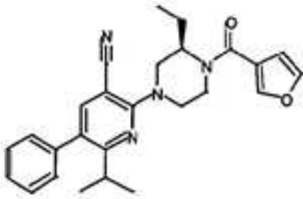
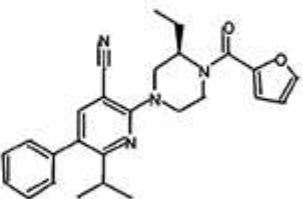
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
149		152	
150		153	
151		154	

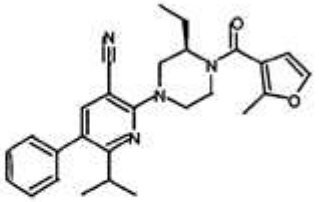
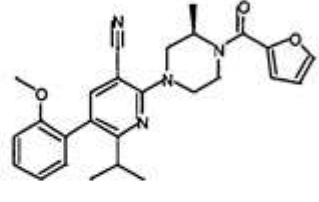
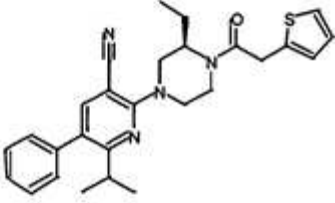
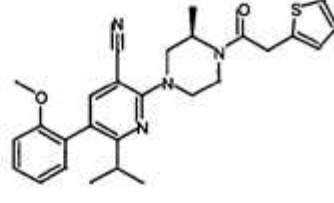
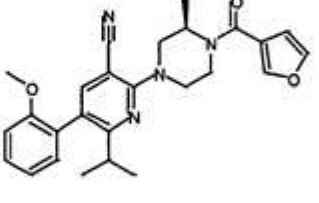
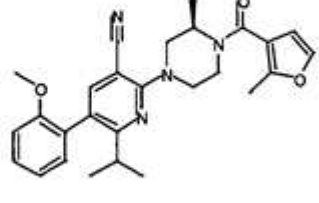
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
155		158	
156		159	
157		160	

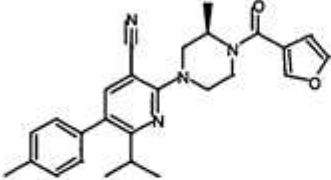
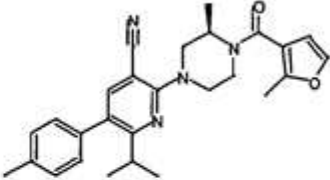
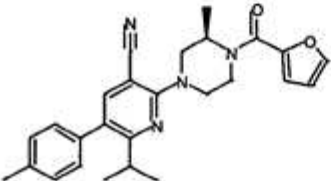
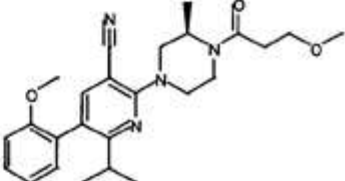
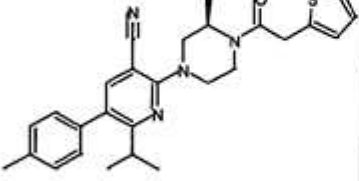
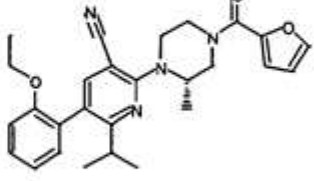
Comp. No.	Estructura
161	
162	
163	

Comp. No.	Estructura
164	
165	
166	

Comp. No.	Estructura
167	
168	
169	

Comp. No.	Estructura
170	
171	
172	

Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
173		176	
174		177	
175		178	

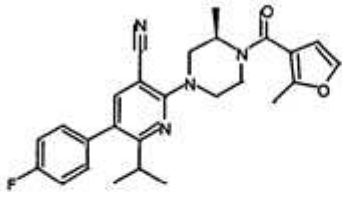
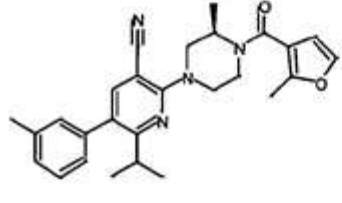
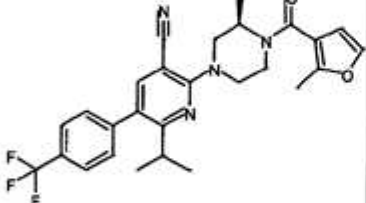
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
179		182	
180		183	
181		184	

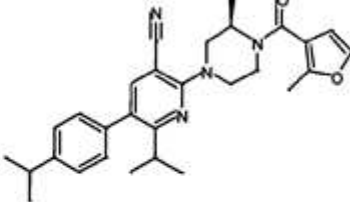
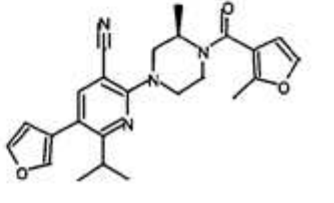
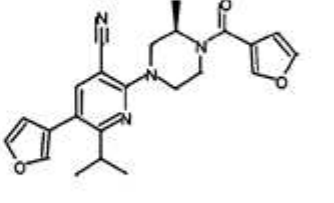
Comp. No.	Estructura
185	
187	
188	

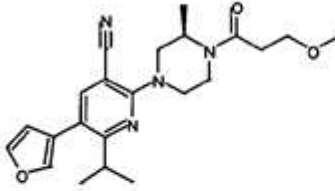
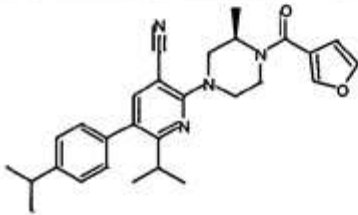
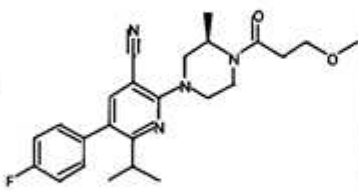
Comp. No.	Estructura
189	
190	
191	

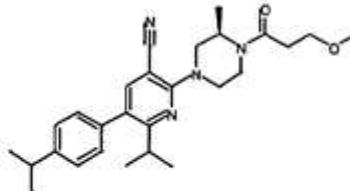
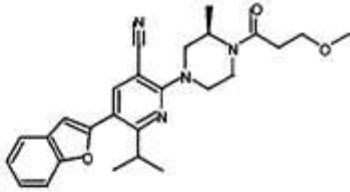
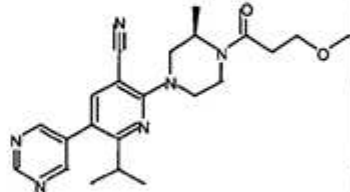
Comp. No.	Estructura
192	
193	
195	

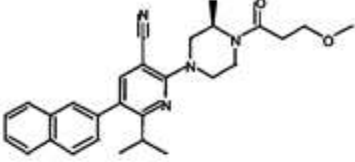
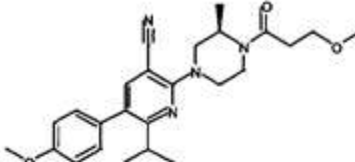
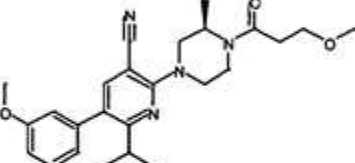
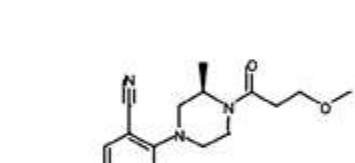
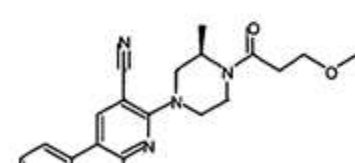
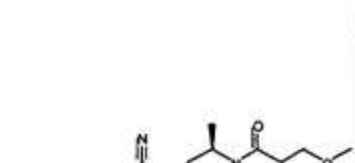
Comp. No.	Estructura
196	
197	
198	

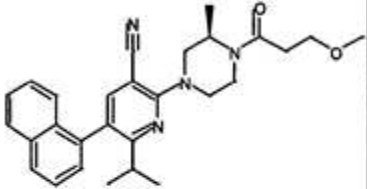
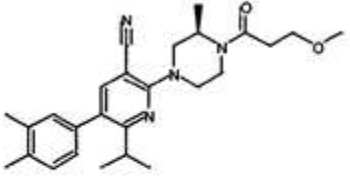
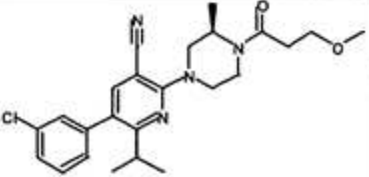
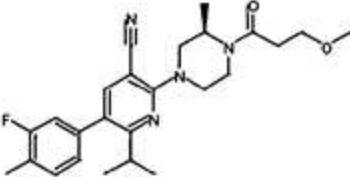
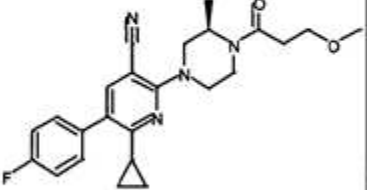
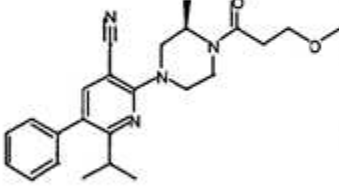
Comp. No.	Estructura
199	
200	
201	

Comp. No.	Estructura
202	
203	
204	

Comp. No.	Estructura
205	
206	
207	

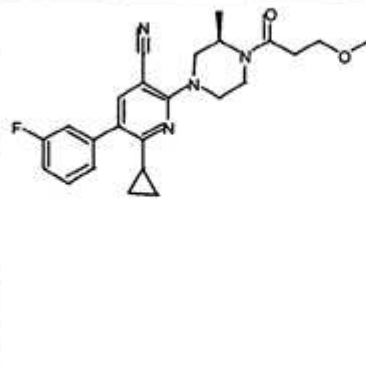
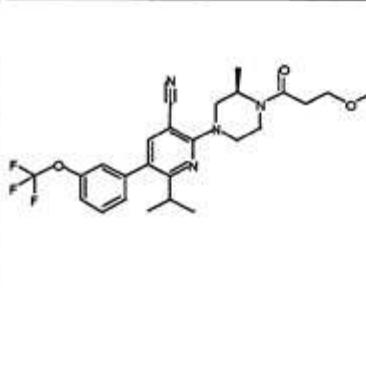
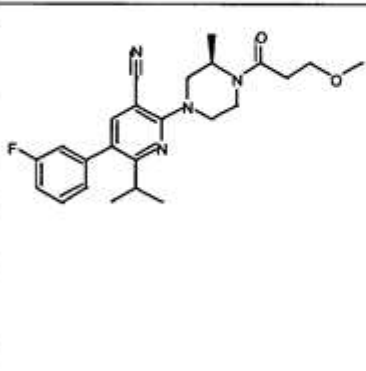
Comp. No.	Estructura
208	
209	
210	

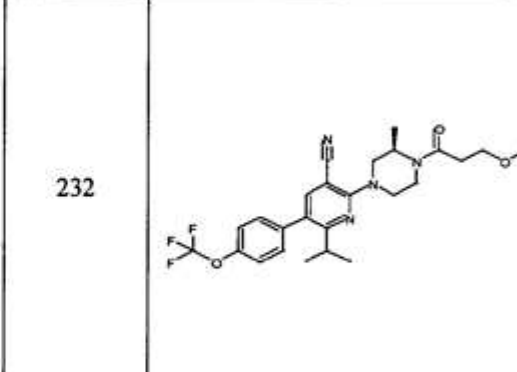
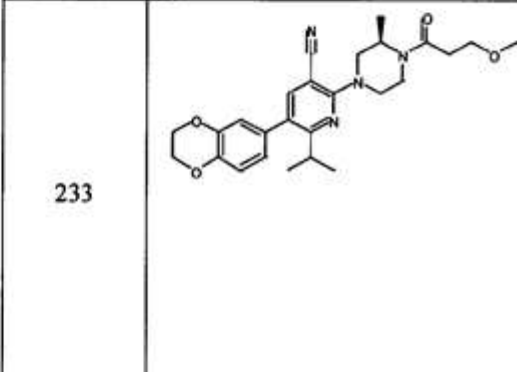
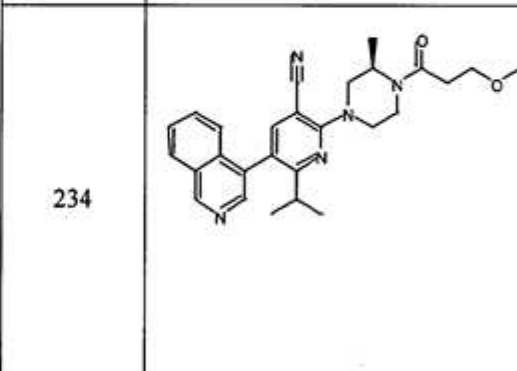
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
211		214	
212		215	
213		216	

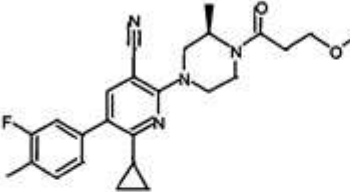
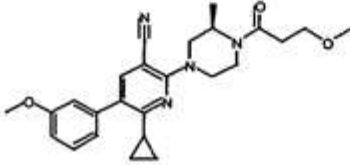
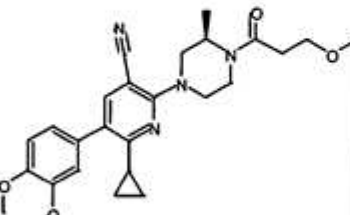
Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
217		220	
218		221	
219		222	

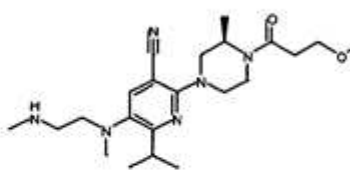
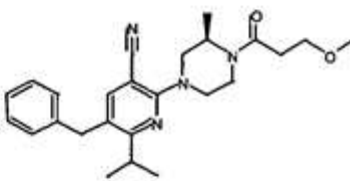
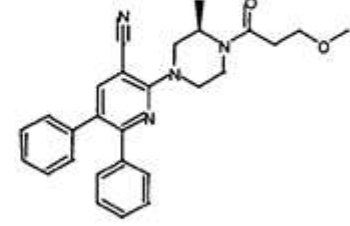
Comp. No.	Estructura
223	
224	
225	

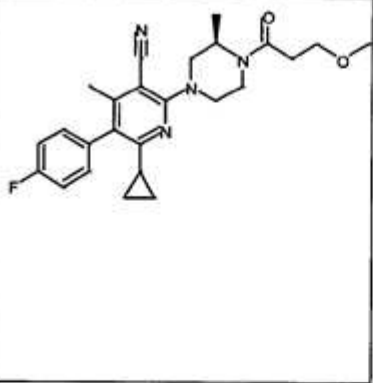
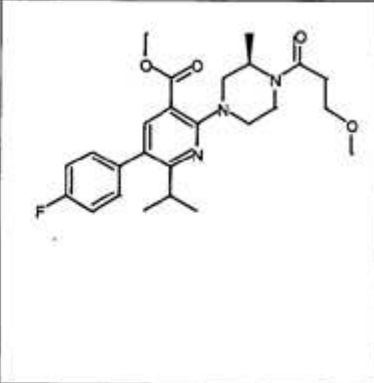
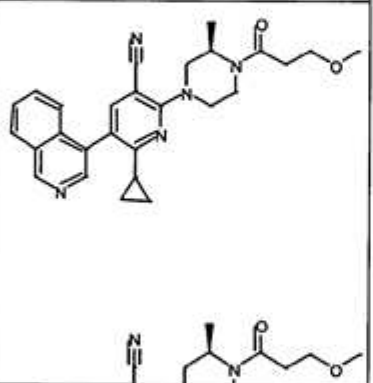
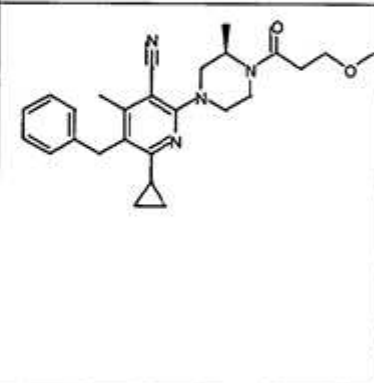
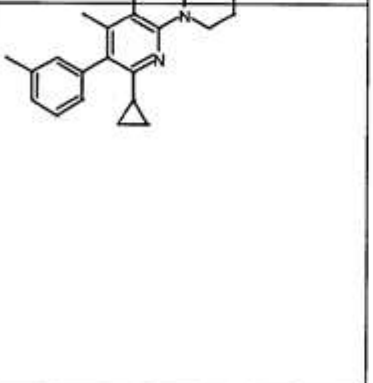
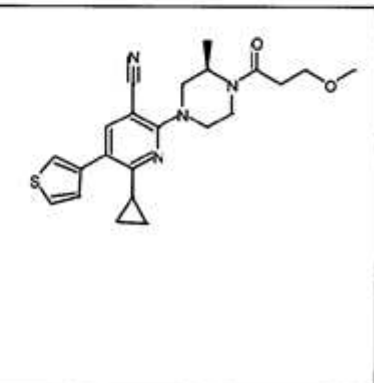
Comp. No.	Estructura
226	
227	
228	

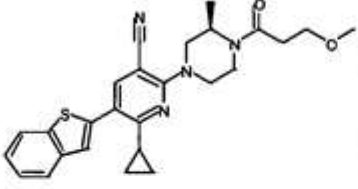
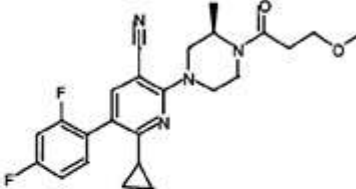
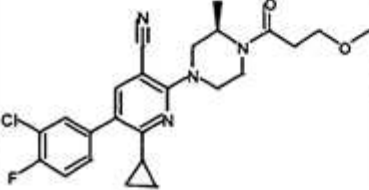
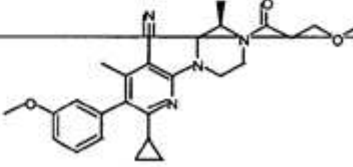
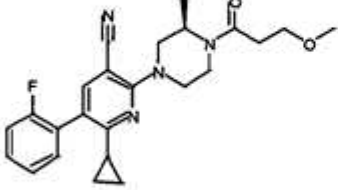
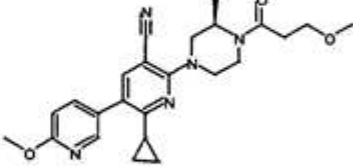
Comp. No.	Estructura
229	
230	
231	

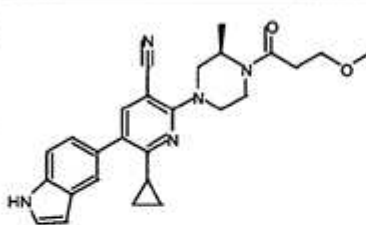
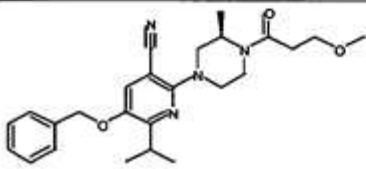
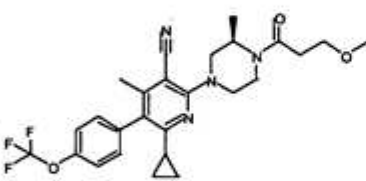
Comp. No.	Estructura
232	
233	
234	

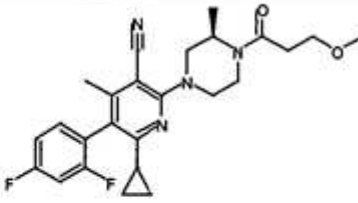
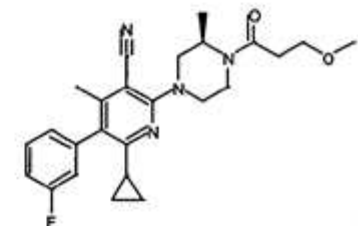
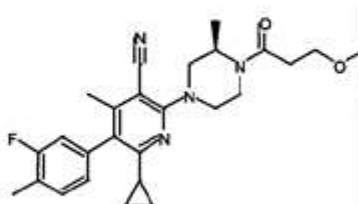
Comp. No.	Estructura
235	
236	
237	

Comp. No.	Estructura
238	
239	
240	

Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
241		244	
242		245	
243		246	

Comp. No.	Estructura	Comp. No.	Estructura
247		250	
248		251	
249		252	

Comp. No.	Estructura
253	
254	
255	

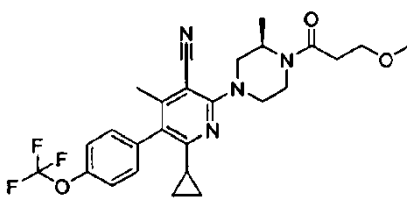
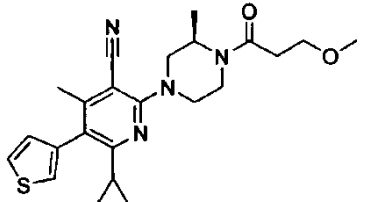
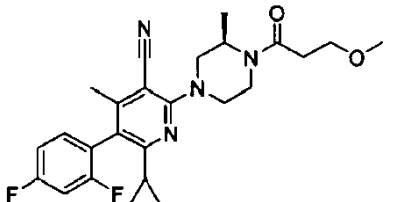
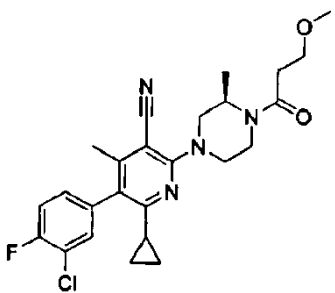
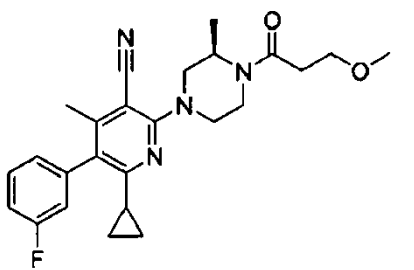
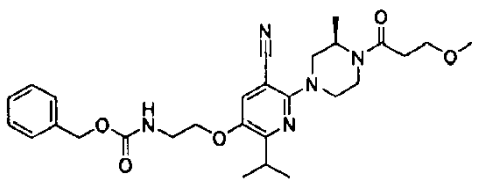
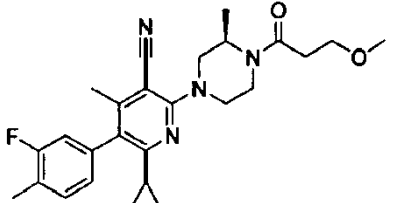
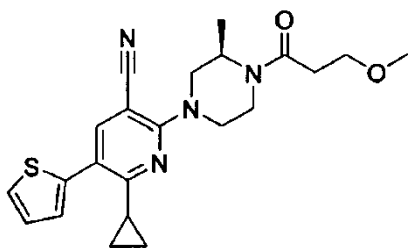
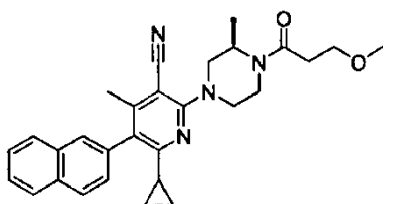
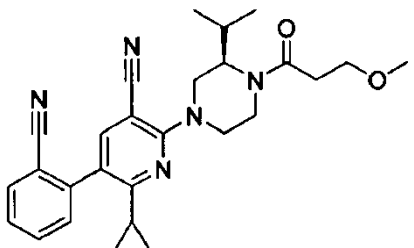
Comp. No.	Estructura
256	
257	
258	

Comp. No.	Estructura
259	
260	
261	

Comp. No.	Estructura
262	
59	
60	
61	

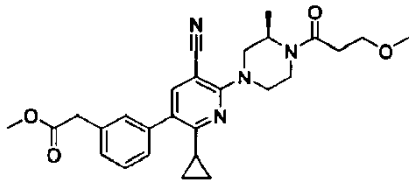
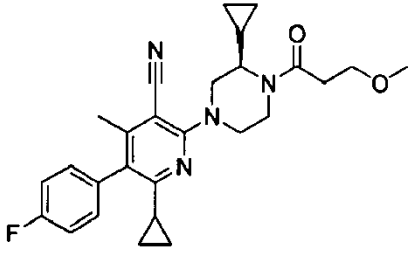
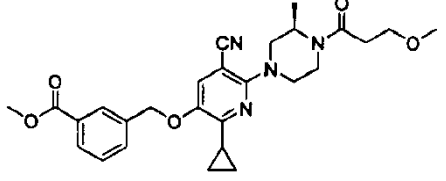
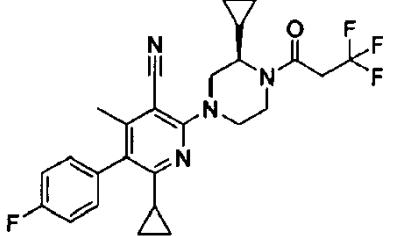
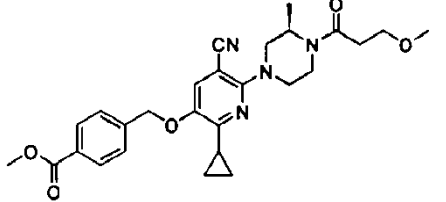
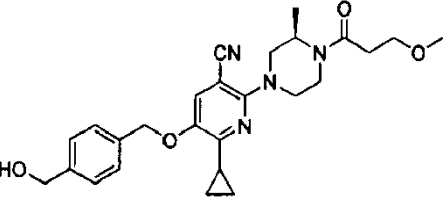
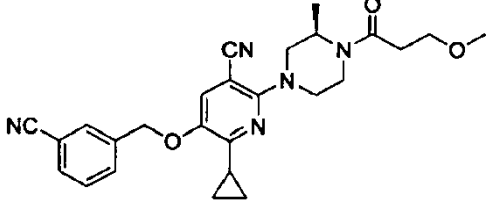
En otra realización, el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 5, a continuación. Aquellos compuestos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones 1, 15, 16, 18 y 19 son ejemplos de referencia.

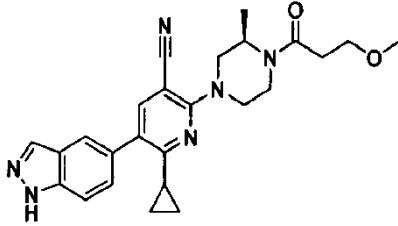
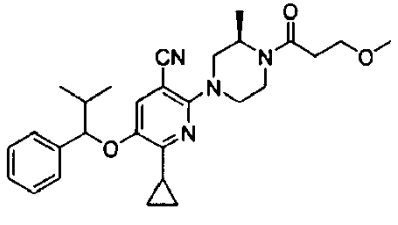
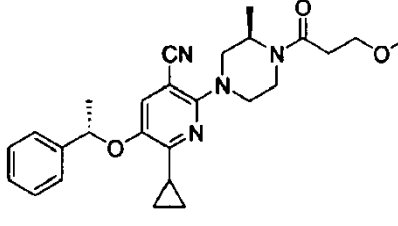
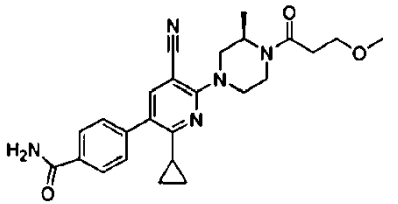
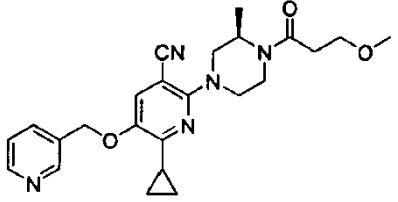
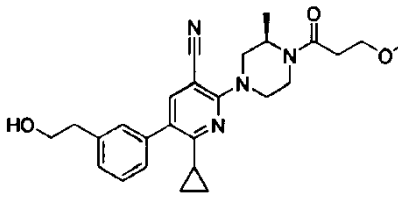
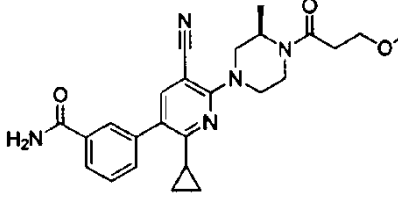
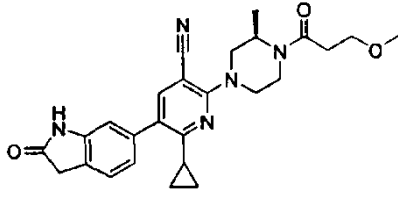
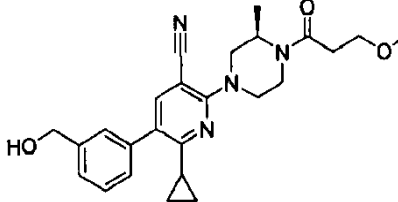
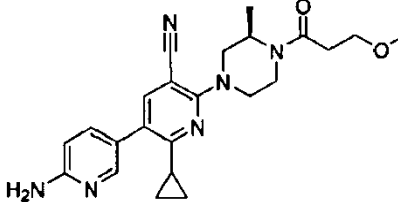
5 Tabla 5. Compuestos de ejemplo de fórmula I.

C #	Estructura	C #	Estructura
263		270	
264		271	
265		272	
266		273	
267		274	

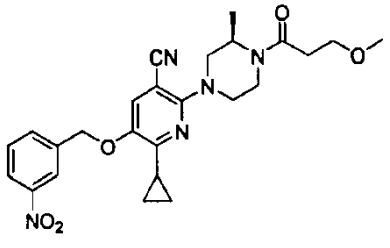
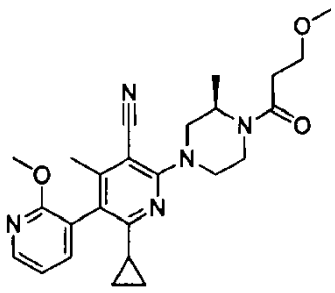
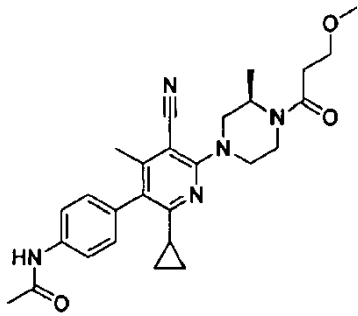
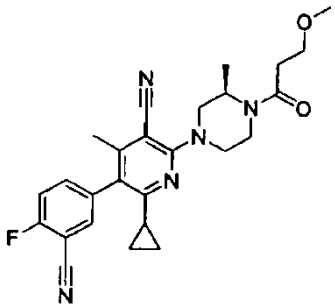
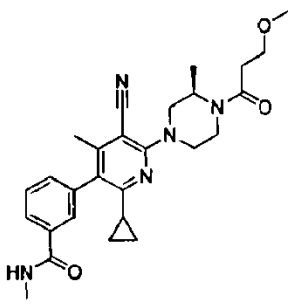
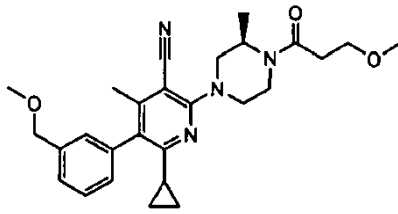
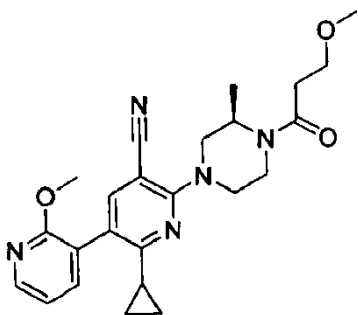
C #	Estructura	C #	Estructura
268		275	
269			
276		277	
278		284	
279		285	

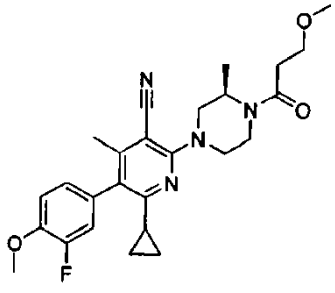
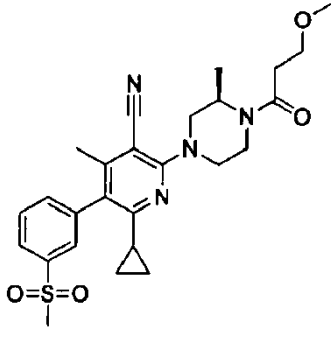
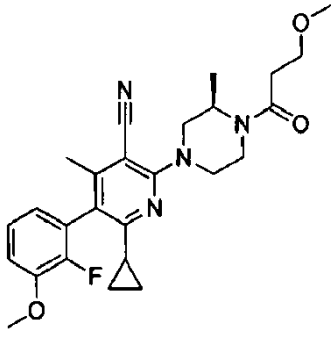
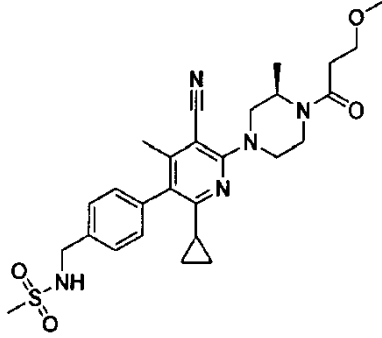
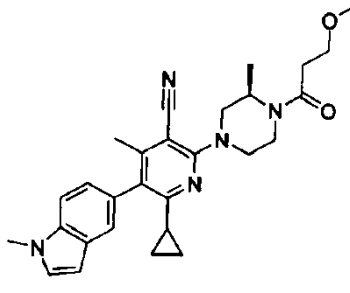
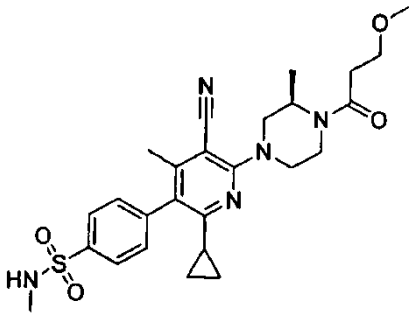
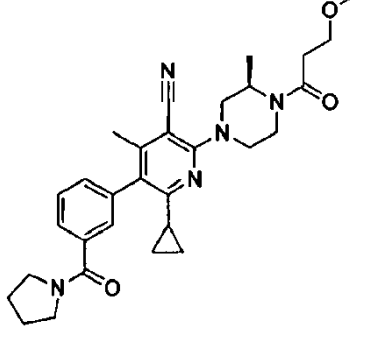
C #	Estructura	C #	Estructura
280		286	
281		287	
282		288	
283		289	
290		298	

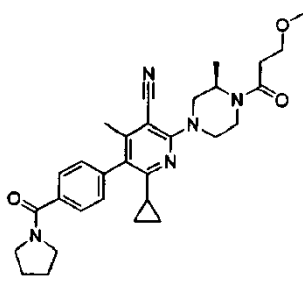
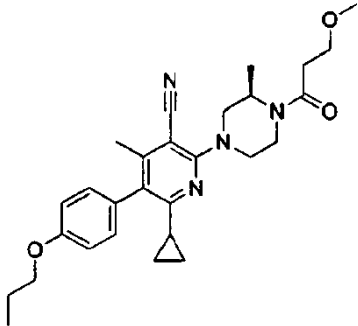
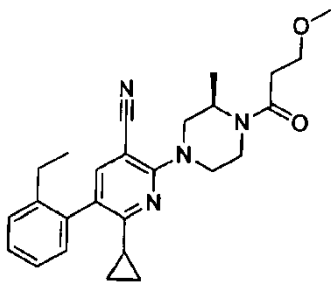
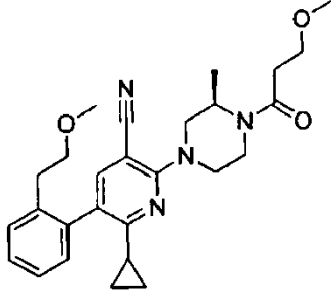
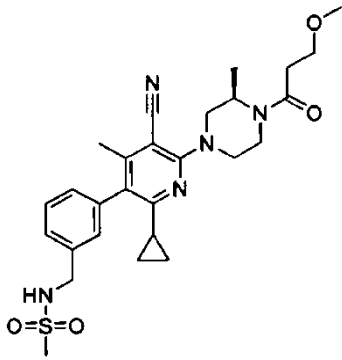
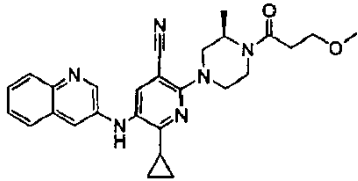
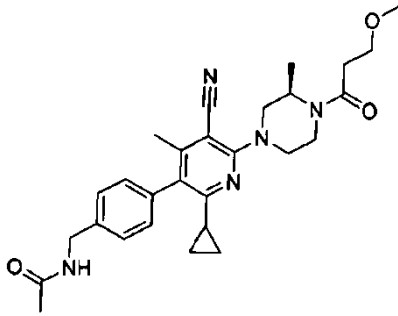
C #	Estructura	C #	Estructura
291		299	
292		300	
293		301	
294		302	

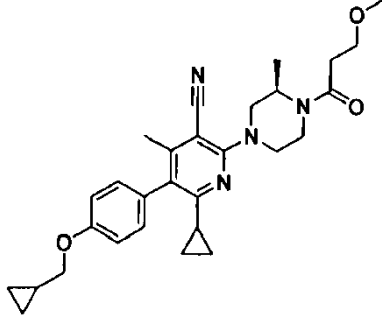
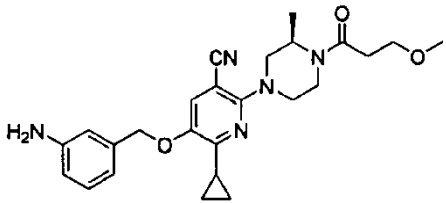
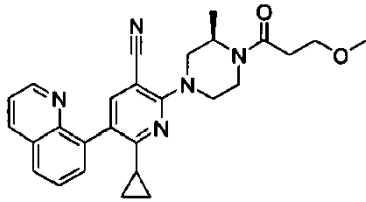
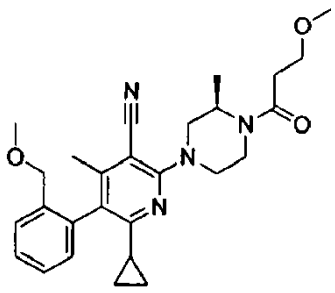
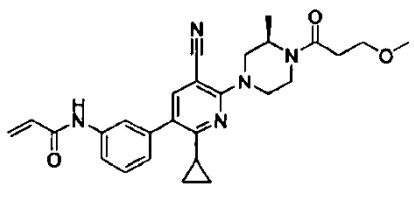
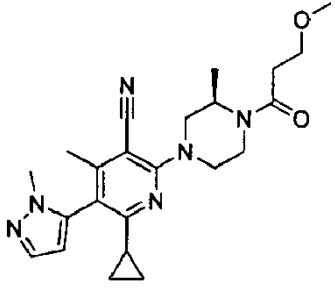
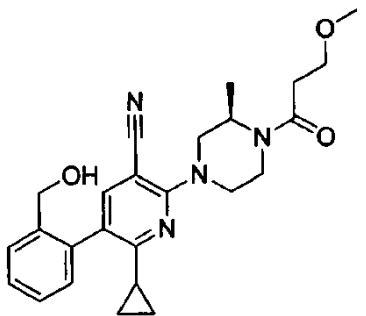
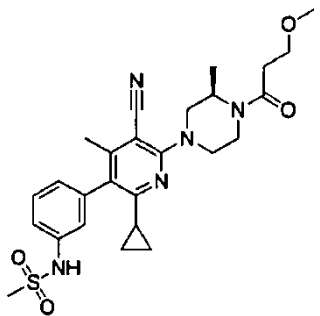
C #	Estructura	C #	Estructura
295		303	 
296		304	
297			
305		313	
306		314	

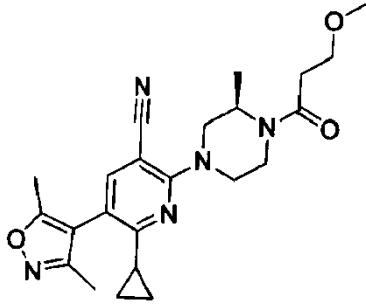
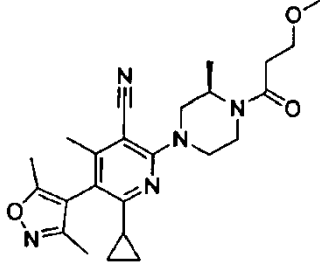
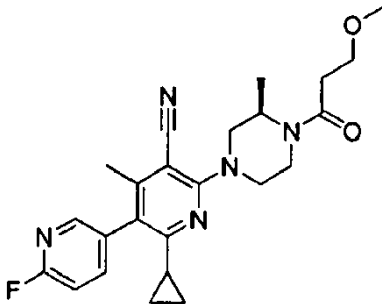
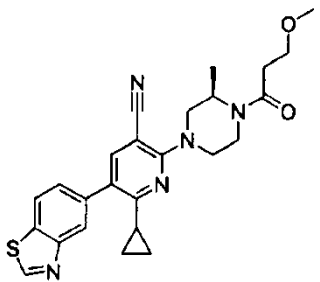
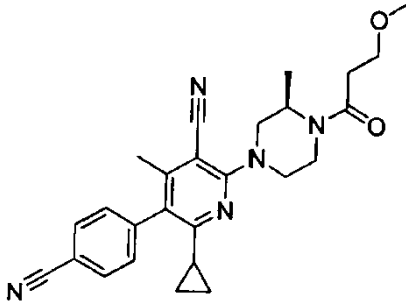
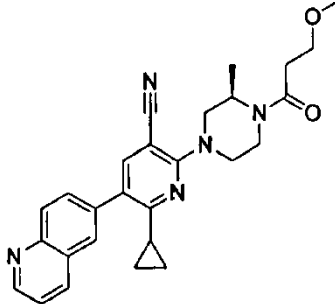
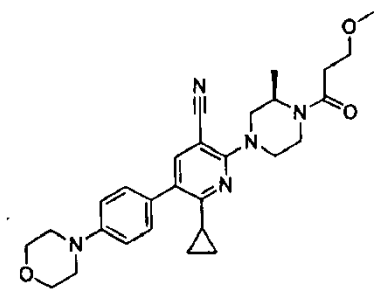
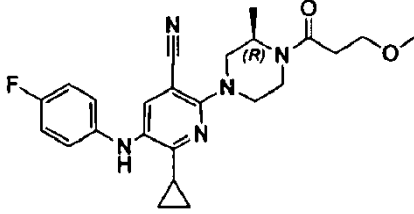
C #	Estructura	C #	Estructura
307		315	
308		316	
309		317	
310		318	
311		319	

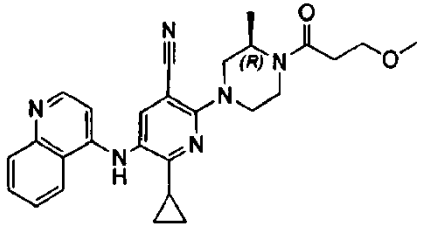
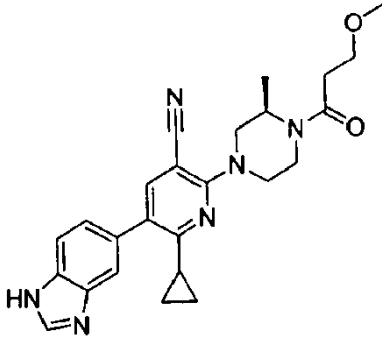
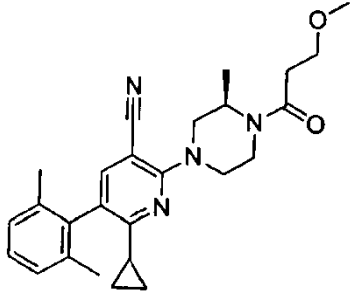
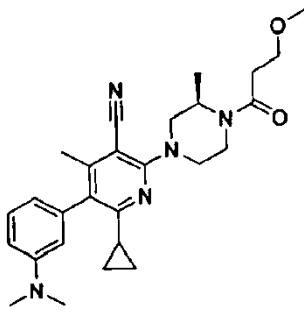
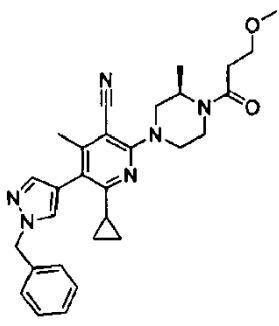
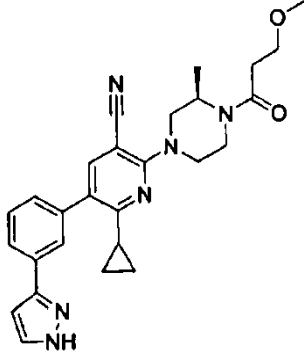
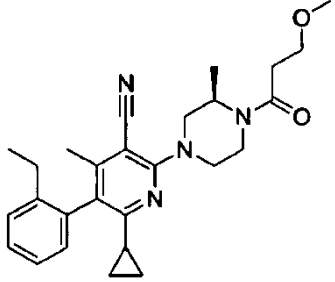
C #	Estructura	C #	Estructura
312			
320		326	
321		327	
322		328	

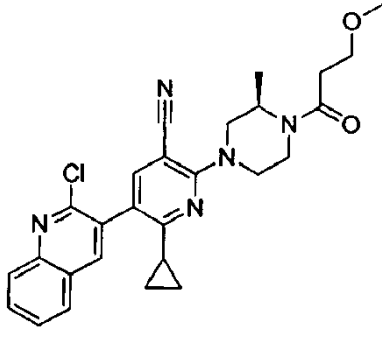
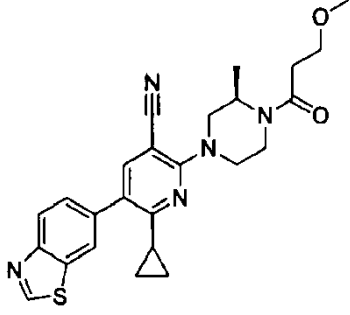
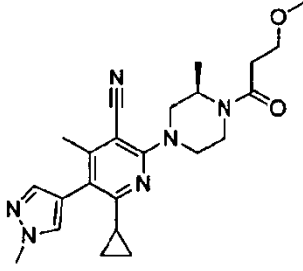
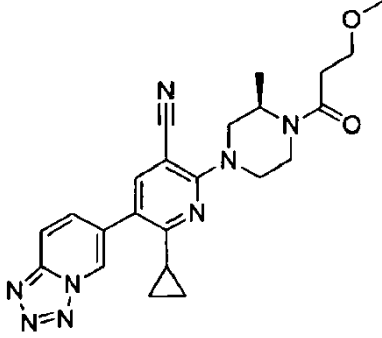
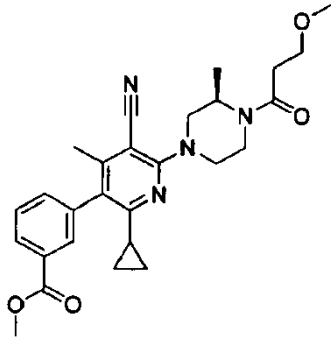
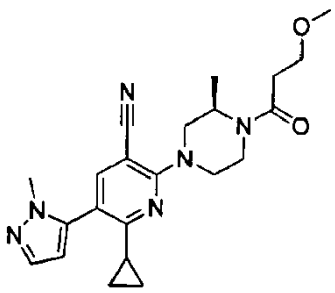
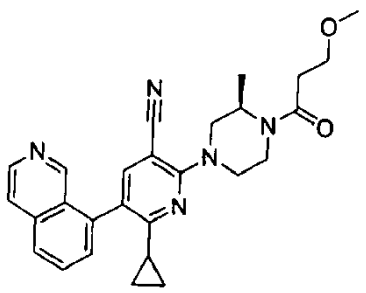
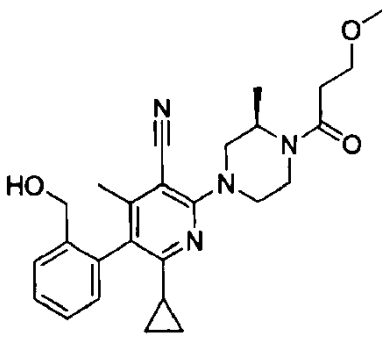
C #	Estructura	C #	Estructura
323		329	
324		330	
325			
331		332	

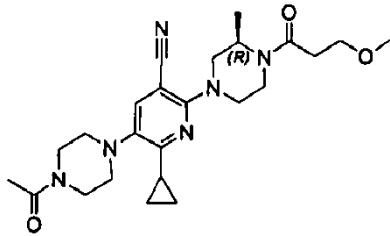
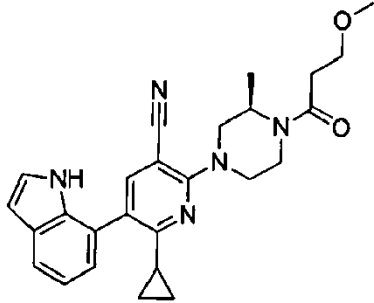
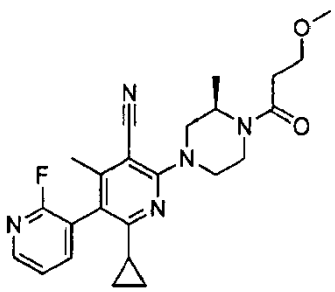
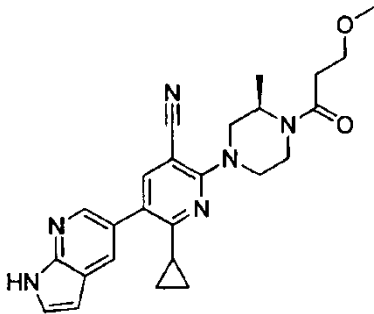
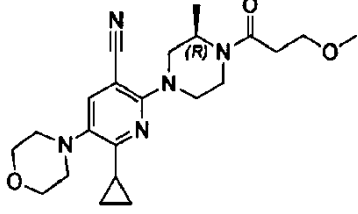
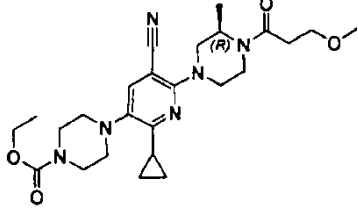
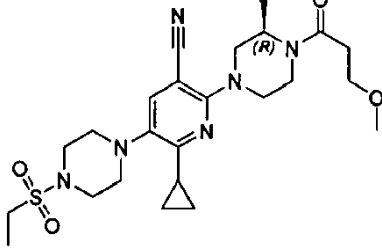
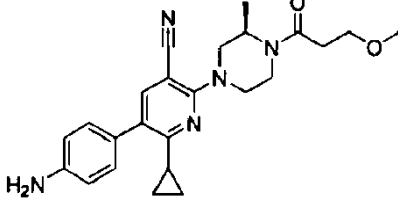
C #	Estructura	C #	Estructura
333		337	
334		338	
335		339	
336		340	

C #	Estructura	C #	Estructura
		341	
342		348	
343		349	
344		350	

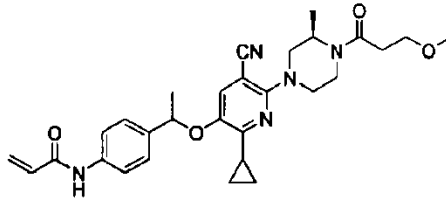
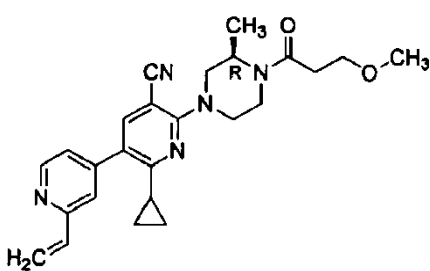
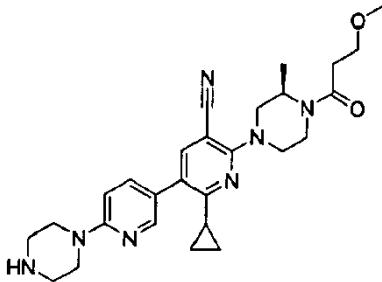
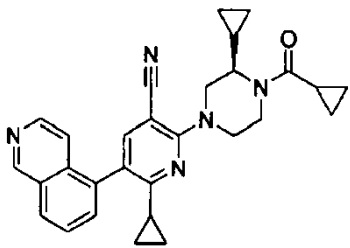
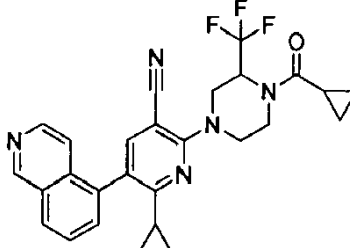
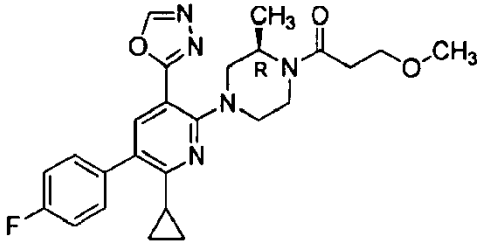
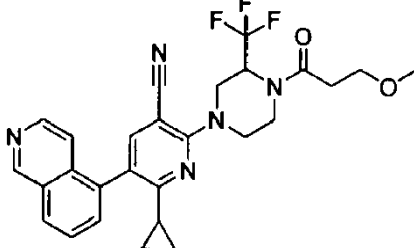
C #	Estructura	C #	Estructura
345		351	
346		352	
347		353	
354		355	

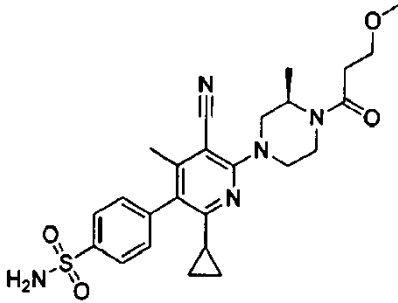
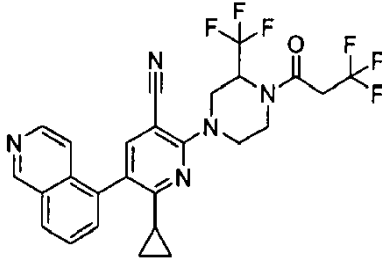
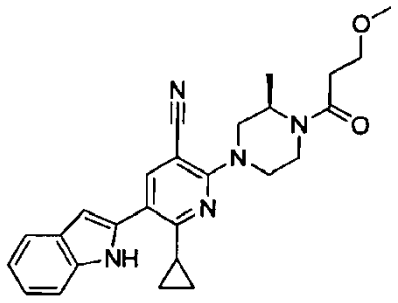
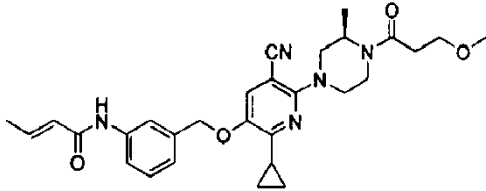
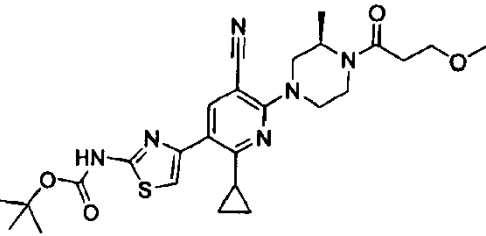
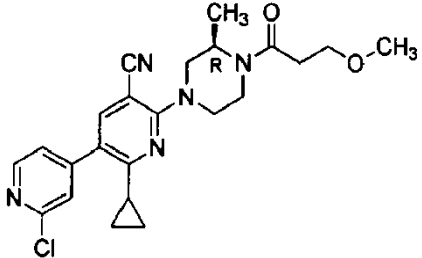
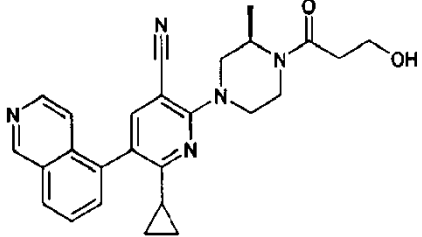
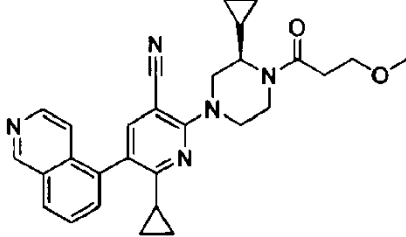
C #	Estructura	C #	Estructura
356		361	
357		362	
358		363	
359		364	

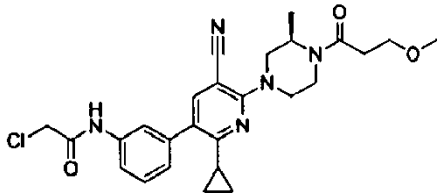
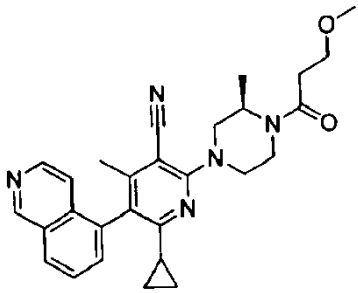
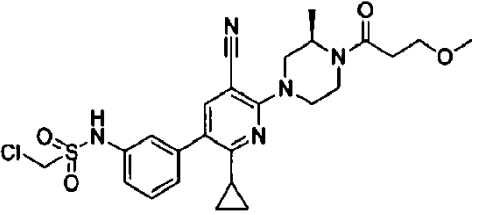
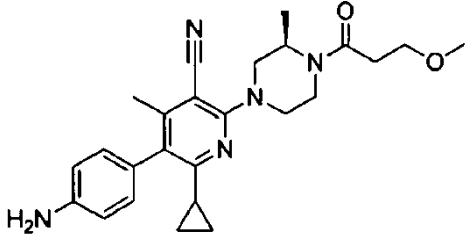
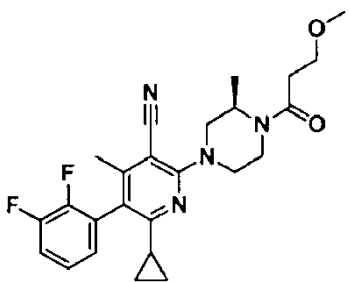
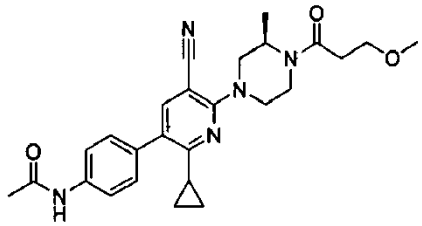
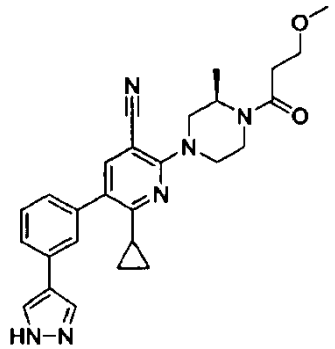
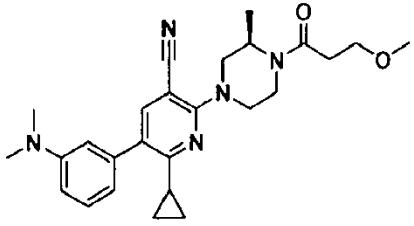
C #	Estructura	C #	Estructura
360			
365		370	
366		371	
367		372	

C #	Estructura	C #	Estructura
368		373	
369		374	
375		376	
377		383	

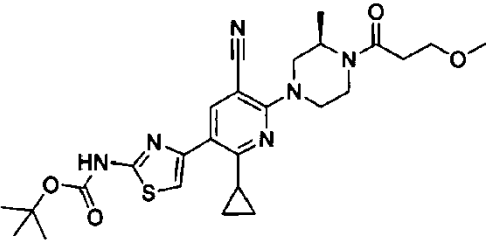
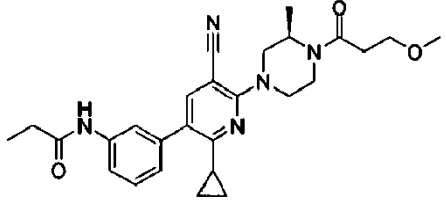
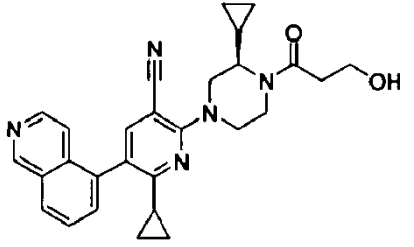
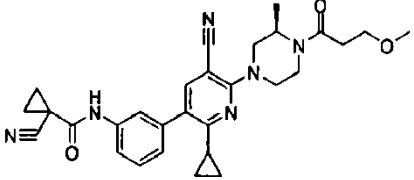
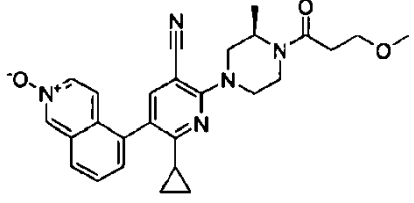
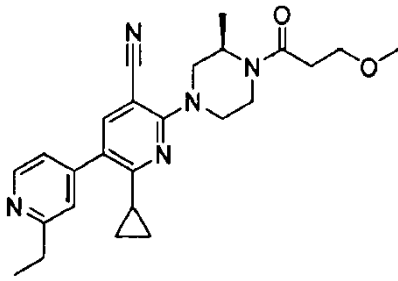
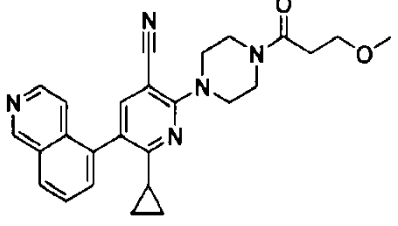
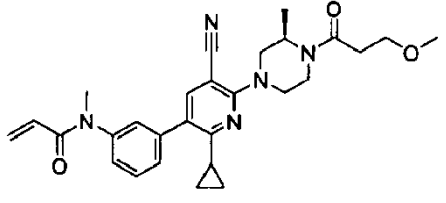
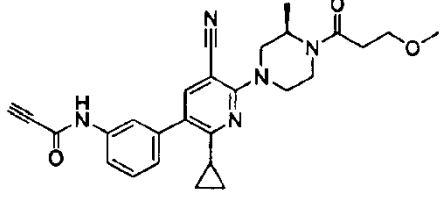
C #	Estructura	C #	Estructura
378		384	
379		385	
380		386	
381		387	
382		388	

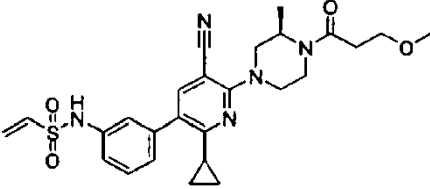
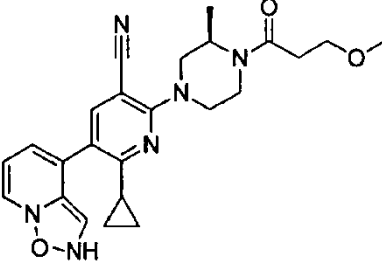
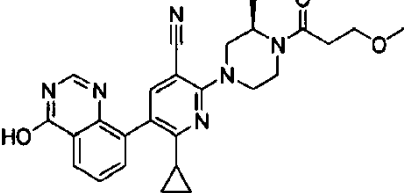
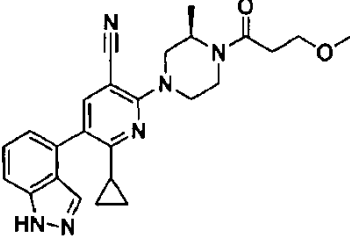
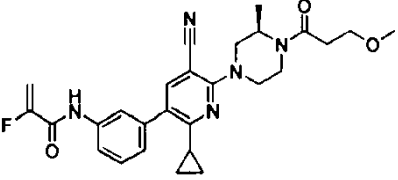
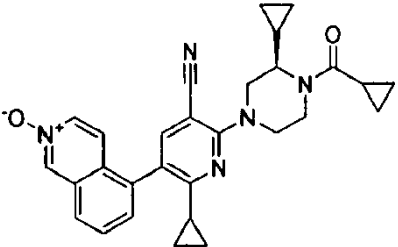
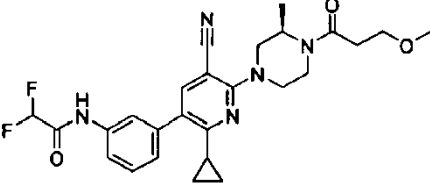
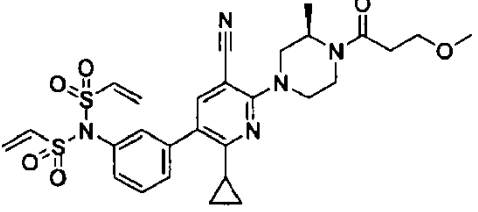
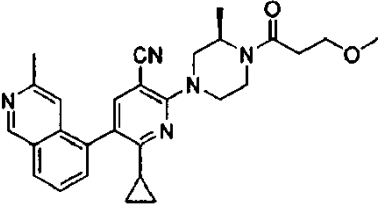
C #	Estructura	C #	Estructura
		389	
390		396	
391		397	
392		398	

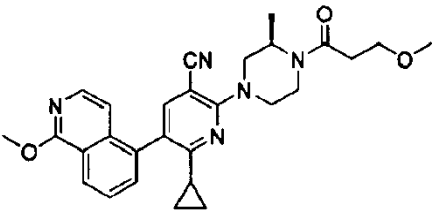
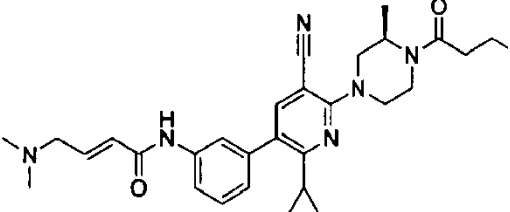
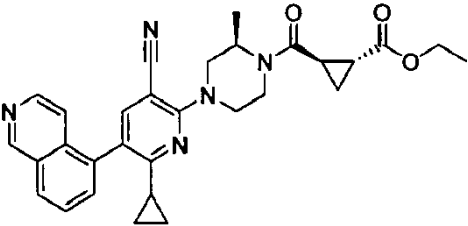
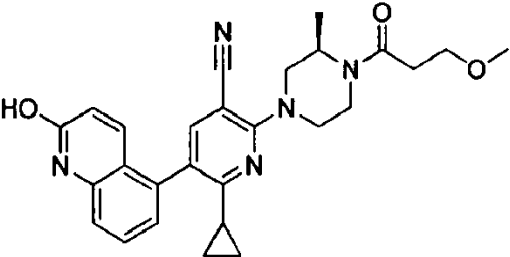
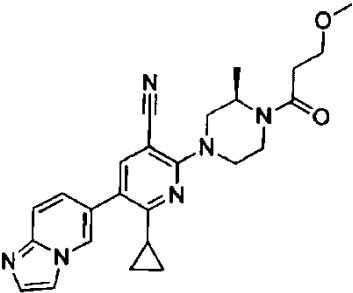
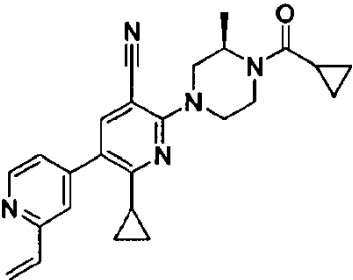
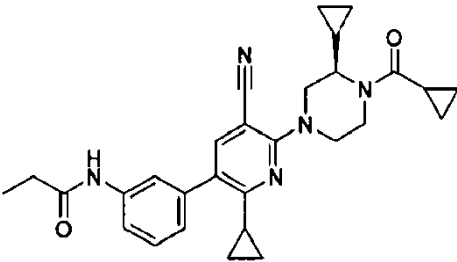
C #	Estructura	C #	Estructura
393		399	
394		400	
395		401	
402		409	

C #	Estructura	C #	Estructura
403		410	
404		411	
405		412	
406		413	

C #	Estructura	C #	Estructura
407		414	
408		415	
416		422	
417		423	

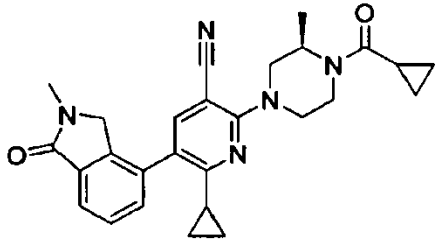
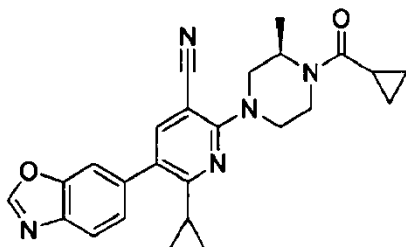
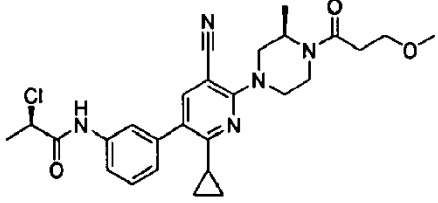
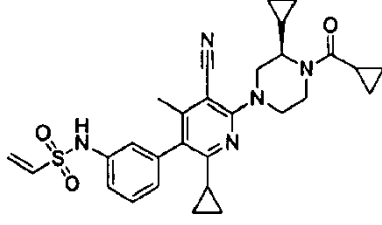
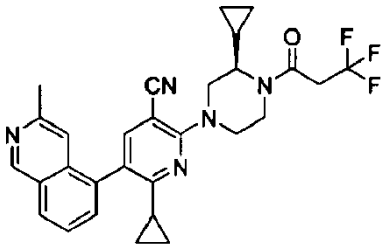
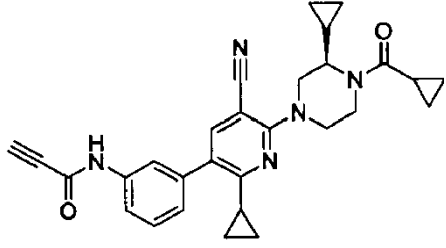
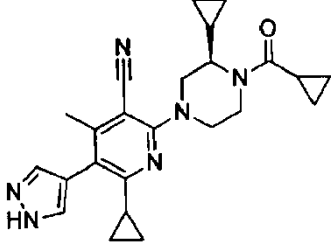
C #	Estructura	C #	Estructura
418		424	
419		425	
420		426	
421		427	
		428	

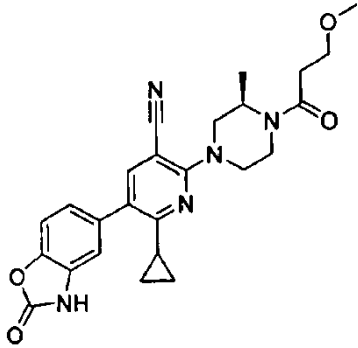
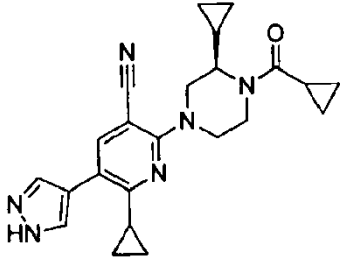
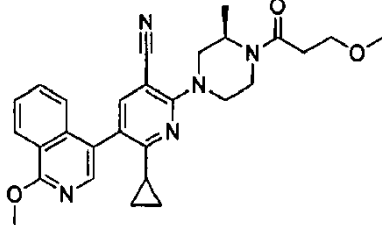
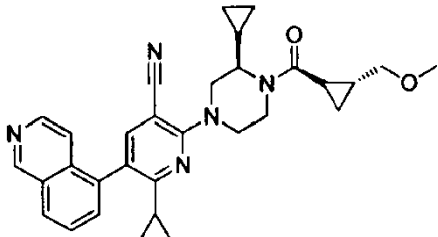
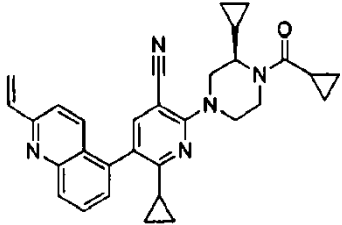
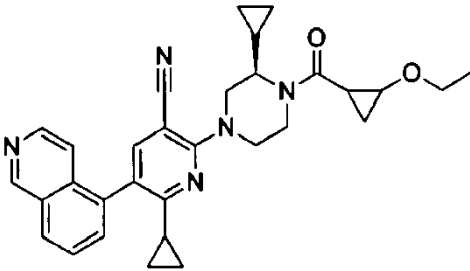
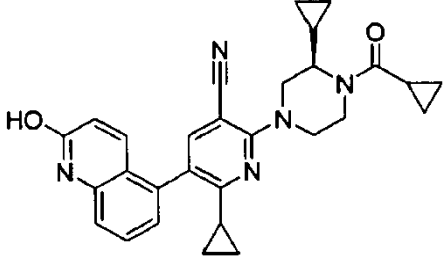
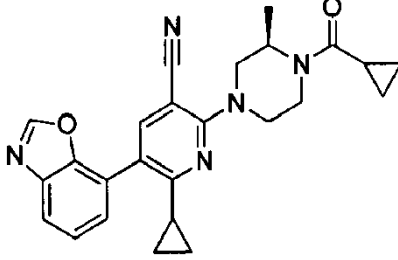
C #	Estructura	C #	Estructura
429		437	
430		438	
431		439	
432		440	
433			

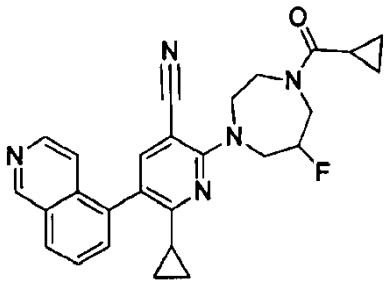
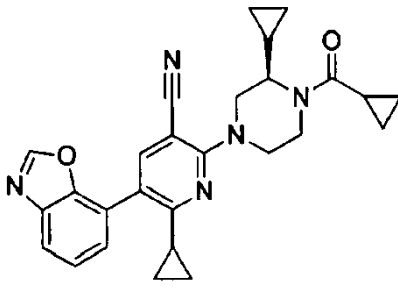
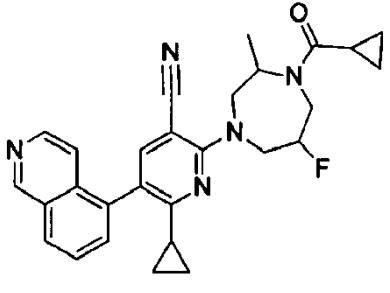
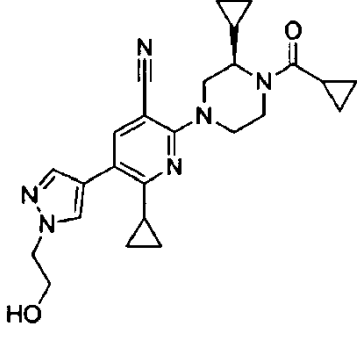
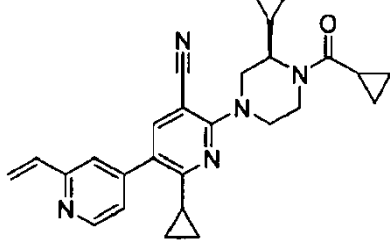
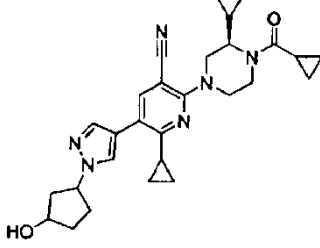
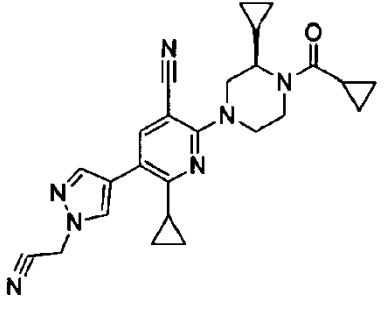
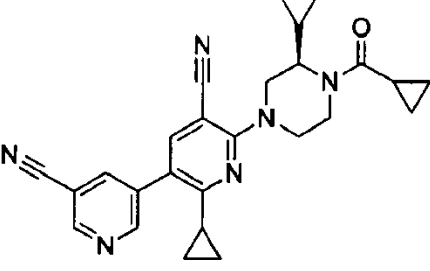
C #	Estructura	C #	Estructura
434		441	
435		442	
436			
443		450	

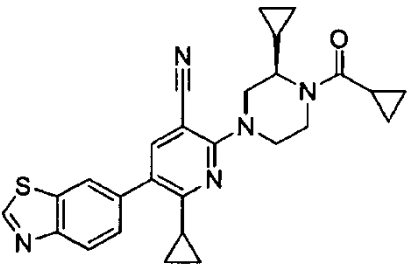
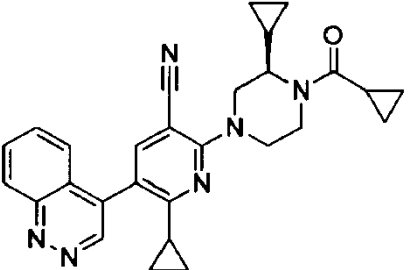
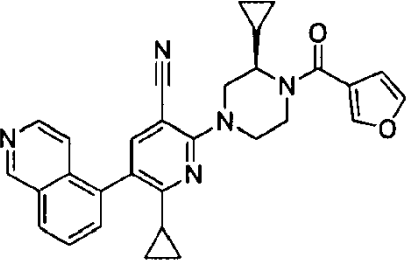
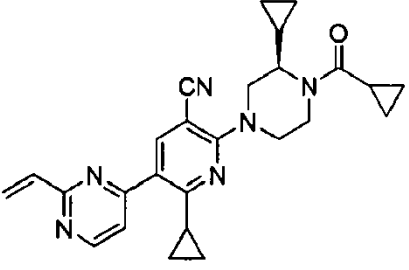
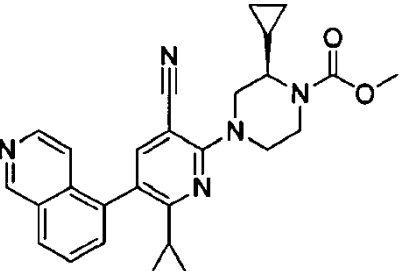
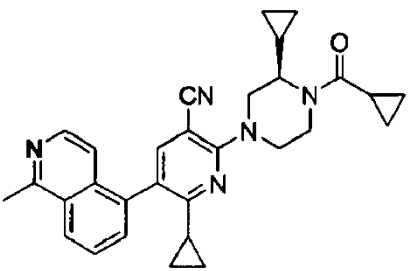
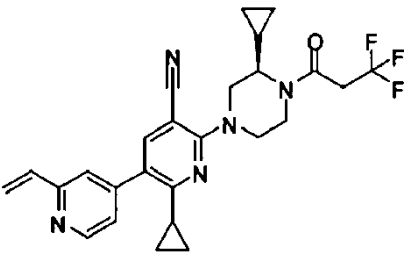
C #	Estructura	C #	Estructura
444		451	
445		452	
446		453	
447		454	
448		455	

C #	Estructura	C #	Estructura
449		456	
457		463	
458		464	
459		465	
460		466	

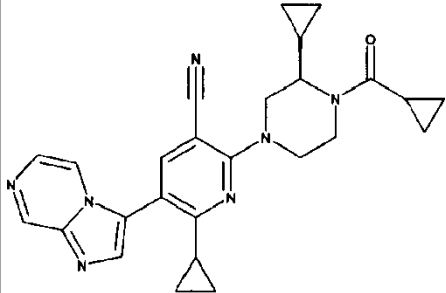
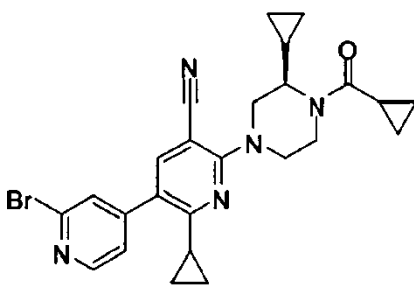
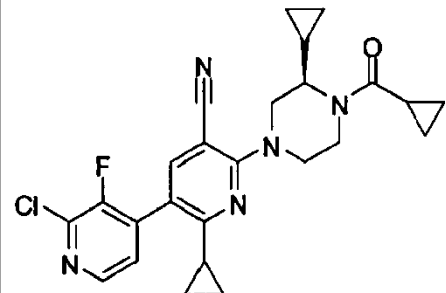
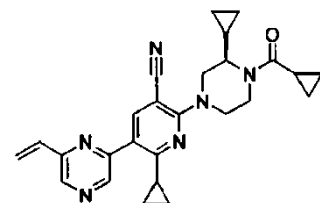
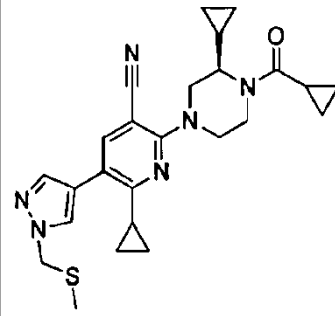
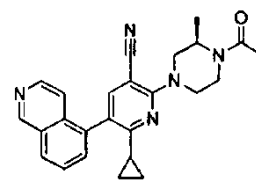
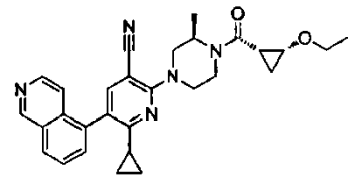
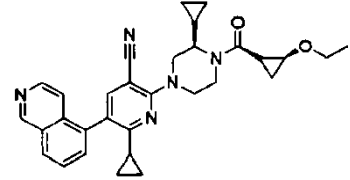
C #	Estructura	C #	Estructura
461		467	
462		470	
		471	
472		478	

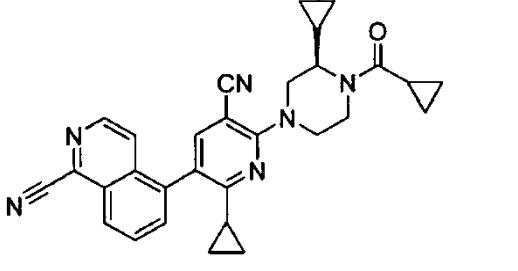
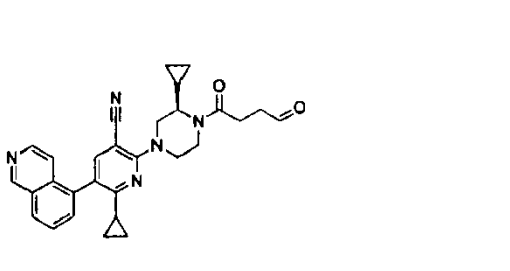
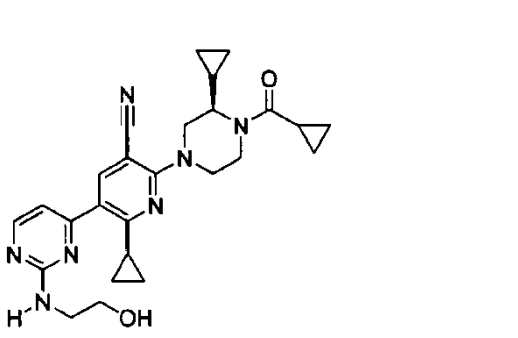
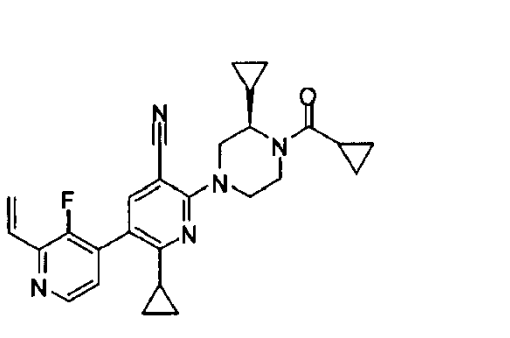
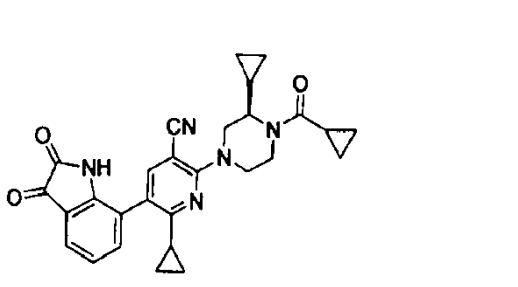
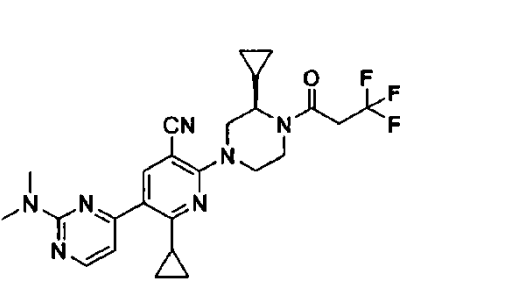
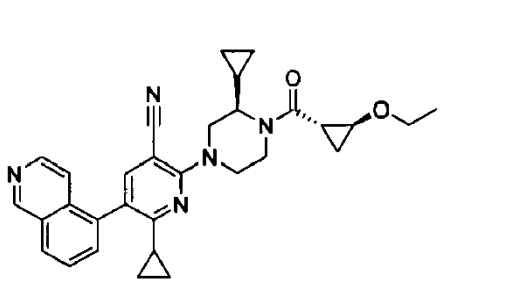
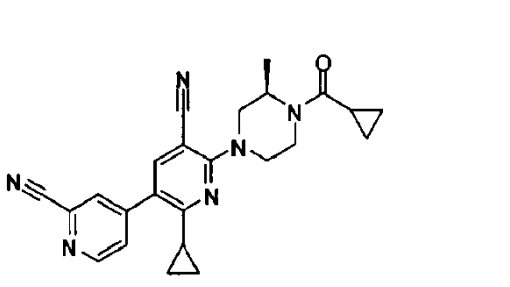
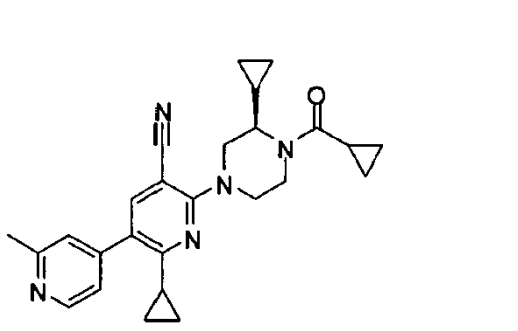
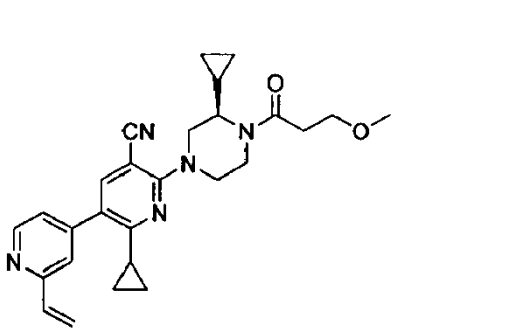
C #	Estructura	C #	Estructura
473		479	
474		480	
475		481	
476		482	

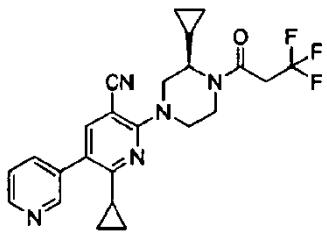
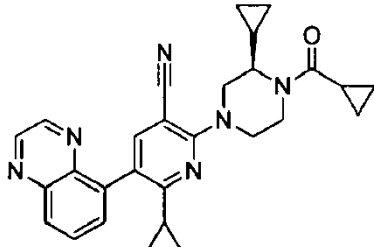
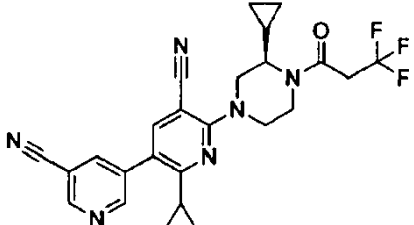
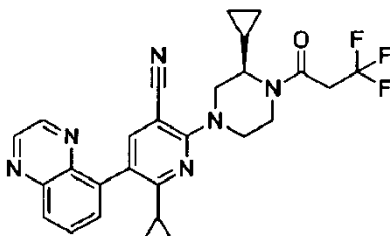
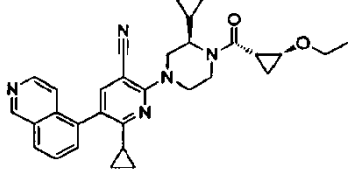
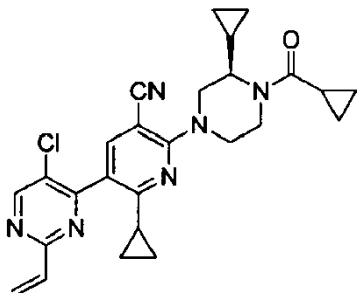
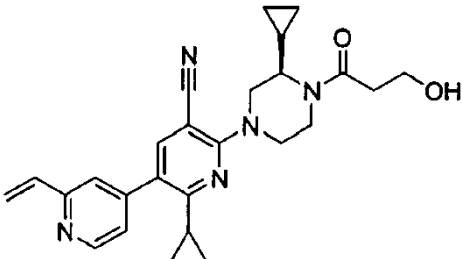
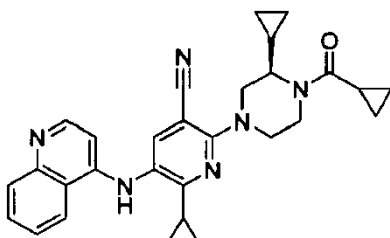
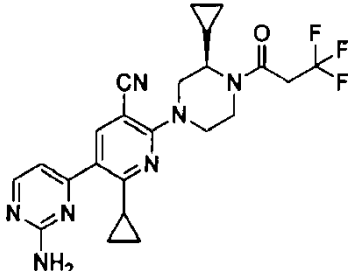
C #	Estructura	C #	Estructura
477		483	
484		490	
485		493	
486		494	

C #	Estructura	C #	Estructura
487		495	
488		496	
489		497	
498			

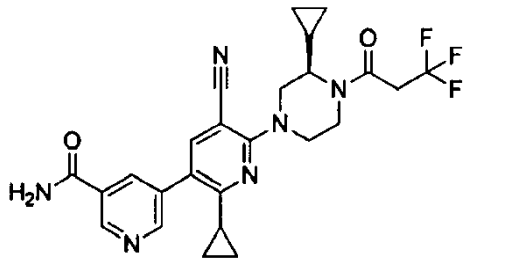
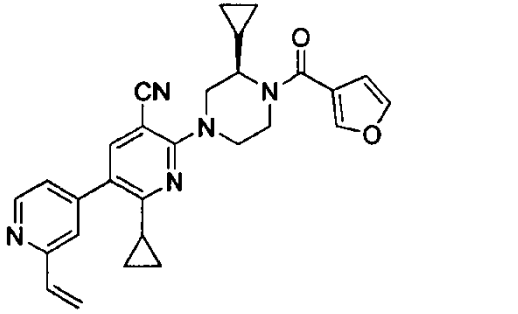
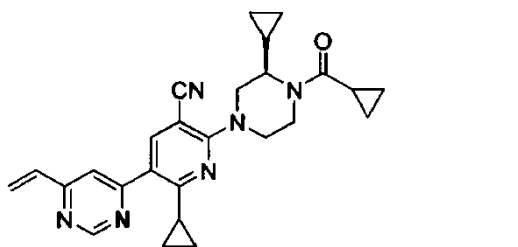
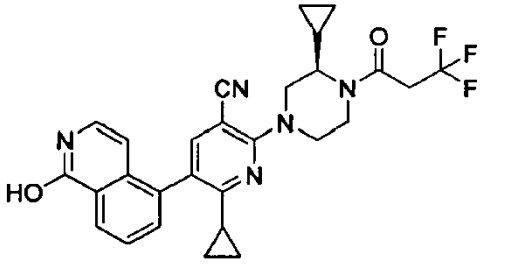
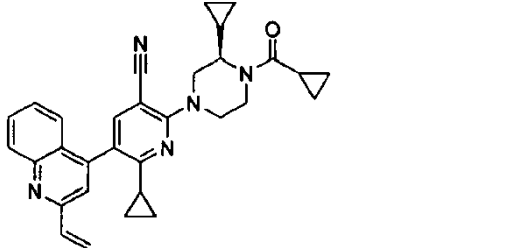
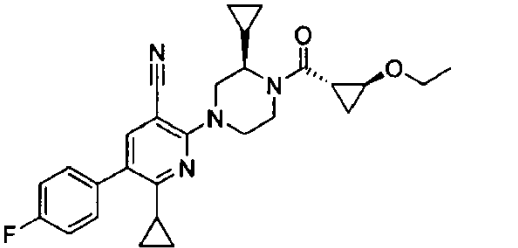
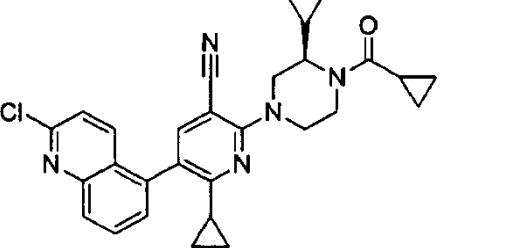
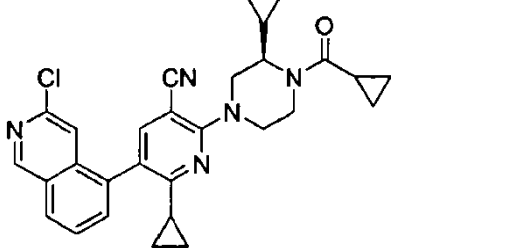
C #	Estructura	C #	Estructura
499		504	
500		505	
501		506	
502		507	

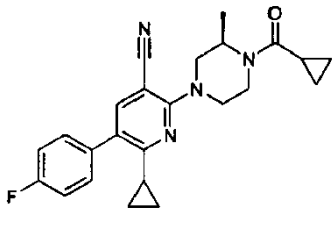
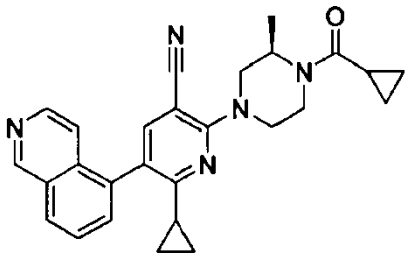
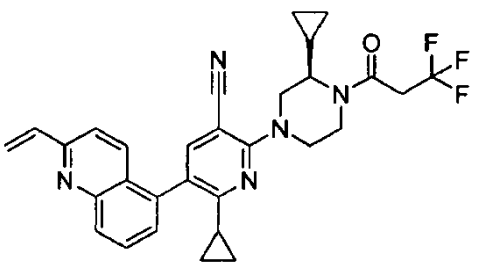
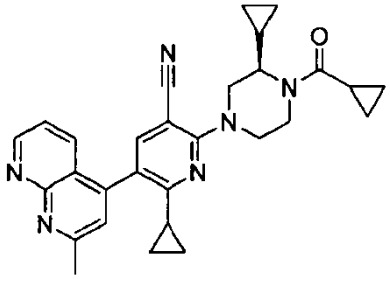
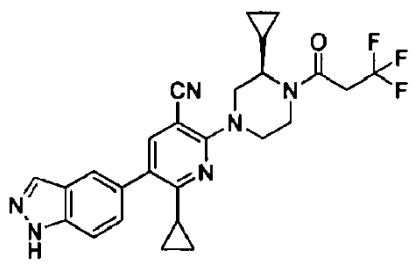
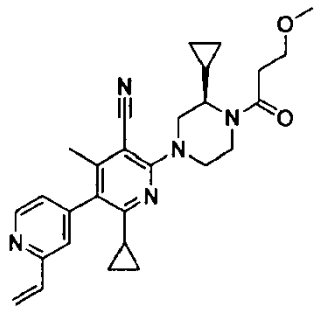
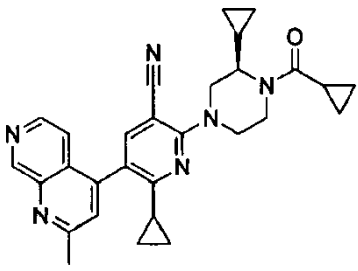
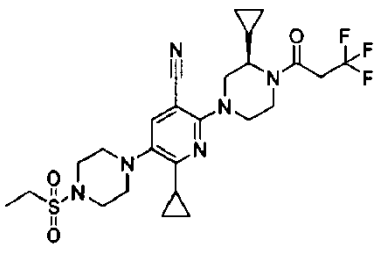
C #	Estructura	C #	Estructura
503		508	
509		515	
510		516	
511		517	
518		518	

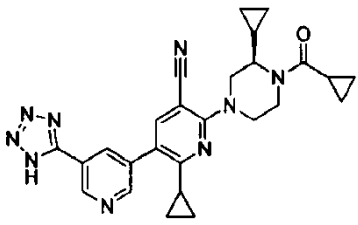
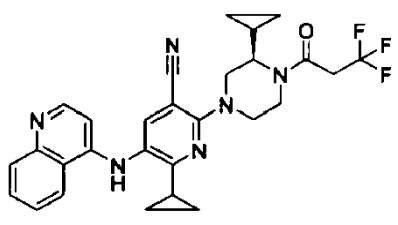
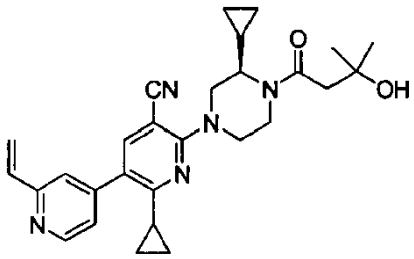
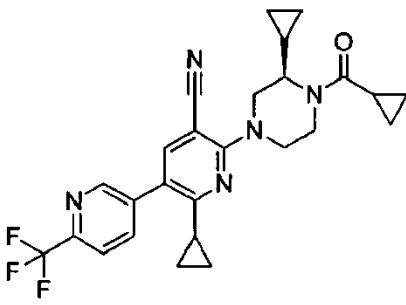
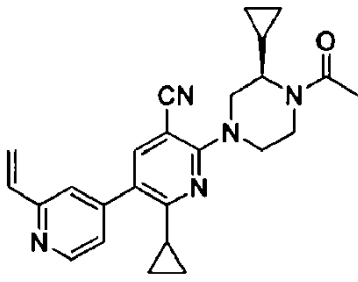
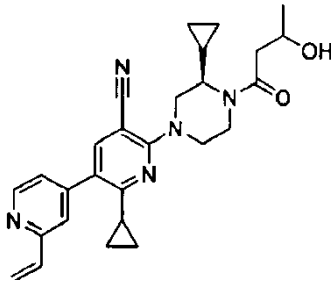
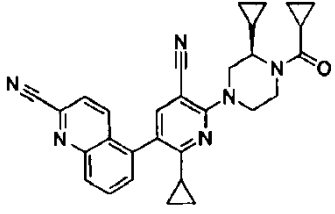
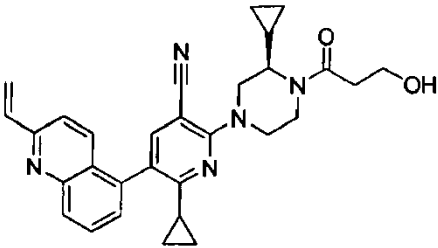
C #	Estructura	C #	Estructura
		519	
512		520	
513		521	
514		522	
523		530	

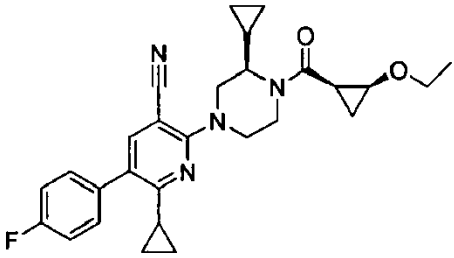
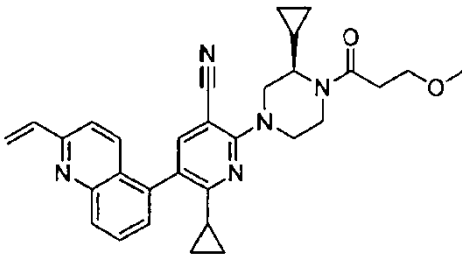
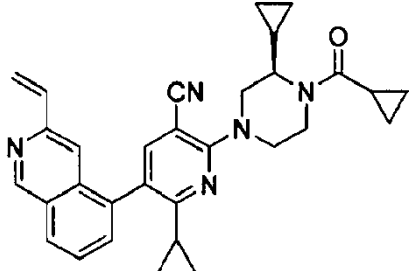
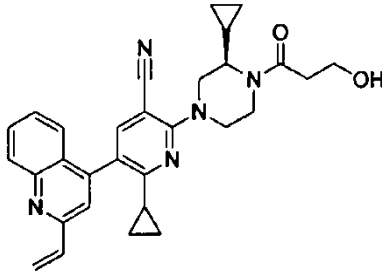
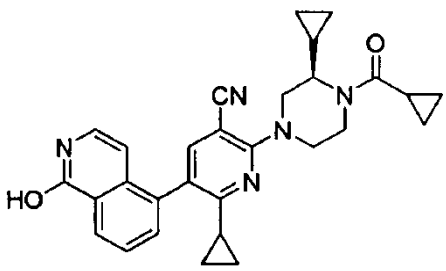
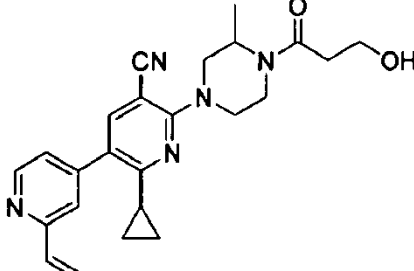
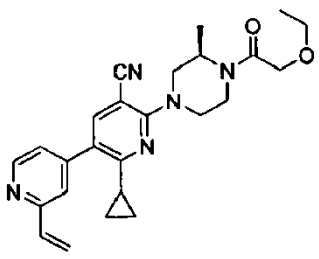
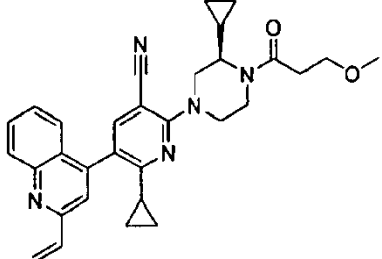
C #	Estructura	C #	Estructura
524		531	
525		532	
526		533	
527			
528		534	

C #	Estructura	C #	Estructura
529		535	
536		537	
538		543	
539		544	

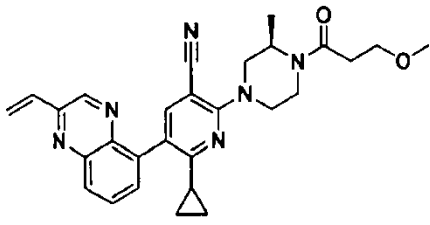
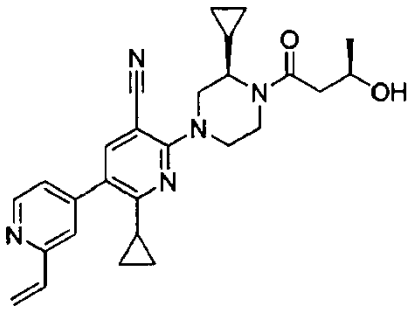
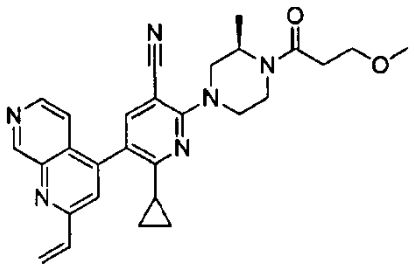
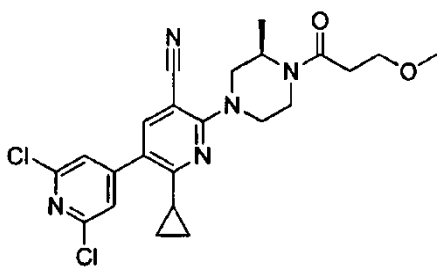
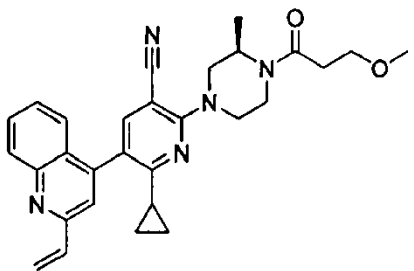
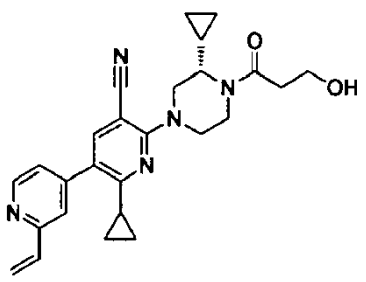
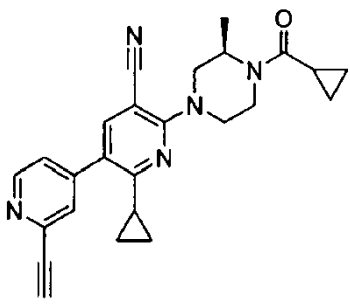
C #	Estructura	C #	Estructura
540		546	
541		547	
542		548	
549		555	

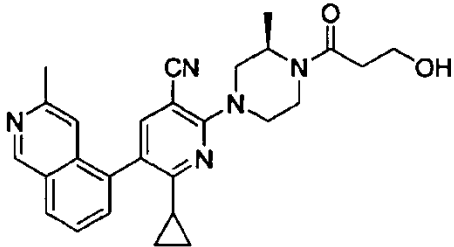
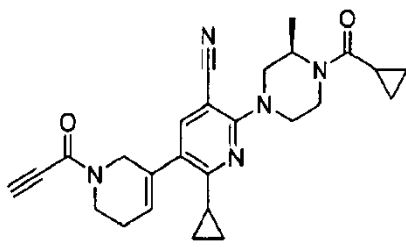
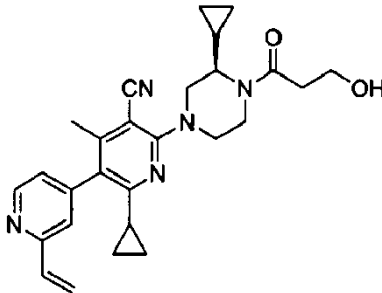
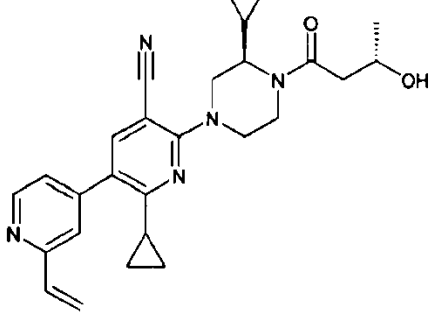
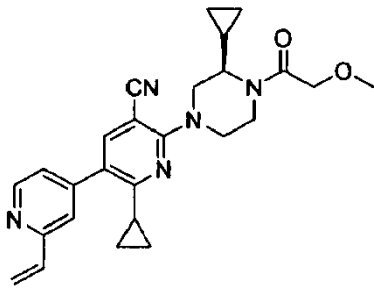
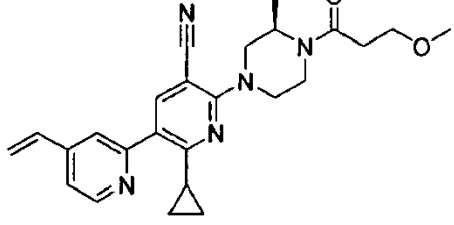
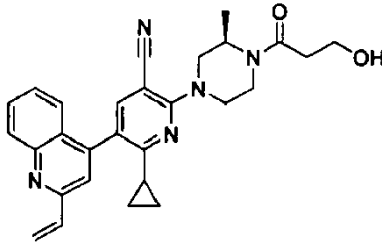
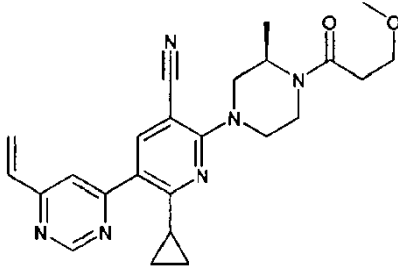
C #	Estructura	C #	Estructura
550		556	
551		557	
552		558	
553		559	

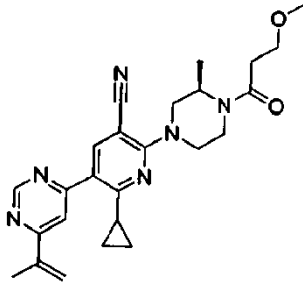
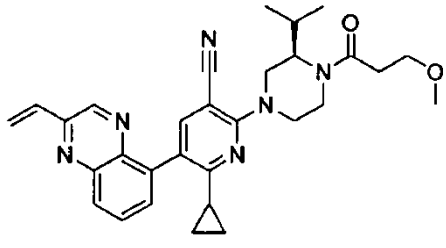
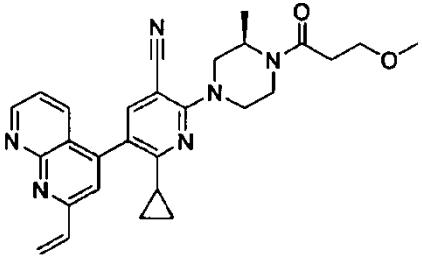
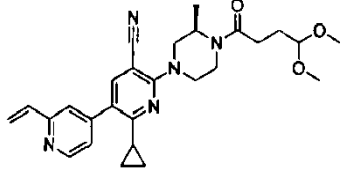
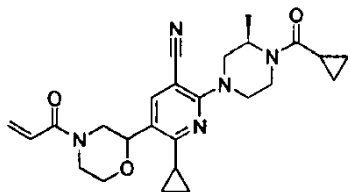
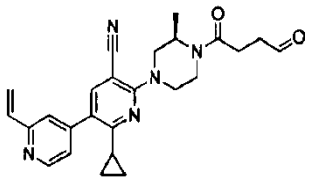
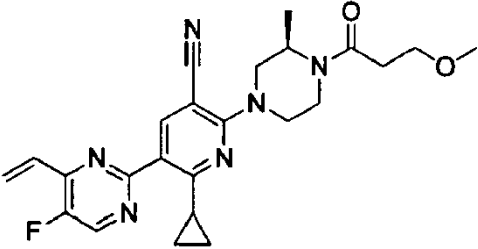
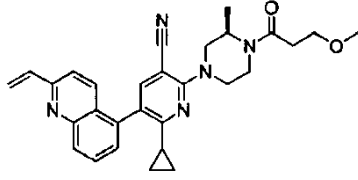
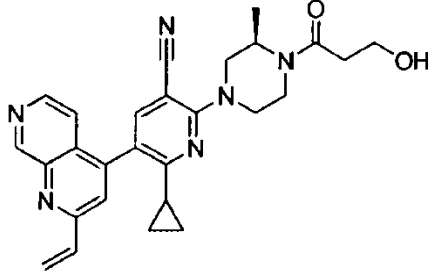
C #	Estructura	C #	Estructura
554		560	
561		567	
562		568	
563		569	

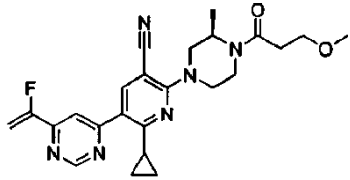
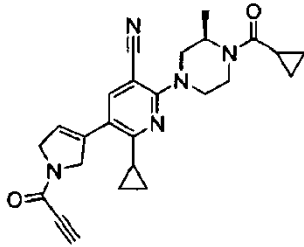
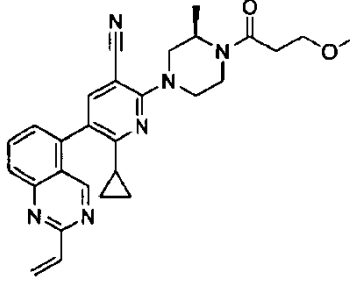
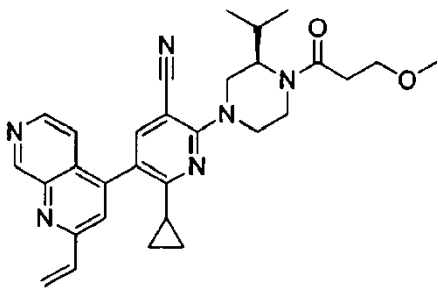
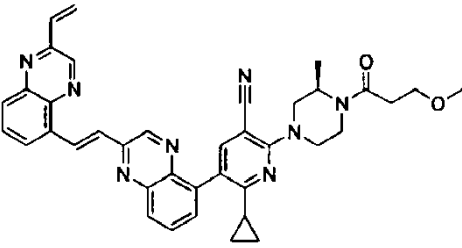
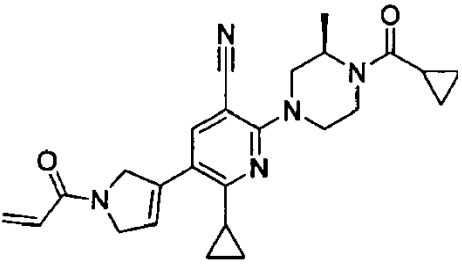
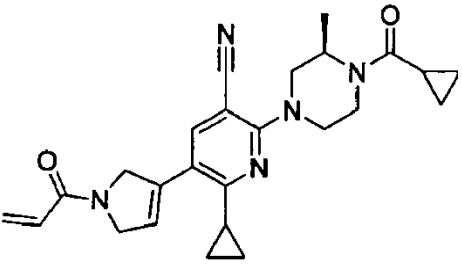
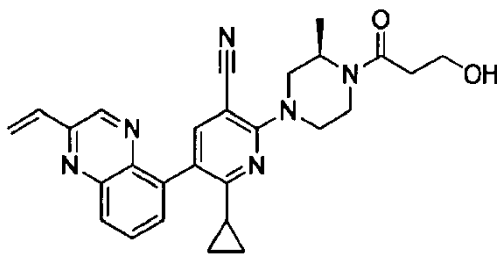
C #	Estructura	C #	Estructura
564		570	
565		571	
566		572	
573		574	

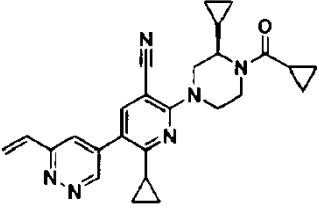
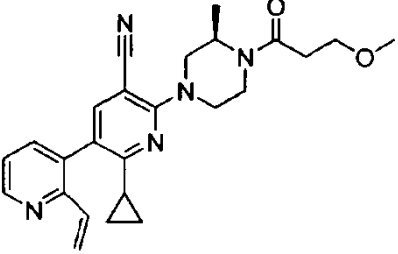
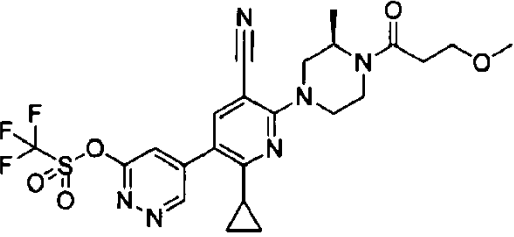
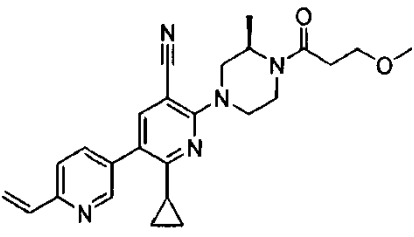
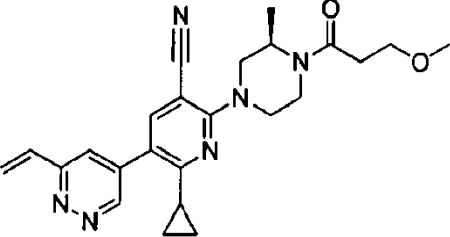
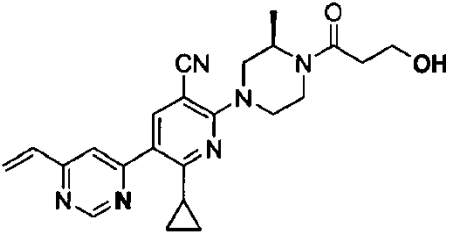
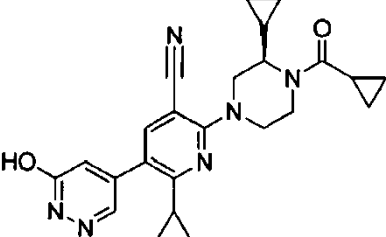
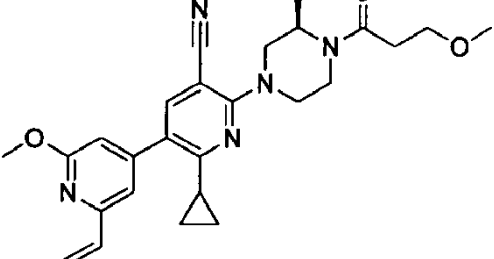
C #	Estructura	C #	Estructura
575		581	
576		582	
577		583	
578		584	

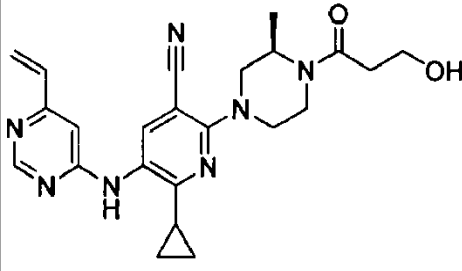
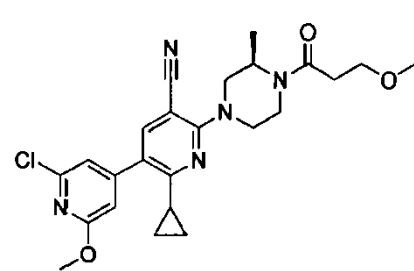
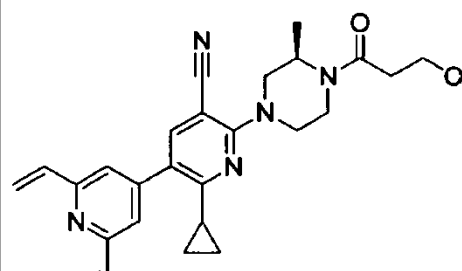
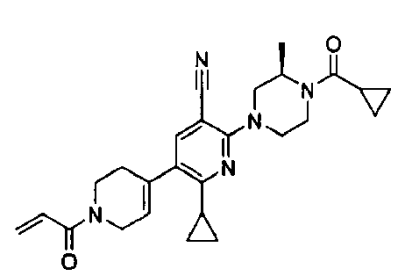
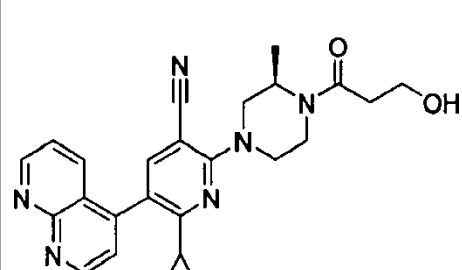
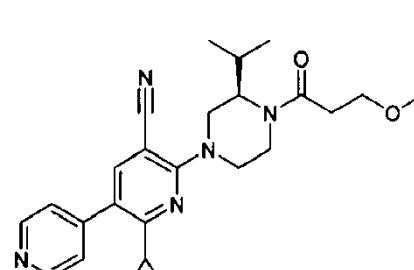
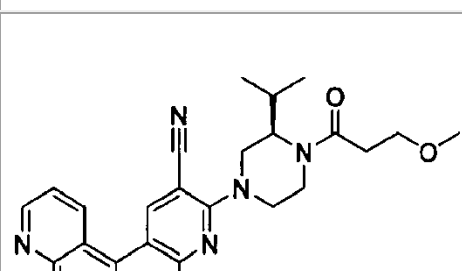
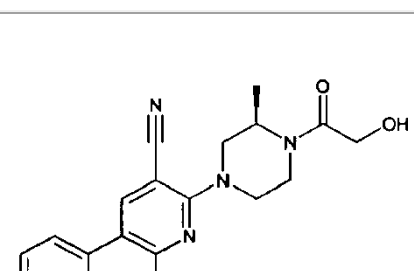
C #	Estructura	C #	Estructura
579		585	
580			
586		592	
587		593	

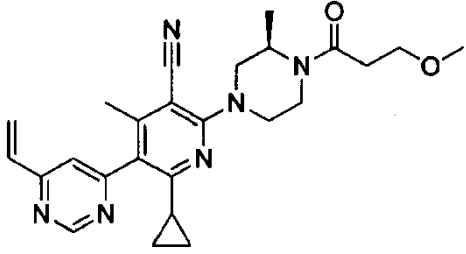
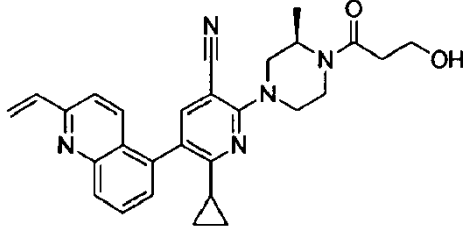
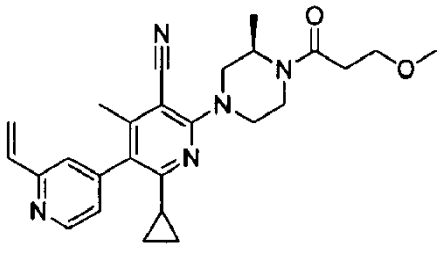
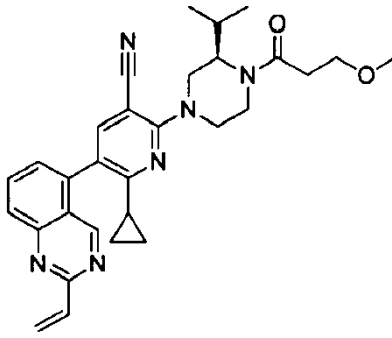
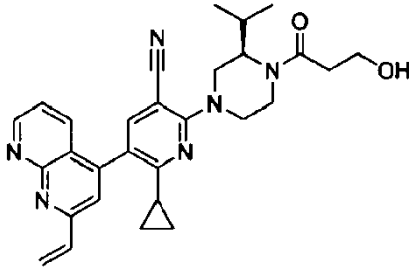
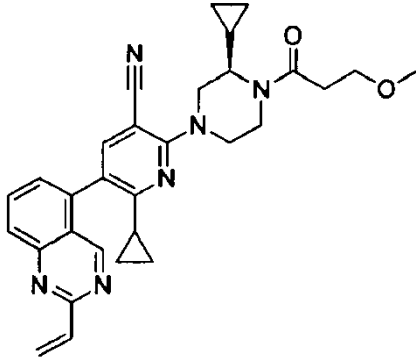
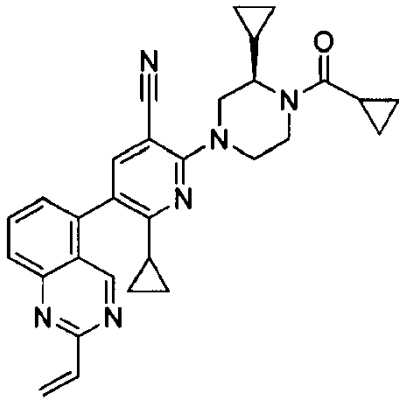
C #	Estructura	C #	Estructura
588		594	
589		595	
590		596	
591		597	

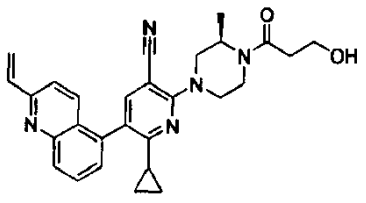
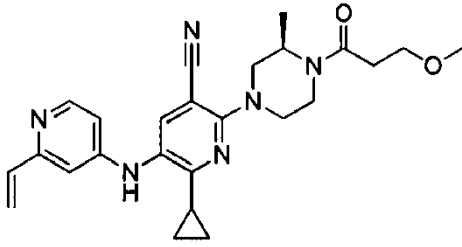
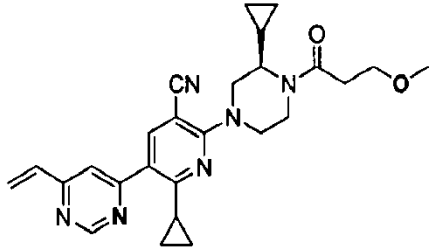
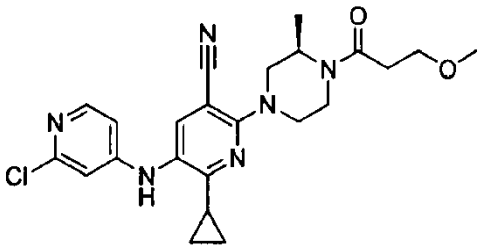
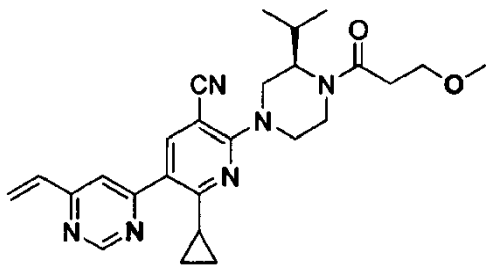
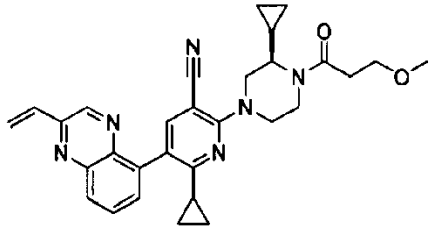
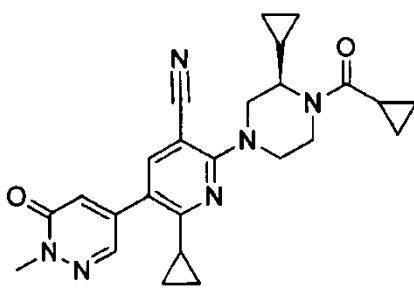
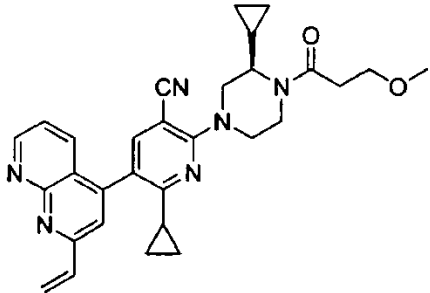
C #	Estructura	C #	Estructura
598		605	
599		606	
600		607	
601		608	
609			

C #	Estructura	C #	Estructura
602		610	
603		611	
604		612	
612		618	

C #	Estructura	C #	Estructura
613		619	
614		620	
615		621	
616		622	

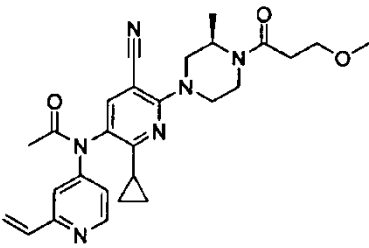
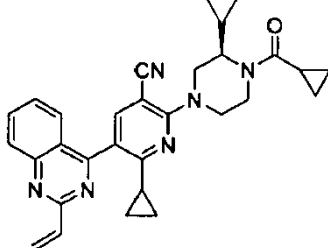
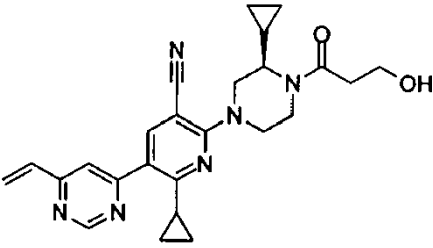
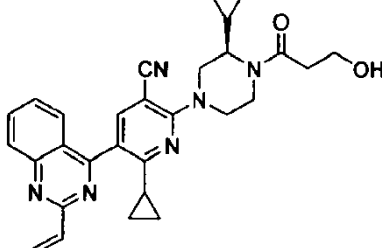
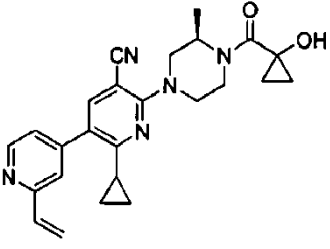
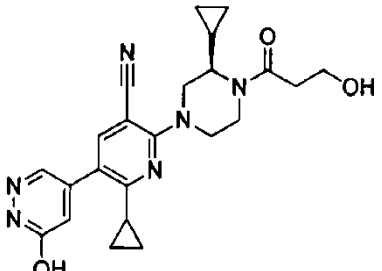
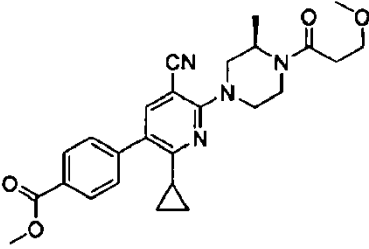
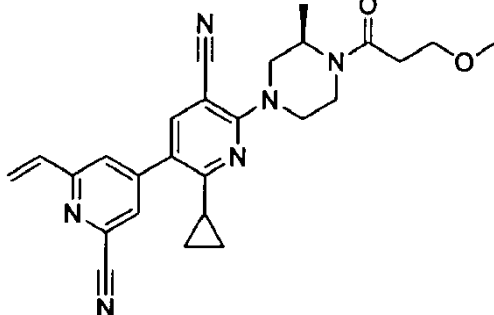
C #	Estructura	C #	Estructura
617		623	
624		630	
625		631	
626		632	

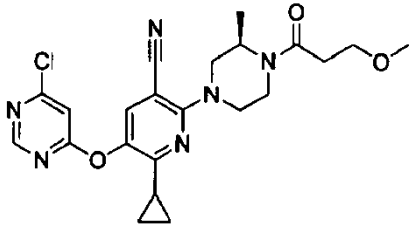
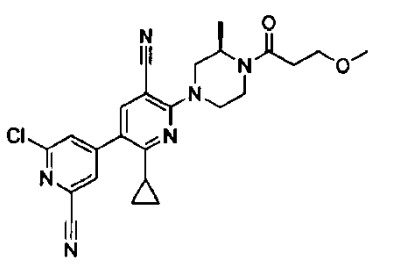
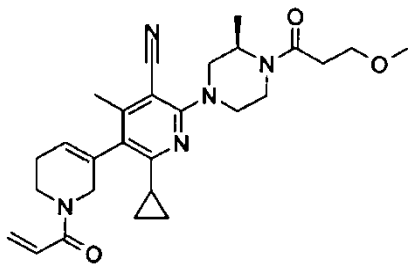
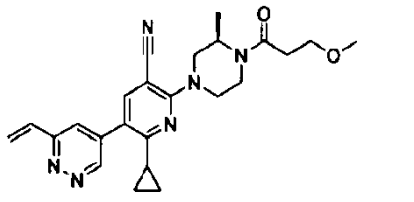
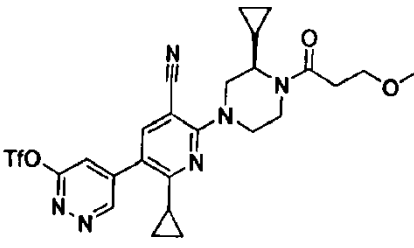
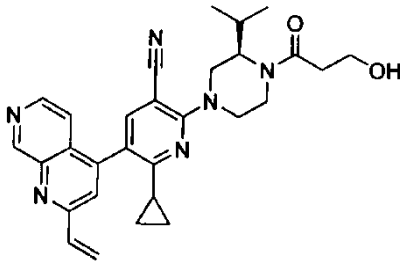
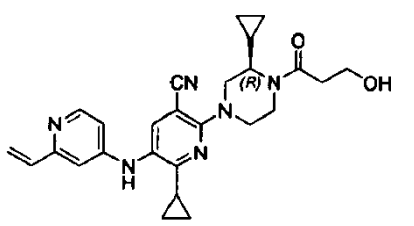
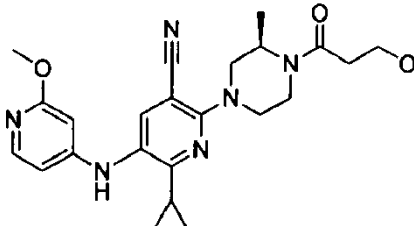
C #	Estructura	C #	Estructura
627		633	
628		634	
629		635	
636			

C #	Estructura	C #	Estructura
637		642	
638		643	
639		644	
640		645	

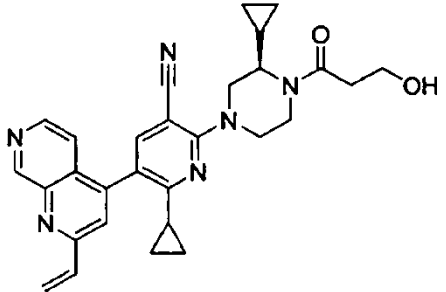
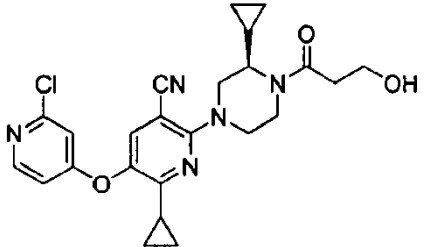
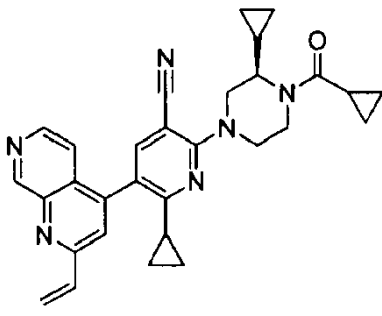
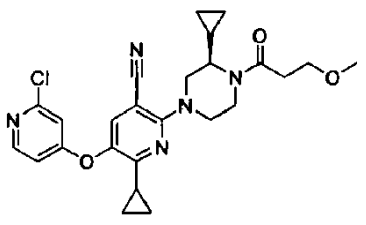
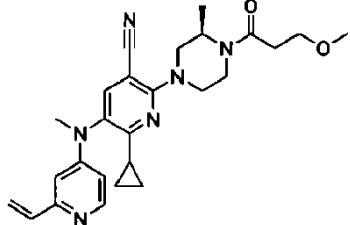
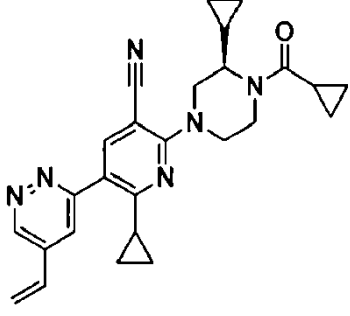
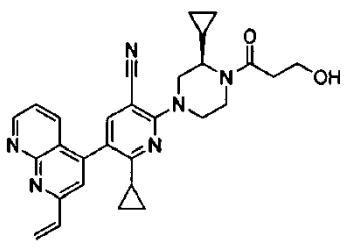
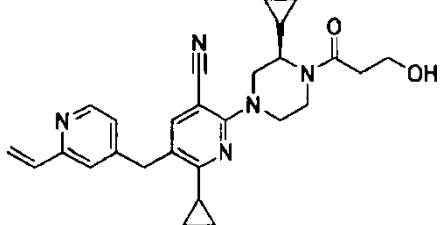
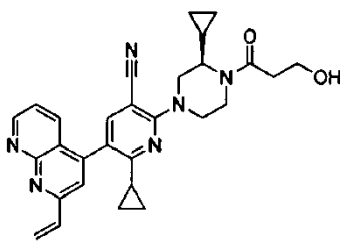
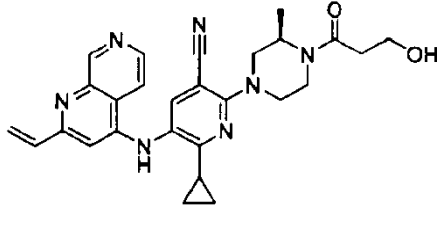
C #	Estructura	C #	Estructura
641		646	
647		654	
648		655	
649		656	
650		657	

C #	Estructura	C #	Estructura
651		658	
652		659	
653		660	
661		667	
668			

C #	Estructura	C #	Estructura
662		669	
663		670	
664		671	
665		672	

C #	Estructura	C #	Estructura
666			
673		680	
674			
675		681	
676		682	

C #	Estructura	C #	Estructura
677		683	
678		684	
679		685	
686		692	
687		693	

C #	Estructura	C #	Estructura
688		694	
689		695	
690		696	
691		697	
691		698	

C #	Estructura	C #	Estructura
699		700	
701		707	
702		708	
703		709	
704		710	

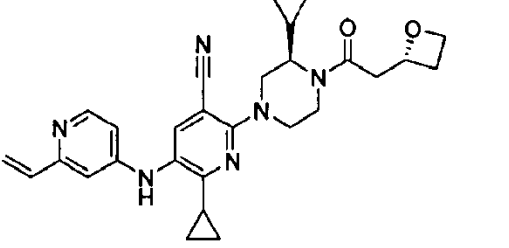
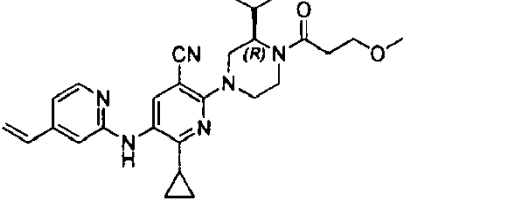
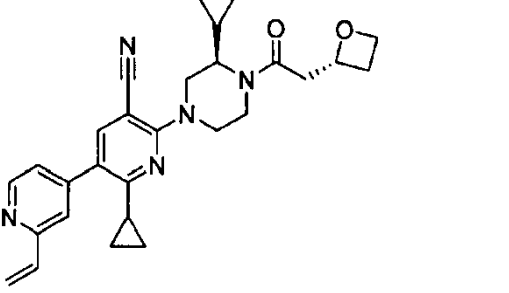
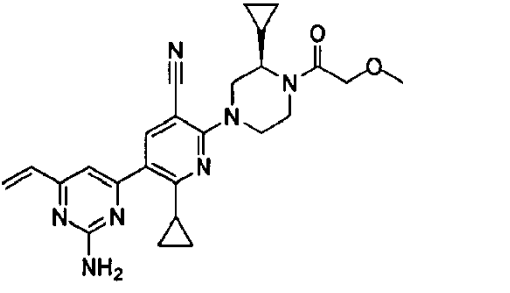
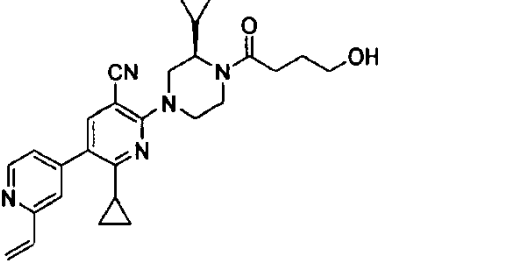
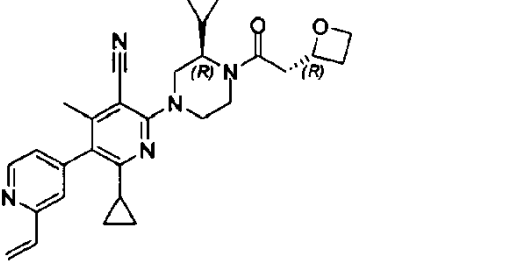
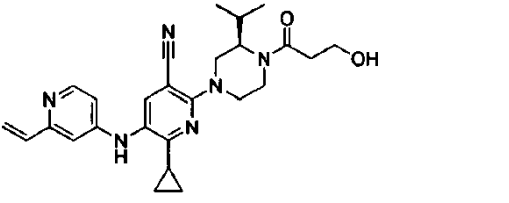
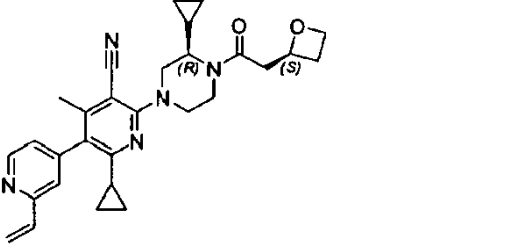
C #	Estructura	C #	Estructura
705		711	
706		712	
713		719	
714		720	

C #	Estructura	C #	Estructura
715		721	
716		722	
717		723	
718		724	

C #	Estructura	C #	Estructura
725		732	
726		733	
727		734	
728		735	
729		736	

C #	Estructura	C #	Estructura
730		737	
731		738	
739		745	
740		746	

C #	Estructura	C #	Estructura
741		747	
742		748	
743		749	
744		750	

C #	Estructura	C #	Estructura
751		758	
752		759	
753		760	
754		761	

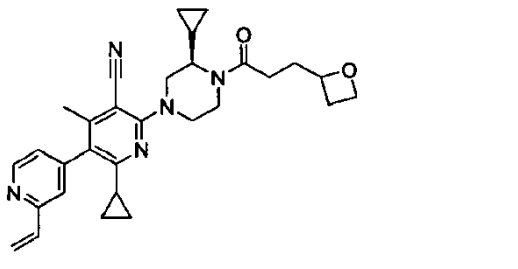
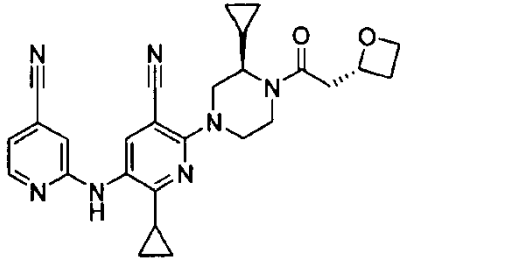
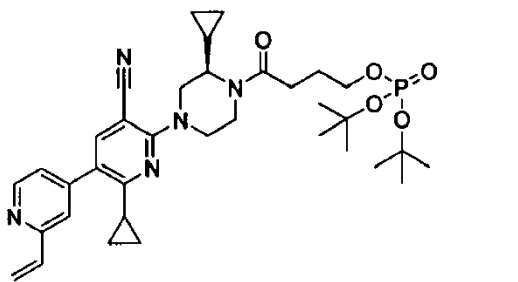
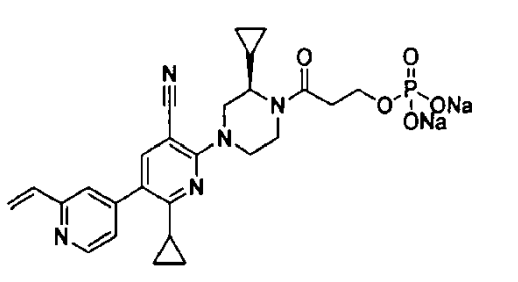
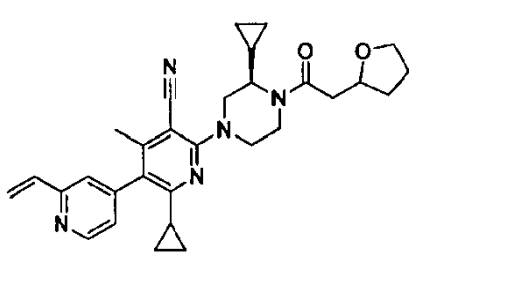
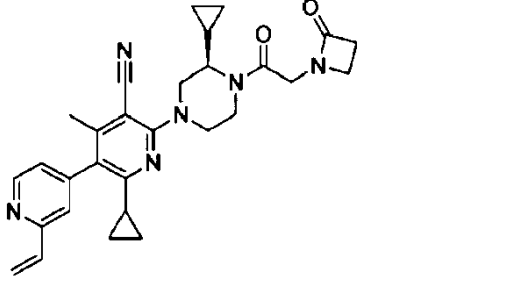
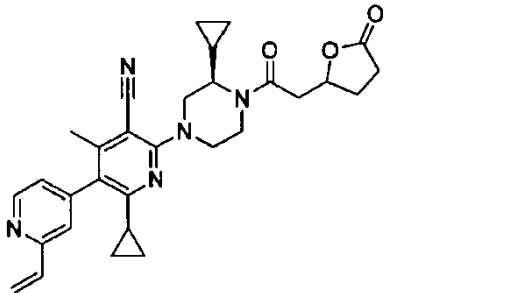
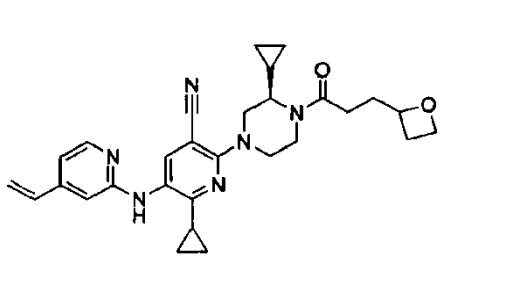
C #	Estructura	C #	Estructura
755		762	
756		763	
757		764	
765		767	
766		768	

C #	Estructura	C #	Estructura
769		773	
770		774	
771		775	
772		776	
		777	

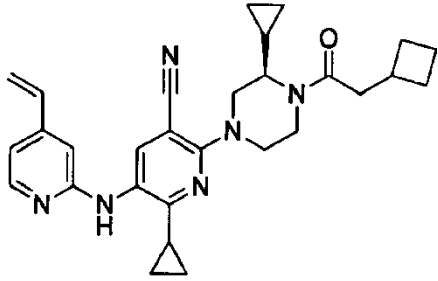
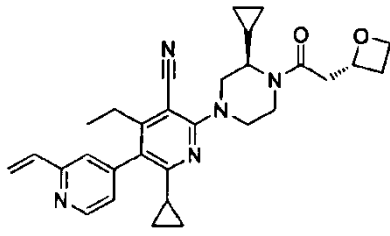
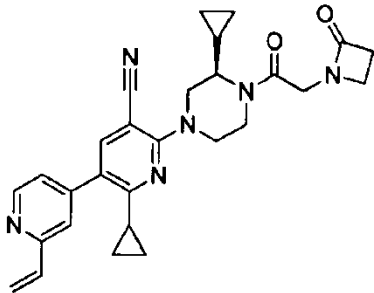
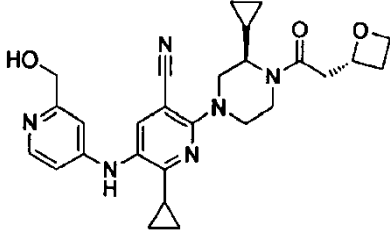
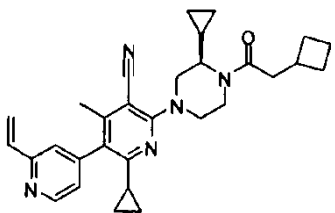
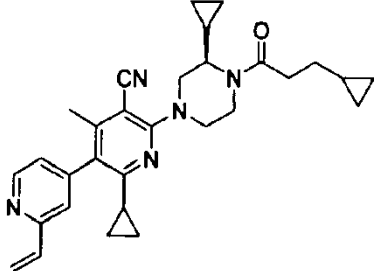
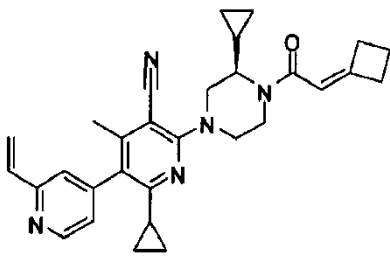
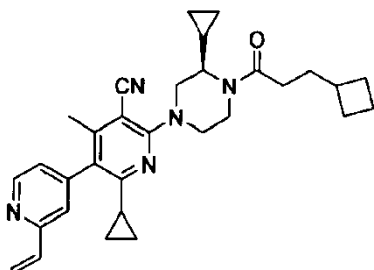
C #	Estructura	C #	Estructura
778		785	
779		786	
780		787	
781		788	

C #	Estructura	C #	Estructura
782		789	
783		790	
784			
791		797	
792		798	

C #	Estructura	C #	Estructura
793		799	
794		800	
795		801	
796		802	

C #	Estructura	C #	Estructura
803		809	
804		810	
805		811	
806		812	

C #	Estructura	C #	Estructura
807		813	
808		814	
815		821	
816		822	

C #	Estructura	C #	Estructura
817		823	
818		824	
819		825	
820		826	

C #	Estructura	C #	Estructura
827		830	
828			
829			

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, aparecer como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros individuales o estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otro enantiómero o estereoisómero posible. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en este documento, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados. Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado se conocen en la técnica y se pueden aplicar según sea posible a los compuestos finales o al material de partida o productos intermedios.

Los compuestos de Fórmula I, II y IIIa también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

A menos que se indique lo contrario cuando un compuesto descrito es nombrado o representado por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluso aunque solo se pueda representar una única forma tautomérica (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede resultar en alquilación en múltiples sitios, y la invención incluye expresamente todos los productos de reacción). Todas estas formas isoméricas de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente

invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (es decir, NH₄⁺) y iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, como la lisina y la arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fósforo.

Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluensulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de sal de los mismos.

Composiciones y rutas de administración.

Los compuestos utilizados en los métodos descritos en el presente documento pueden formularse junto con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, tales composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en el presente documento.

El término "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficiente para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Los vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, surfactantes utilizados en formas de dosificación farmacéutica como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, como la albúmina sérica humana, sustancias reguladoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, glicéridos parciales, mezclas de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxiopropileno, polietilén glicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2 y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para mejorar la administración de compuestos de fórmulas aquí descritas.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o reguladores farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en este documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleosa estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte usando agentes dispersantes o humectantes (como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. También se pueden usar otros tensioactivos comúnmente usados como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas de dosificación también pueden utilizarse para propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral que incluye, entre otras, cápsulas, tabletas, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de tabletas para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, también suelen agregarse. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa que se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación tópica sobre la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o una formulación de enema adecuada. En esta invención también se incluyen parches tópicos transdérmicos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en el arte.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente 1 a 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 a 95% de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, de los compuestos de esta invención. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con los compuestos de esta invención en una única composición.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; u oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis que oscila entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requisitos del medicamento en particular. Los métodos en este documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o establecido. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente

1 a aproximadamente 6 veces al día o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis más bajas o más altas que las mencionadas anteriormente. La dosis específica y los regímenes de tratamiento para cualquier sujeto en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, la afección o los síntomas y el criterio del médico tratante.

Tras la mejora del estado de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el cual la condición mejorada se mantiene cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de Fórmula estructural I, II o Ila o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento, pueden comprender además otro agente terapéutico útil para tratar el cáncer.

Métodos de uso

Se proporciona un método para inhibir una actividad de IDH1 mutante que comprende poner en contacto a un sujeto que lo necesita, un compuesto de Fórmula estructural I, II o Ila, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, el cáncer por tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. En un aspecto de esta realización, el mutante IDH1 tiene una mutación R132X. En un aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. En otro aspecto más, la mutación R132X es R132H.

También se proporcionan métodos para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que comprende la etapa de administrar al sujeto que lo necesita (a) un compuesto de Fórmula estructural I, II o Ila, un compuesto descrito en cualquier una de las realizaciones en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer por tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta realización, la mutación IDH1 es una mutación R132X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132 H o R132C. Se puede analizar un cáncer mediante la secuenciación de muestras de células para determinar la presencia y la naturaleza específica de (por ejemplo, el aminoácido cambiado allí presente) una mutación en el aminoácido 132 de IDH1.

Sin estar limitados por la teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH1 en donde la mutación IDH1 dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular, las mutaciones R132H de IDH1 caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cáncer, sin tener en cuenta su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por lo tanto, los compuestos y métodos de esta invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que imparte tal actividad y en particular una mutación de IDH1 R132H o R132C.

En un aspecto de esta realización, la eficacia del tratamiento contra el cáncer se monitoriza midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Normalmente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado es indicativo del uso del compuesto de Fórmula I para tratar el cáncer. Una vez que se establecen los niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante el curso y/o después de la terminación del tratamiento para establecer la eficacia. En ciertas realizaciones, el nivel de 2HG solo se determina durante el curso y/o después de la terminación del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativo de eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no están elevados durante el curso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Normalmente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de la eficacia del tratamiento contra el cáncer, como la reducción en el número y tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas con el cáncer, la mejora en la salud general del sujeto y alteraciones en otros biomarcadores que están asociadas a la eficacia del tratamiento contra el cáncer.

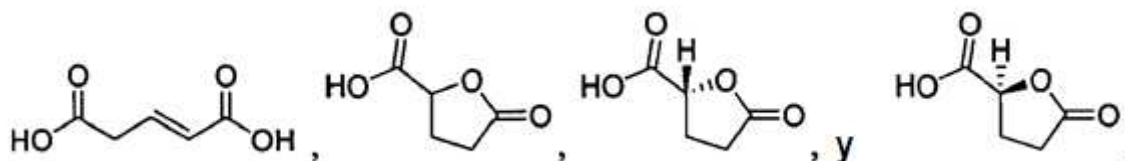
5 El 2HG puede ser detectado en una muestra por LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3000 rpm durante 20 minutos a 4 grados centígrados. El sobrenadante resultante se puede recolectar y almacenar a -80 grados Celsius antes de la LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxi-glutarato. Se puede usar una variedad de diferentes métodos de separación por cromatografía líquida (LC). Cada método se puede acoplar mediante ionización por electroaspersión negativa (ESI, -3.0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que funcionan en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM), con parámetros de MS optimizados en soluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos pueden separarse por cromatografía de fase reversa utilizando tributilamina 10 mM como agente de emparejamiento iónico en la fase móvil acuosa, de acuerdo con una variante de un método descrito anteriormente (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de los 10 metabolitos de TCA: t=0, 50% B; t=5, 95% de B; t=7, 95% de B; t=8, 0% B, en donde B se refiere a una fase móvil orgánica de 100% de metanol. Otro método es específico para el 2-hidroxi-glutarato, ejecutando un gradiente lineal rápido de 50%-95% B (reguladores como se definió anteriormente) durante 5 minutos. Como columna se puede usar una Synergi Hidro-RP, 100 mm x 2 mm, tamaño de partícula de 2.1 µm (Fenomonex), como se describió anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar mediante la comparación de áreas de picos con patrones de 15 metabolitos puros a una concentración conocida. Los estudios de flujo de metabolitos de ¹³C-glutamina se pueden realizar como se describe, por ejemplo, en Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

En una realización, el 2HG se evalúa directamente.

20 En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de realizar el método analítico. A modo de ejemplo, tal derivado puede ser un derivado formado en el análisis de MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, tal como se forma en el análisis de MS.

En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan, o se reducen, como resultado de la presencia de 2HG, como el glutarato o glutamato que se correlacionará con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

25 Los derivados de 2HG de ejemplo incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



30 En una realización, el cáncer es un tumor en donde al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células tumorales portan una mutación IDH1, y en particular una mutación IDH1 R132H o R132C, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

Se sabe que las mutaciones de IDH1 R132X ocurren en ciertos tipos de cánceres como se indica en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2. Mutaciones IDH asociadas a ciertos cánceres

Tipo de cáncer	Mutación IDH1 R132X	Tipo de tumor
Tumores cerebrales	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
	R132S	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132L	tumor primario
	R132V	tumor primario

Tipo de cáncer	Mutación IDH1 R132X	Tipo de tumor
Fibrosarcoma	R132C	Línea celular de fibrosarcoma HT1080
Leucemia mieloide aguda (LMA)	R132H	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132C	tumor primario
Cáncer de próstata	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	R132C	tumor primario
Paragangliomas	R132C	tumor primario

5 Se han identificado mutaciones IDH1 R132H en glioblastoma, leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasma mieloproliferativo (MPN), cáncer de colon y linfoma angioinmunoblástico no Hodgkin (LNH). Por consiguiente, en una realización, los métodos descritos en el presente documento se usan para tratar glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasias mieloproliferativas MPN) o cáncer de colon, en un paciente.

10 Por consiguiente, en una realización, el cáncer es un cáncer seleccionado de uno cualquiera de los tipos de cáncer listados en la Tabla 2, y la mutación IDH R132X es una o más de las mutaciones IDH1 R132X enumeradas en la Tabla 2 para ese tipo de cáncer en particular.

Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento pueden comprender adicionalmente varios pasos de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula estructural I, II o Ila o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

15 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula estructural I, II o Ila o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método comprende además la etapa de evaluar crecimiento, tamaño, peso, invasividad, estadio y/u otro fenotipo del cáncer.

20 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I o I-a o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo IDH1 del cáncer. Esto se puede lograr mediante métodos ordinarios en la técnica, como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

25 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I o I-a o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto se puede lograr mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, MRI y/o MRS, análisis de muestras de fluidos corporales, como el análisis de suero o fluido de la médula espinal, o por análisis de material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopía de masas.

Terapias de combinación

30 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la etapa adicional de coadministrar a un sujeto que lo necesite, una segunda terapia, por ejemplo, un agente terapéutico adicional contra el cáncer o un tratamiento adicional contra el cáncer, agentes terapéuticos adicionales contra el cáncer de ejemplo incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los tratamientos adicionales para el cáncer incluyen, por ejemplo: cirugía y radioterapia. A continuación, se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

35 El término "coadministración" como se usa en este documento con respecto a un agente terapéutico adicional contra el cáncer significa que el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede administrarse junto con un compuesto

de esta invención como parte de una forma de dosificación única (como una composición) de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se describe anteriormente) o como formas de dosificación separadas, múltiples. Alternativamente, el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede administrarse antes, consecutivamente o después de la administración de un compuesto de esta invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el segundo agente o agentes terapéuticos se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto, no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante un curso de tratamiento. El término "coadministración" como se usa en este documento con respecto a un tratamiento adicional contra el cáncer significa que el tratamiento adicional contra el cáncer puede ocurrir antes, consecutivamente, simultáneamente o después de la administración de un compuesto de esta invención.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de quimioterapia. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia del cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina), agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, platino, alquilsulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno de husera, agentes citotóxicos, inhibidores de la topoisomerasa y otros) y agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina (5-aza-desoxicidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-fluoro-2'-desoxicidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Agentes de ejemplo incluyen aclarubicina, actinomicina, alitretinoína, alretamina, aminopterina, ácido aminolevulinico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, atrasentan, belotecan, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfan, camptotecina, capecitabine, carboplatino, carboquone, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucil, clormetina, cisplatina, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglucida, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5fu), fotemustina, gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxiaurea, idarrubicina, ifosfamida, irinotecán, irofulven, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorrubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, manulfona, masoprocól, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metil aminolevulinato, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitocitina, mitoxantrona, nedaplatina, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegasparya, pemetrexed, pentostatina, pirarrubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero de sodio, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecan, sapacitabina, semustina, sitimagene ceradenovec, estrataplantina, estrepto-zocina, talaporfin, tegafur-uracilo, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecan, trabectedina, triaziquona, trietilenemelamina, triplatino, tretinoína, treosulfan, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos aquí.

Debido a que algunos medicamentos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más medicamentos al mismo tiempo. A menudo, se utilizan dos o más agentes de quimioterapia como quimioterapia de combinación.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de diferenciación. Dicho agente de diferenciación incluye los retinoides (como el ácido retinoico-todo-trans (ATRA), el ácido retinoico 9-cis, el ácido retinoico 13-cis (13-cRA) y la 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR)); trióxido de arsénico; inhibidores de la histona desacetilasa HDAC (como azacitidina (Vidaza) y butiratos (por ejemplo, fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (como hexametileno-bisacetamida ((HMBB)); vitamina D y citoquinas (como factores estimulantes de colonias que incluyen G-CSF y GM-CSF e interferones).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Ejemplos más destacados son los inhibidores de la tirosina quinasa, como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib, y también inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, como el alvocidib y el seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en donde el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) que se usa típicamente en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab se usan típicamente en una variedad de tumores malignos de células B. Otros anticuerpos de ejemplo incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Las proteínas de fusión de ejemplo incluyen aflibercept y denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, una biguanida tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.

La terapia dirigida también puede involucrar pequeños péptidos como "dispositivos de referencia" que pueden unirse a los receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionúclidos que

se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) finalmente destruyen la célula cancerosa si el nucleido se desintegra en la vecindad de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

- 5 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de inmunoterapia. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al sistema inmunitario del sujeto a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra los tumores incluyen la inmunoterapia con BCG intravesicular para el cáncer de vejiga superficial y el uso de interferones y otras citoquinas para inducir una respuesta inmunitaria en sujetos con carcinoma de células renales y melanoma.
- 10 El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede considerarse una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden usar en combinación con un compuesto o composición descritos en el presente documento.
- 15 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos tipos de cáncer puede inhibirse proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Ejemplos comunes de tumores sensibles a las hormonas incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y próstata. Eliminar o bloquear el estrógeno o la testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en combinación con un compuesto o una composición descrita en el presente documento.
- 20 Otras posibles modalidades terapéuticas adicionales incluyen imatinib, terapia génica, vacunas peptídicas y de células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos y anticuerpos radiomarcados.

Ejemplos

Abreviaturas

anhy. – anhidro	cromatografía
aq. - acuoso	Hz - hertz
min - minuto(s)	δ - desplazamiento químico
mL - mililitro	<i>J</i> - constante de acoplamiento
mmol - milimole(s)	s - singlete
mol - mol(s)	d - doblete
MS - espectrometría de masas	t - triplete
RMN - resonancia magnética nuclear	q - cuarteto
TLC - cromatografía de capa fina	m - multiplete
HPLC - cromatografía líquida de alto rendimiento	br - ancho
qd - cuarteto de dobletes	Na ₂ CO ₃ - carbonato de sodio
dquin - doblete de quintetos	TFA - ácido trifluoroacético
dd - doblete de dobletes	Na ₂ SO ₄ – sulfato de sodio
dt - doblete de tripletes	NaBH ₄ - borohidruro de sodio

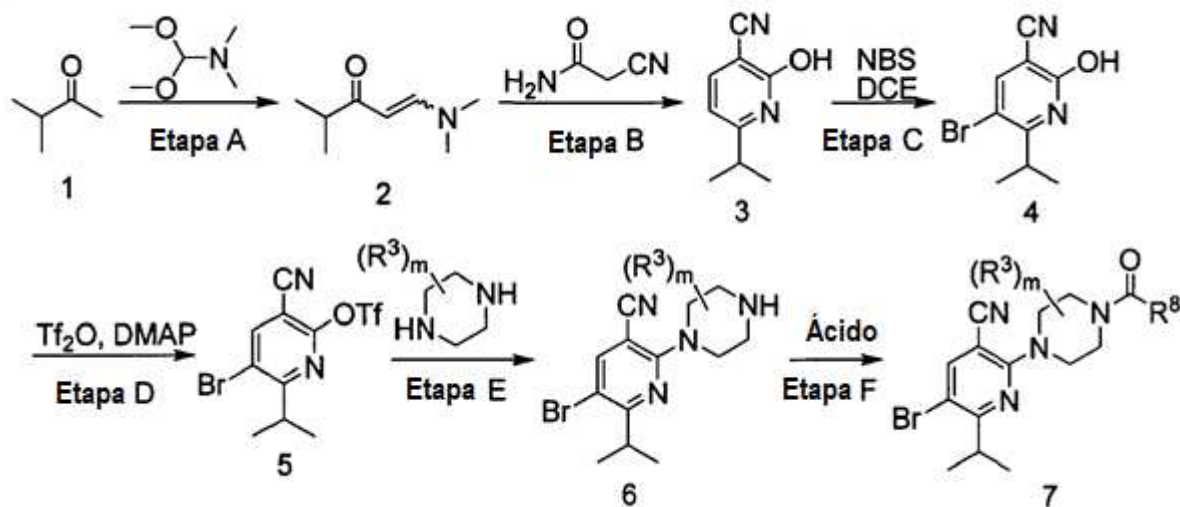
CHCl ₃ - cloroformo	NaHCO ₃ – bicarbonato de sodio
DCM - diclorometano	LiHMDS - hexametildisililamida de litio
DMF - dimetilformamida	NaHMDS - hexametildisililamida de sodio
Et ₂ O - dietil éter	LAH - hidruro de litio y aluminio
EtOH - alcohol etílico	NaBH ₄ - borohidruro de sodio
EtOAc - acetato de etilo	LDA - diisopropilamida de litio
MeOH - alcohol metílico	Et ₃ N - trietilamina
MeCN - acetonitrilo	DMAP - 4-(dimetilamino)piridina
PE - éter de petróleo	DIPEA - <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
THF - tetrahidrofurano	NH ₄ OH – hidróxido de amonio
AcOH – ácido acético	EDCI - 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HCl – ácido clorhídrico	
H ₂ SO ₄ – ácido sulfúrico	HOBt - 1-hidroxibenzotriazol
NH ₄ Cl – cloruro amónico	HATU - O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetra-metiluronio
KOH - hidróxido de potasio	
NaOH - hidróxido de sodio	BINAP - 2,2'-bis (difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo
K ₂ CO ₃ - carbonato de potasio	

En los siguientes ejemplos, los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales (incluidos Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company) y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía instantánea se realizó en un Ez Purifier III utilizando una columna con partículas de gel de sílice de malla 200-300. Las placas de cromatografía de capa fina (TLC) analíticas y preparativas fueron HSGF 254 (0.15-0.2 mm de espesor, Shanghai Anbang Company, China). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un Bruker AMX-400 RMN (Bruker, Suiza). Los desplazamientos químicos se informaron en partes por millón (ppm, δ) campo abajo del tetrametilsilano. Los espectros de masas se realizaron con ionización por electroaspersión (ESI) en un espectrómetro de masas Waters LCT TOF (Waters, Estados Unidos). Las cromatografías de HPLC se registraron en Compuesto AGilent 1200 Liquid Chromatography, Estados Unidos, Columna: Ultimate 4.6 mm x 50 mm, 5 μ m, fase móvil A: ácido fórmico al 0.1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las reacciones en microondas se ejecutaron en un Initiator 2.5 Microwave Synthesizer 2.5 (Biotage, Suecia).

Para los ejemplos de compuestos descritos en esta sección, la especificación de un estereoisómero (por ejemplo, un estereoisómero (R) o (S) indica una preparación de ese compuesto de tal manera que el compuesto está enriquecido en el estereocentro especificado en al menos aproximadamente 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

Ejemplo 1 Preparación de (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropilo)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo. Se preparó (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (7, en donde R^{1a} es hidrógeno; m es 1; R³ es 3-metilo; y R⁸ es metoxietilo) de acuerdo con el Esquema general 1, a continuación.

Esquema 1:



Etapa A: 1-(dimetilamino)-4-metilpent-1-en-3-ona (2). A una solución de 3-metilbutan-2-ona disponible comercialmente (1; 8.613 g, 100 mmol) en 150 mL de DMF anhidro, se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina disponible comercialmente (29.80 g, 250 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. Después de la eliminación de DMF y el exceso de acetal, se obtuvieron 14 g del compuesto del título como un producto crudo y se usaron en la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.80 - 3.10 (m, 6H), 2.56 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.06 - 1.14 (m, 6H).

Etapa B: 6-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (3). 8.8 g de 1-(dimetilamino)-4-metilpent-1-en-3-ona (2; 62 mmol) y 5.3 g de cianoacetamida disponibles comercialmente (62 mmol) en 24 mL de H_2O se trataron con una solución de reguladora premezclada de 0.7 mL de ácido acético, 1.8 mL de H_2O y suficiente piperidina para hacer que la solución reguladora sea básica. La solución resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y la LC-MS mostró la formación del producto deseado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con ácido acético glacial y se formó un precipitado de color marrón amarillento. La torta del filtro se lavó con H_2O y se secó al aire para dar 6.5 g del compuesto del título. MS (ES) M+H esperado 163.1, encontrado 163.0. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12.51 (br. s., 1H), 7.96 - 8.18 (m, 1H), 6.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.83 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.19 (s, 29H), 1.17 (s, 3H).

Etapa C: 5-bromo-6-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (4). A una solución de 2-hidroxi-6-isopropilnicotinonitrilo (3; 3.0 g, 19 mmol) en 50 mL de DCE se añadió NBS (5 g, 28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (4% de MeOH/DCM) proporcionó 3.9 g del compuesto del título en forma de un sólido marrón. MS (ES) M+H esperado 241.0, encontrado 240.9. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12.58 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 3.25 - 3.32 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

Etapa D: trifluorometanosulfonato de 5-bromo-3-ciano-6-isopropilpiridin-2-ilo (5). A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-6-isopropilnicotinonitrilo (4; 2.0 g, 8 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno se añadió DMAP (100 mg, 0.8 mmol) y trietilamina (1.01 g, 10 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de agua con hielo y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2.82 g, 10 mmol) con una jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (20% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2.8 g del compuesto del título. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.22 (s, 1H), 3.57 (spt, J = 6.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

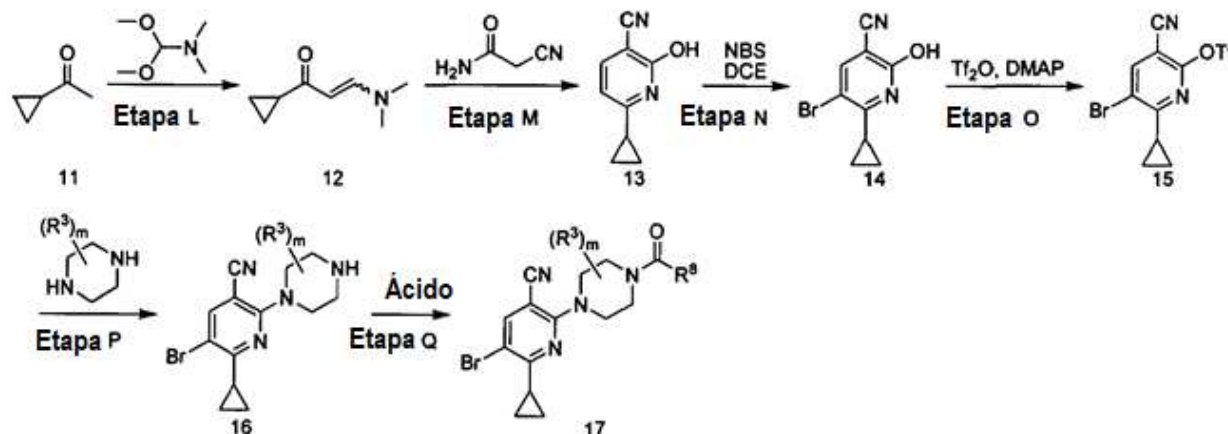
Etapa E: (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6). Una mezcla del anterior triflato 5 (1.68 g, 4.5 mmol), (R)-2-metilpiperazina (770 mg, 6.77 mmol) y trietilamina (1.9 mL, 13.5 mmol) suspendida en 5 mL de MeCN se sometió a reacción por microondas a 175°C durante 45 min. Después de concentrar la mezcla al vacío, el residuo se purificó por cromatografía de columna (10% de DCM/MeOH) para proporcionar 0.91 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento claro. MS (ES) M+H esperado 323.1, encontrado 323.0. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.79 (s, 1H), 4.35 - 4.40 (m, 0.5H), 4.32 - 4.35 (m, 1H), 4.30 (t, J = 2.4 Hz, 0.5H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 3.08 - 3.13 (m, 0.5H), 3.05 - 3.08 (m, 1H), 3.04 (d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 2.96 - 3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.96 (m, 1H), 2.65 - 2.74 (m, 1H), 1.21 (dd, J = 6.8, 0.8 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Etapa F: (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (7). A un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadió (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6; 680 mg, 2.1 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (438 mg, 4.2 mmol), HATU (1.6 g, 4.2 mmol), DIPEA (1.1 mL, 6.31 mmol) y 5 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción. Después de lavar con NaHCO₃ saturada y salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (20% de EtOAc/éter de petróleo) produjo 550 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento claro. MS (ES) M+H esperado 409.1, encontrado 409.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.83 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.39 (m, 3H), 3.76 - 3.85 (m, 0.5H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.02 - 3.20 (m, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.21 - 1.23 (m, 3H), 1.19 - 1.21 (m, 3H).

Otros intermedios 7 se prepararon mediante pasos similares de acuerdo con el Esquema 1 y bien: (1) reemplazando (R)-2-metilpiperazina en la Etapa E con una piperazina sustituida o no sustituida; y/o (2) reemplazando el ácido 3-metoxipropanoico en la Etapa F con un ácido alternativo.

Ejemplo 2 Preparación de (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo. Se preparó (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (17; en donde R^{1a} es hidrógeno; R² es ciclopropilo; m es 1; R³ es 3-metilo; y R⁸ es metoxietilo) de acuerdo con el Esquema general 2, a continuación.

Esquema 2:



Etapa L: 1-ciclopropil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (12). A una solución de 1-ciclopropil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona comercialmente disponible (11; 8.584 g, 100 mmol) en 200 mL de DMF anhidro se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (29.80 g, 250 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. Después de la eliminación de DMF y el exceso de acetal, se obtuvieron 13.9 g del compuesto del título como un producto crudo y se usaron en la reacción posterior sin purificación adicional. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.78 - 3.08 (m, 6H), 1.79 (tt, J = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 0.94 - 1.04 (m, 2H), 0.67 - 0.80 (m, 2H).

Etapa M: 6-ciclopropil-2-hidroxinicotinonitrilo (13). Se trataron 3.532 g de 1-ciclopropil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona 12 y 2.032 g de cianoacetamida en 10 mL H₂O con una solución reguladora premezclada de 0.33 mL de ácido acético, 0.82 mL de H₂O, y suficiente cantidad de piperidina para hacer la solución básica. La solución resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y la LC-MS mostró la formación del producto deseado 13. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con ácido acético glacial y se formó un precipitado de color marrón amarillento. La suspensión espesa de color marrón se filtró y la torta del filtro se lavó con H₂O y se secó al aire para dar 1.30 g del compuesto del título. MS (ES) M+H esperado 161.1, encontrado 161.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 13.60 (br. s., 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 1.29 - 1.36 (m, 2H), 1.04 - 1.11 (m, 2H).

Etapa N: 5-bromo-6-ciclopropil-2-hidroxinicotinonitrilo (14). A una solución de 6-ciclopropil-2-hidroxinicotinonitrilo (13; 0.32 g, 2.0 mmol) en 5 mL de DCE se añadió NBS (0.534 g, 3.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Después de la extracción con cloruro de metileno (3 x 5 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (4% MeOH/DCM) produjo 0.45 g de 14. MS (ES) M+H esperado 239.0, encontrado 238.9. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.49-8.72 (br. s., 1H), 7.93 (s, 1H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 1.36 - 1.42 (m, 2H), 1.29 - 1.36 (m, 2H).

Etapa O: 6-bromo-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il-trifluorometanosulfonato (15). A 5-bromo-6-ciclopropil-2-hidroxinicotinonitrilo (14; 0.45 g, 1.882 mmol) en 10 mL de cloruro de metileno se añadió DMAP (23.2 mg, 0.19 mmol)

y trietilamina (0.247 g, 2.45 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de agua con hielo y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0.69 g, 2.45 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo al 20%/éter de petróleo) para proporcionar 537 mg de 15. ²H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.14 - 8.19 (m, 1H), 2.55 - 2.66 (m, 1H), 1.30 (dt, J = 7.8, 3.1 Hz, 2H), 1.21 - 1.27 (m, 2H).

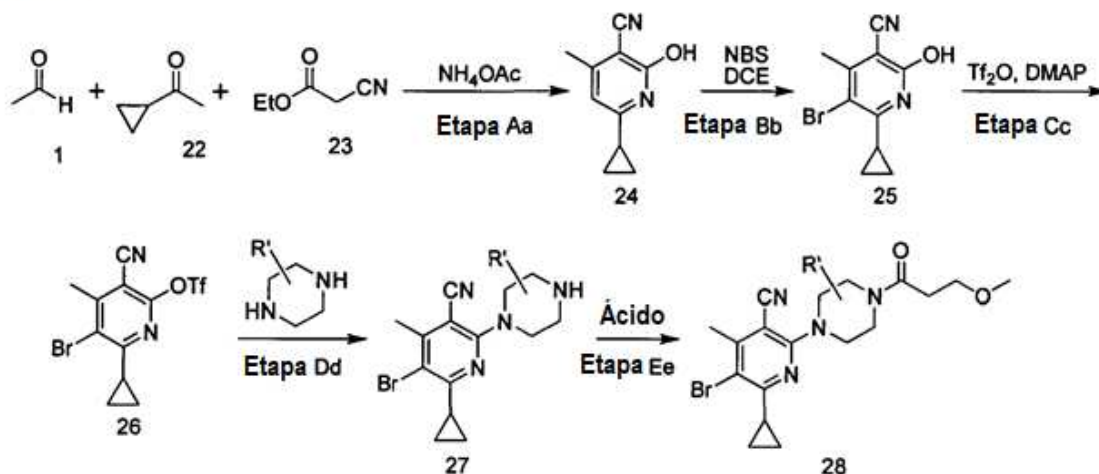
Etapa P: (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (16). Una mezcla del anterior triflato 15 (1.68 g, 4.6 mmol), (R)-2-metilpiperazina (790 mg, 6.9 mmol) y trietilamina (1.9 mL, 13.8 mmol) suspendida en 5 mL de MeCN se sometió a reacción por microondas a 175°C durante 60 min. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se extrajo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó luego con NaHCO₃ acuoso, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar 1.26 g de 16 crudo. MS (ES) M+H esperado 321.1, encontrado 321.2. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.78 (s, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 1H), 3.02 - 3.07 (m, 1H), 2.96 - 3.00 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.52 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (s, 2H), 1.07 (d, J = 3.8 Hz, 2H).

Etapa Q: (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (17). A un matraz de fondo redondo de 15 mL se añadió (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (16; 1.26 g, 3.9 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (0.74 mL, 7.8 mmol), HATU (2.98 g, 7.8 mmol), DIPEA (2 mL, 11.76 mmol) y 10 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción fue con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica combinada se secó luego sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (30% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 1.28 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 407.1, encontrado 407.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.78 - 7.85 (m, 1H), 4.82 - 4.92 (m, 0.5H), 4.50 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 3.75 - 3.82 (m, 0.5H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 2.92 - 3.14 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.51 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.25 (d, J = 2.5 Hz, 1.5H), 1.09 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 2H).

Otros intermedios 17 se prepararon de manera similar de acuerdo con el Esquema 2, ya sea: (1) reemplazando (R)-2-metilpiperazina en la Etapa P con una piperazina alternativamente sustituida o no sustituida; y/o (2) reemplazando el ácido 3-metoxipropanoico en la Etapa Q con un ácido alternativo.

Ejemplo 3 Preparación de (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo. (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (28; en donde R^{1a} es metilo; R² es ciclopropilo; m es 1; R³ es 3-metilo y R⁸ es metoxietilo) se preparó de acuerdo con el Esquema general 3, a continuación.

Esquema 3:



Etapa Aa: 6-ciclopropil-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo (24). A una suspensión de acetato de amonio (140 g, 1.82 mol) en 400 mL de EtOH se añadió sucesivamente 1-ciclopropiletanona comercialmente disponible (22; 22.5 mL, 22.7 mmol), acetaldehído (21; 10 g, 22.7 mmol) y cianoacetato de etilo (23; 24.2 mL, 22.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 2 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la LC-MS mostró la formación del producto deseado, el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía instantánea en columna (10% de MeOH/DCM) proporcionó 1.3 g de 24 como un sólido blanco. MS (ES)

M+H esperado 175.1, encontrado 175.1. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12.36 (br. s., 1H), 5.93 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 1.06 - 1.14 (m, 2H), 0.91 - 0.95 (m, 2H).

5 Etapa Bb: 5-bromo-6-ciclopropil-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo (25). A una solución de 6-ciclopropil-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo (24; 2,6 g, 15 mmol) en 10 mL de DCE se añadió NBS (4 g, 22.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (4% de MeOH/DCM) proporcionó 4 g de 25 como un sólido marrón. MS (ES) M+H esperado 253.0, encontrado 253.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2.68 (s, 3H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 1.03 - 1.09 (m, 2H), 0.93 - 1.01 (m, 2H).

10 Etapa Cc: 5-bromo-3-ciano-6-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il-trifluorometanosulfonato (26). A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-6-isopropilnicotinonitrilo (25; 4,0 g, 14,6 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno se añadió DMAP (178 mg, 1,46 mmol) y trietilamina (2,5 mL, 17,5 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de agua con hielo y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,7 mL, 21,9 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (20% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 1,66 g de 26. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2.70 (s, 3H), 2.16 - 2.20 (m, 1H), 1.23-1.25 (m, 2H), 1.19- 1.22 (m, 2H).

20 Etapa Dd: (R)-5-bromo-6-ciclopropil-4-metil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (27). Una mezcla del anterior triflato 26 (1,66 g, 4,3 mmol), (R)-2-metilpiperazina (738 mg, 6,46 mmol) y trietilamina (1,8 mL, 12,9 mmol) suspendida en 5 mL de MeCN se sometió a reacción por microondas a 150°C durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó luego con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea en columna (10% de DCM/MeOH) proporcionó 330 mg de 27 como un sólido amarillento claro. MS (ES) M+H esperado 335.1, encontrado 335.2. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 4.08 - 4.16 (m, 0,5H), 4.05 - 4.08 (m, 1H), 4.01 - 4.04 (m, 0,5H), 2.99 - 3.08 (m, 1H), 2.97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2.88 - 2.95 (m, 1H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 2.55 - 2.57 (m, 3H), 1.77 (br. s., 1H), 1.12 (s, 1,5H), 1.10 (s, 1,5H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 1.00 - 1.05 (m, 2H).

30 Etapa Ee: (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (28). A 50 mL de matraz de fondo redondo se añadió (R)-5-bromo-6-ciclopropil-4-metil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (27; 1,12 g, 3,34 mmol), 3 ácido metoxipropanoico (0,63 mL, 6,68 mmol), HATU (2,54 g, 6,68 mmol), DIPEA (3,8 g, 10 mmol) y 10 mL cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción. Después de lavar la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea en columna (20% de EtOAc/éter de petróleo) produjo 1,7 g de 28 como un sólido amarillento. MS (ES) M+H esperado 421.1, encontrado 421.3. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 4.90 (br. s., 0,5H), 4.52 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4.22 (br. s., 0,5H), 3.95 - 4.13 (m, 2H), 3.78 (br. s., 0,5H), 3.74 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3.50 - 3.61 (m, 0,5H), 3.38 (s, 3H), 3.07 - 3.24 (m, 1,5H), 2.90 - 3.06 (m, 1H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 1.27 (d, J = 6,3 Hz, 1,5H), 1.09 (s, 2H), 1.05 - 1.08 (m, 2H).

40 Otros intermedios 28 se prepararon de manera similar de acuerdo con el Esquema 3, ya sea: (1) reemplazando (R)-2-metilpiperazina en la Etapa Dd con una piperazina alternativamente sustituida o no sustituida; y/o (2) reemplazando el ácido 3-metoxipropanoico en la Etapa Ee con un ácido alternativo.

45 **Ejemplo 4** Preparación de (R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 189). Una mezcla de bromuro 7 del Ejemplo 1 (26 mg, 0,06 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (17 mg, 0,089 mmol), Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0,003 mmol) y K₂CO₃ (16 mg, 0,119 mmol) suspendido en 1 mL de DMF se sometió a reacción por microondas a 150°C durante 45 min. Después de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 19 mg de Compuesto 189 en forma de un aceite amarillento. MS (ES) M+H esperado 475.2, encontrado 475.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4.93 (br. s., 0,5H), 4.56 (d, J = 11,0 Hz, 0,5H), 4.44 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.28 (br. s., 0,5H), 3.83 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3.68 - 3.79 (m, 2H), 3.53 - 3.64 (m, 0,5H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (br. s., 0,5H), 3.33 (br. s., 0,5H), 3.10 - 3.28 (m, 1,5H), 3.07 (dt, J = 13,3, 1 Hz, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 1.30 (d, J = 6,3 Hz, 1,5H), 1.16 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Otros compuestos de fórmula II enumerados a continuación, en donde R^{1b} es arilo o heteroarilo; y R² es isopropilo o ciclopropilo se prepararon de manera similar utilizando cualquiera de los intermedios 7 (Esquema 1), 17 (Esquema 2) o 28 (Esquema 3) como material de partida.

(R)-2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 185).

55 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6.48 - 6.55 (m, 1H), 4.86 - 4.96 (m, 1H), 4.43 - 4.59 (m, 2H), 4.38 (dt, J = 13,3, 2,0 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.46 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1H), 3.28 (td, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 3.07 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1.16 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 6H). LC-MS : m/z 483.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 187).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.56 - 6.63 (m, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.45 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.42 (m, 2H), 3.42 - 3.64 (m, 1H), 3.31 - 3.41 (m, 1H), 3.18 (td, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 3.07 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 6H).. LC-MS : m/z 483.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 188).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 6.95 - 7.00 (m, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 4.95 (br. s., 0.5H), 4.59 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.48 (m, 3H), 3.89 - 4.06 (m, 2H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.57 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.20 - 3.38 (m, 1H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 3.00 - 3.08 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 513.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-m-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 190).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 - 7.09 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.41 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 3.24 (td, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 3.15 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 6H). LC-MS : m/z 429.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-m-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 191).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 2H), 6.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.20 - 4.50 (m, 3H), 3.41 - 3.61 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 3.08 - 3.19 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 - 1.19 (m, 6H). LC-MS : m/z 429.1 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-m-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 192).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 2H), 6.89 - 6.99 (m, 2H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 4.19 - 4.33 (m, 2H), 3.90 - 4.05 (m, 2H), 3.80 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.51 - 3.63 (m, 0.5H), 3.17 - 3.33 (m, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 1H), 2.99 - 3.10 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS : m/z 459.1 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-m-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 193).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.30 - 4.44 (m, 2H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.71 - 3.78 (m, 2H), 3.52 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.24 - 3.36 (m, 1H), 3.10 - 3.23 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 421.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 195)

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.67 - 7.84 (m, 3H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.84 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.49-4.69(m, 2H), 3.81 - 4.22 (m, 1H), 3.22-3.57 (br. s., 3H), 3.07 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.19 - 2.38 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 - 1.05 (m, 6H). LC-MS: m/z 511.1 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-isopropil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 196).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.64 - 7.75 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.37-7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (ddd, J = 4.8, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 6.87 - 7.02 (m, 2H), 4.68 - 4.82 (m, 1.5H), 4.35 - 4.54 (m, 1.5H), 3.81 - 4.11 (m, 3H), 3.63 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 3.37 - 3.53 (m, 0.5H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 2.96 - 3.08 (m, 2H), 2.18 - 2.32 (m, 0.5H), 2.04 - 2.17 (m, 0.5H), 1.17 (dd, J = 6.7, 3.6 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.08 (dd, J = 11.0, 6.5 Hz, 3H), 0.87 - 0.93 (m, 1.5H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H). LC-MS: m/z 541.1 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 197).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.66 - 7.76 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.68 - 4.84 (m, 1.5H), 4.47-4.5 (s, 1.5H), 3.88 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.69 - 3.82 (m, 2H), 3.61 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 3.42 - 3.52 (m, 0.5H), 3.38 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.12 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 2.90 - 3.02 (m, 0.5H), 2.53 - 2.83 (m, 2H), 2.17 - 2.30 (m, 0.5H), 1.98 - 2.16 (m, 0.5H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H). LC-MS: m/z 407.4 (M+H)⁺.

(R)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 199).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 6.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.41 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.20-4.28 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.59 (m, 1H), 3.25 - 3.37 (m, 1H), 3.03 - 3.18 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 6H). LC-MS: m/z 447.2 (M+H)⁺.

5 (R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-m-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 200).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 6.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.41 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.20-4.28 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.59 (m, 4H), 3.25 - 3.37 (m, 4H), 3.03 - 3.18 (m, 8H), 2.41 (s, 11H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 11H), 1.14 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 6H). LC-MS : m/z 443.3 (M+H)⁺.

10 (R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-nicotinonitrilo (Compuesto 201).

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 6.35 - 6.42 (m, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.34 - 4.53 (m, 2H), 4.20 - 4.34 (m, 1H), 3.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.40 (m, 1H), 3.16 (td, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.38 - 1.48 (m, 3H), 1.16 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 6H). LC-MS: m/z 497.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-5-(4-isopropilfenil)-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 202).

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 6.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.59-4.68 (br. s., 1H), 4.30 - 4.43 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 3.14 - 3.22 (m, 1H), 3.06 - 3.14 (m, 1H), 2.96 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.39 - 1.45 (m, 3H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.15 (dd, J = 6.8, 3.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 471.3 (M+H)⁺.

(R)-5-(furan-3-il)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 203)

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.64 (s, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.18-4.26 (br. s., 1H), 3.38 - 3.56 (m, 1H), 3.22 - 3.35 (m, 2H), 3.11 (td, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.47 (m, 3H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 419.2 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(furan-3-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 204).

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.38 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.31 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.48 (br. s., 1H), 3.32 (dd, J = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.30 (m, 1H), 3.14 (td, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 405.2 (M+H)⁺.

(R)-5-(furan-3-il)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 205).

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.63 (s, 1H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.38 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.35 (m, 2H), 3.80 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 0.5H), 3.36 - 3.39 (m, 3H), 3.23 - 3.35 (m, 2H), 3.06 - 3.17 (m, 1H), 2.64 - 2.80 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 397.2 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-(4-isopropilfenil)nicotinonitrilo (Compuesto 206).

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.39 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 13.2, 1.9 Hz, 2H), 3.49 (br. s., 1H), 3.32 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, 1H), 3.08 - 3.23 (m, 2H), 2.96 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.15 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 6H). LC-MS: m/z 457.2 (M+H)⁺.

(R)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 207).

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.0 Hz, 0.5H), 4.40 (dd, J = 12.2, 1.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.35 (m, 2H), 3.82 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.69 - 3.78 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.26 - 3.35 (m, 1H), 3.13 - 3.22 (m, 1H), 3.03 - 3.12 (m, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 425.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-5-(4-isopropilfenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 208).

50 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 2H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 4.95 (br. s., 0.5H), 4.58 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.37 - 4.44 (m, 1H), 4.22 - 4.37 (m, 2H), 3.83 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.80 (m, 2H), 3.55 - 3.67 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.33 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.25 (m, 2H), 2.98 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.83 (m, 1H),

2.55 - 2.67 (m, 1H), 1.43 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.34 (m, 1.5H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 449.2 (M+H)⁺.

(R)-5-(benzofuran-2-il)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 209).

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.38 - 4.64 (m, 2H), 4.27 (br. s., 0.5H), 3.83 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.75 (br. s., 2H), 3.55 (quin, J = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.08 - 3.29 (m, 2H), 2.66 - 2.83 (m, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.33 (br. s., 1.5H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 447.1 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 210).

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.23 - 9.28 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 0.5H), 4.37 - 4.53 (m, 2H), 4.29 (br. s., 0.5H), 3.84 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.68 - 3.79 (m, 2H), 3.52 - 3.64 (m, 0.5H), 3.40 - 3.46 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 3.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.93 - 3.04 (m, 1H), 2.65 - 2.78 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.19 (dd, J = 6.7, 1.1 Hz, 6H). LC-MS: m/z 409.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(naftalen-2-il)nicotinonitrilo (Compuesto 211).

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.83 - 7.97 (m, 3H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 7.49 - 7.60 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.57 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 4.27 (br. s., 1H), 3.83 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.69 - 3.79 (m, 2H), 3.54 - 3.65 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.29 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.24 (m, 1H), 3.06 - 3.17 (m, 1H), 2.66 - 2.83 (m, 1H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.3 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 457.1 (M+H)⁺.

20 (R)-6-isopropil-5-(3-metoxifenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 212).

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.79 (m, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.77 (m, 2H), 3.53 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.26 - 3.36 (m, 1H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.41 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.10 - 1.19 (m, 6H). LC-MS: m/z 437.1 (M+H)⁺.

(R)-2-isopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 213).

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.69 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 9.8 Hz, 0.5H), 4.34 - 4.51 (m, 2H), 4.28 (br. s., 1H), 3.83 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.68 - 3.79 (m, 2H), 3.58 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.14 - 3.28 (m, 2H), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 2.65 - 2.83 (m, 1H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 408.1 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-5-(4-metoxifenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 214).

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 6.92 - 7.01 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.75 (br. s., 2H), 3.53 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.66 - 2.82 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 437.3 (M+H)⁺.

(R)-5-(4-clorofenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 215).

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.14 - 7.20 (m, 2H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.36 (m, 2H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.69 - 3.78 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.27 - 3.37 (m, 1H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 3.11 (m, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 441.1 (M+H)⁺.

5-(4-etilfenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 216).

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.38 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.75 (br. s., 2H), 3.51 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 3.10 (d, J = 14.3 Hz, 0.5H), 2.77 (br. s., 0.5H), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (br. s., 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.32 (br. s., 1.5H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 435.3 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(naftalen-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 217).

50 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 4.96 (br. s., 0.5H), 4.59 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.85 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.81 (m, 2H), 3.55 - 3.67 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.07 - 3.27 (m, 2H), 2.67 - 2.76

(m, 2H), 2.53 - 2.66 (m, 1H), 1.45 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 457.3 (M+H)⁺.

(R)-5-(3-clorofenil-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 218).

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.11 - 7.14 (m, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 3.53 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.04 - 3.12 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.50 - 2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 441.2 (M+H)⁺.

(R)-5-(3,4-dimetilfenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 220).

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.32 - 4.42 (m, 1H), 4.29 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.85 (m, 0.5H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 3.53 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.24 - 3.35 (m, 1H), 3.17 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 3.01 - 3.12 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 2.31 (d, J = 3.0 Hz, 6H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 435.4 (M+H)⁺.

15 *(R)-5-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 221).*

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 5.8, 1.3 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.21 - 4.45 (m, 3H), 3.81 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.77 (m, 2H), 3.52 - 3.63 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.26 - 3.37 (m, 1H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439.4 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 222).

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 3H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 3.53 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.04 - 3.12 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.50 - 2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 407.4 (M+H)⁺.

(R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 223).

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.96 (m, 0.5H), 4.55 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.18 - 4.46 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.78 - 3.86 (m, 0.5H), 3.71 - 3.78 (m, 2H), 3.52 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.33 (s, 1.5H), 1.28 (s, 1.5H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 467.3 (M+H)⁺.

(R)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 224).

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.57 (s, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 1H), 6.64 - 6.73 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.20 - 4.43 (m, 3H), 3.81 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.53 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.25 - 3.36 (m, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 2H), 2.64 - 2.80 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 451.3 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 230).

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.27 - 4.46 (m, 3H), 3.78 - 3.88 (m, 0.5H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.29 - 3.36 (m, 1H), 3.13 - 3.24 (m, 1H), 3.07 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 491.3 (M+H)⁺.

45 *(R)-5-(3-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 231).*

50 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.39 (td, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.26 - 4.45 (m, 3H), 3.82 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.27 - 3.35 (m, 1H), 3.16 - 3.23 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 443.3 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 232).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.27 (s, 4H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.49 - 4.61 (m, 0.5H), 4.26 - 4.47 (m, 3H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.72 - 3.77 (m, 2H), 3.51 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.28 - 3.36 (m, 1H), 3.13 - 3.23 (m, 1H), 3.08 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 491.3 (M+H)⁺.

5 (R)-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 233).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.27 (s, 4H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.49 - 4.61 (m, 0.5H), 4.26 - 4.47 (m, 3H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.72 - 3.77 (m, 2H), 3.51 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.28 - 3.36 (m, 1H), 3.13 - 3.23 (m, 1H), 3.08 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 465.3 (M+H)⁺.

10 (R)-6-isopropil-5-(isoquinolin-4-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 234).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.33 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 - 8.16 (m, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 4.96 (br. s., 0.5H), 4.58 (br. s., 0.5H), 4.31 - 4.54 (m, 3H), 3.86 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.56 - 3.67 (m, 0.5H), 3.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.40 (m, 3H), 3.08 - 3.33 (m, 1H), 2.65 - 2.78 (m, 2H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 1.44 (d, J = 4.5 Hz, 1.5H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.05 - 1.11 (m, 6H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H)⁺.

15 (R)-6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 219).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.57 (s, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.07 - 4.33 (m, 3H), 3.77 - 3.84 (m, 0.5H), 3.71 - 3.76 (m, 2H), 3.48 - 3.60 (m, 0.5H), 3.36 - 3.41 (m, 3H), 3.25 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.06 - 3.18 (m, 1H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 1.95 - 2.07 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.12 - 1.18 (m, 2H), 0.91 - 0.97 (m, 2H). LC-MS: m/z 423.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-m-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 225).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 3H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 3.80 - 4.36 (m, 3H), 3.80 (br. s., 0.5H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.50 - 3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.19 - 3.29 (m, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.62 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 1.39 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.17 (m, 2H), 0.89 - 0.97 (m, 2H). LC-MS: m/z 419.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 226).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.82 - 4.95 (m, 0.5H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.17 - 4.39 (m, 3H), 3.80 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.49 - 3.62 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.24 - 3.33 (m, 1H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 3.5 Hz, 1.5H), 1.14 - 1.20 (m, 2H), 0.93 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 473.3 (M+H)⁺.

30 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 227).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 0.5H), 4.12 - 4.34 (m, 3H), 3.81 (br. s., 0.5H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 11.4 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (br. s., 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.63 - 2.78 (m, 1H), 2.58 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.13 - 1.18 (m, 2H), 0.93 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 489.2 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 228).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.17 - 4.36 (m, 3H), 3.77 - 3.86 (m, 0.5H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.80 (m, 1H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.35 - 1.42 (m, 1.5H), 1.28 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.14 - 1.20 (m, 2H), 0.93 - 1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 489.2 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(3-fluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 229).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.41 (td, J = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.12 - 4.34 (m, 3H), 3.77 - 3.85 (m, 0.5H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.06 - 3.16 (m, 1H), 2.64 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.12 - 1.19 (m, 2H), 0.93 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 423.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 235).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.57 (s, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.11 - 4.33 (m, 3H), 3.80 (br. s., 0.5H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 0.5H), 3.36 - 3.41 (m, 3H), 3.25 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.32 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.26 - 1.30 (m, 1.5H), 1.12 - 1.17 (m, 2H), 0.92 - 0.97 (m, 2H). LC-MS: m/z 437.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(3-metoxifenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 236).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.18-4.26 (m, J = 12.7 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (d, J = 5.5 Hz, 0.5H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.25 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.18 (m, 2H), 0.91 - 0.96 (m, 2H). LC-MS: m/z 435.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 237).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 6.92 - 6.95 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 14.1 Hz, 0.5H), 4.16 - 4.30 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.78 - 3.84 (m, 0.5H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 3.55 (br. s., 0.5H), 3.37 (s, 1H), 3.24 (br. s., 1H), 3.03-3.09 (m., 1H), 2.66 - 2.79 (m, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.08 - 2.15 (m, 1.5H), 1.38 (br. s., 1.5H), 1.13 - 1.17 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 8.0, 3.3 Hz, 2H). LC-MS: m/z 465.1 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-4-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 242).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.47 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 3.98 - 4.27 (m, 3H), 3.75 (q, J = 6.0 Hz, 2.5H), 3.53 - 3.63 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 2.94 - 3.06 (m, 1H), 2.69 - 2.81 (m, 1H), 2.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.06 - 1.08 (m, 2H), 0.83 - 0.88 (m, 2H). LC-MS: m/z 456.2 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-3-il)nicotinonitrilo (Compuesto 246).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.64 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 4.8, 3.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.32 (m, 2.5H), 3.67 - 3.84 (m, 2.5H), 3.55 (br. s., 0.5H), 3.18 - 3.34 (m, 1H), 2.96 - 3.18 (m, 1.5H), 2.50 - 2.71 (m, 2H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 1.5H), 1.24 - 1.30 (m, 1.5H), 1.12 - 1.18 (m, 2H), 0.92 - 1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 411.3 (M+H)⁺.

(R)-5-(benzo[b]tiofen-2-il)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 247).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.82 - 7.87 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.24 - 4.39 (m, 3H), 3.70 - 3.80 (m, 2.5H), 3.35 - 3.41 (m, 3H), 3.29 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.03 - 3.20 (m, 1.5H), 2.63 - 2.78 (m, 1H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 2.34 - 2.44 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.23 - 1.29 (m, 1.5H), 1.15 - 1.21 (m, 2H), 0.95 - 1.06 (m, 2H). LC-MS: m/z 461.3 (M+H)⁺.

(R)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 248).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.16 - 4.37 (m, 3H), 3.70 - 3.81 (m, 2.5H), 3.50 - 3.64 (m, 0.5H), 3.37 - 3.42 (m, 3H), 3.28 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.87 (m, 1H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 4.0 Hz, 1.5H), 1.14 - 1.21 (m, 2H), 0.94 - 1.03 (m, 2H). LC-MS: m/z 457.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(2-fluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 249).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.37 (m, 3H), 3.78 - 3.86 (m, 0.5H), 3.70 - 3.78 (m, 2H), 3.51 - 3.61 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 1H), 2.65 - 2.82 (m, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.12 - 1.19 (m, 2H), 0.92 - 0.98 (m, 2H). LC-MS: m/z 423.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 250).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 6.91 - 7.04 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.18 - 4.37 (m, 3H), 3.78 - 3.85 (m, 0.5H), 3.71 - 3.78 (m, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.23 - 3.33 (m, 1H), 3.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.19 (m, 2H), 0.96 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 441.3 (M+H)⁺.

(R)-2-ciclopropil-6'-metoxi-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 252).

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.36 (m, 3H), 3.96 - 4.02 (m, 3H), 3.76 - 3.86 (m, 0.5H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.53 - 3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.21 - 3.31 (m, 1H), 3.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 1.93 - 2.04 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.12 - 1.19 (m, 2H), 0.92 - 1.00 (m, 2H). LC-MS: m/z 436.2 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(1H-indol-5-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 253).

10 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.28 (br. s., 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.12 - 4.33 (m, 3H), 3.81 (br. s., 0.5H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 - 3.63 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.01 - 3.17 (m, 1H), 2.66 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.11 - 2.21 (m, 1H), 1.41 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.17 (m, 2H), 0.87 - 0.94 (m, 2H). LC-MS: m/z 444.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Compuesto 241).

15 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.17 (s, 2H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.03 - 4.22 (m, 3H), 3.79 (br. s., 0.5H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.63 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.16 - 3.25 (m, 1H), 2.92 - 3.08 (m, 1H), 2.64 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.56 - 1.63 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.03 - 1.09 (m, 2H), 0.79 - 0.84 (m, 2H). LC-MS: m/z 437.2 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-5-m-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 243).

20 ^1H RMN (DMSO-d₆) δ 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 4.24 (br. s., 0.5H), 4.03 - 4.19 (m, 2H), 3.76 (s, 0.5H), 3.75 (s, 2H), 3.55 - 3.64 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.11 - 3.26 (m, 1H), 2.93 - 3.08 (m, 1H), 2.68 - 2.80 (m, 1H), 2.61 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.62 - 1.71 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.01 - 1.11 (m, 2H), 0.80 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 433.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(3-metoxifenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Compuesto 251).

25 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 3.96 - 4.21 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 3.52 - 3.63 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.09 - 3.25 (m, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 1H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.16 - 2.29 (m, 3H), 1.63 - 1.72 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.29 - 1.33 (m, 1.5H), 1.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.78 - 0.84 (m, 2H). LC-MS: m/z 449.3 (M+H)⁺.

30 *(R)*-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(4-(trifluorometoxi)-fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 255).

35 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.31 - 7.36 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 - 7.28 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 4.01 - 4.22 (m, 2.5H), 3.69 - 3.85 (m, 2.5H), 3.53 - 3.67 (m, 0.5H), 3.36 - 3.43 (m, 3H), 3.12 - 3.28 (m, 1.5H), 2.94 - 3.12 (m, 1H), 2.66 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.16 - 2.22 (m, 3H), 1.54 - 1.65 (m, 1H), 1.39 - 1.46 (m, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.03 - 1.12 (m, 2H), 0.80 - 0.89 (m, 2H). LC-MS: m/z 503.3 (M+H)⁺.

6-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-nicotinonitrilo (Compuesto 256)

40 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.16 - 7.25 (m, 1H), 6.93 - 7.07 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.03 - 4.30 (m, 2.5H), 3.71 - 3.86 (m, 2.5H), 3.51 - 3.67 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.12 - 3.30 (m, 1.5H), 2.95 - 3.11 (m, 1H), 2.73 (td, J = 15.3, 7.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 3H), 1.53 - 1.61 (m, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 1.5H), 1.32 (t, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.03 - 1.17 (m, 2H), 0.82 - 0.93 (m, 2H). LC-MS: m/z 455.4 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(3-fluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Compuesto 257).

45 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.12 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.04 - 4.22 (m, 2.5H), 3.72 - 3.84 (m, 2.5H), 3.53 - 3.67 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.12 - 3.29 (m, 1.5H), 2.93 - 3.11 (m, 1H), 2.66 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.25 (m, 3H), 1.57 - 1.64 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.08 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 0.80 - 0.91 (m, 2H). LC-MS: m/z 437.4 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Compuesto 258).

50 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.23 - 7.33 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.23 (br. s., 1H), 4.01 - 4.21 (m, 1.5H), 3.70 - 3.84 (m, 2.5H), 3.50 - 3.66 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.10 - 3.28 (m, 1.5H), 2.92 - 3.09 (m, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 2.32 - 2.39 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.60 -

1.70 (m, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 1.5H), 1.30 - 1.35 (m, 1.5H), 1.07 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 0.83 (dt, J = 7.5, 3.5 Hz, 2H). LC-MS: m/z 451.4 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(naftalen-2-il)nicotinonitrilo (Compuesto 259)

5 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.57 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.05 - 4.32 (m, 3H), 3.83 (br. s., 0.5H), 3.77 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.56 - 3.67 (m, 0.5H), 3.41 (s, 3H), 3.17 - 3.29 (m, 1H), 2.96 - 3.12 (m, 1H), 2.67 - 2.83 (m, 1H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.63 - 1.71 (m, 1H), 1.45 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.35 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.05 - 1.14 (m, 2H), 0.77 - 0.83 (m, 2H). LC-MS: m/z 469.4 (M+H)⁺.

(R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 260).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.87 (br. s., 2H), 7.86 (br. s., 2H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.71 (s, 0.5H), 4.31-4.35 (s, 3H), 3.82 (br. s., 0.5H), 3.71 - 3.79 (m, 2H), 3.58 (br. s., 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.21 (br. s., 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 1H), 1.45 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.35 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.05 - 1.14 (m, 2H), 0.77 - 0.83 (m, 2H). LC-MS: m/z 420.5 (M+H)⁺.

(R)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Compuesto 261).

15 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 - 6.71 (m, 2H), 6.03 - 6.10 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.03 - 4.24 (m, 3H), 3.80 (br. s., 0.5H), 3.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 11.7 Hz, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.18 - 3.25 (m, 1H), 2.92 - 3.08 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.54 - 2.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.68 - 1.77 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.06 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 6.1 Hz, 2H) LC-MS: m/z 463.3 (M+H)⁺.

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(tiofen-3-il)nicotinonitrilo (Compuesto 262).

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.47 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 3.98 - 4.27 (m, 3H), 3.75 (q, J = 6.0 Hz, 2.5H), 3.53 - 3.63 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 2.94 - 3.06 (m, 1H), 2.69 - 2.81 (m, 1H), 2.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.06 - 1.08 (m, 2H), 0.83 - 0.88 (m, 2H). LC-MS: m/z 425.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 5 Preparación de *(R)*-5-bencil-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 239). Una mezcla del bromuro 7 del Ejemplo 1 (20 mg, 0.049 mmol) y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (4 mg, 0.005 mmol) en 1 mL de THF seco se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió bromuro de bencilzinc (2 mL de solución 0.5 M en THF, 0.098 mmol) mediante una aguja de transferencia, y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 h antes de que se evaporara la sustancia volátil a presión reducida. El sólido negro se aplicó a la parte superior de una columna de gel de sílice instantánea, que se eluyó con CH₂Cl₂ y luego con CH₂Cl₂-EtOAc 8:1 para obtener 5.1 mg del Compuesto 239 como un sólido rojizo. MS (ES) M+H esperado 421.3, encontrado 421.2. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.43 (s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.16 - 4.36 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (br. s., 0.5H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 - 3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 3.12 - 3.21 (m, 1H), 2.63 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.28 - 1.32 (m, 1.5H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Otros compuestos de fórmula II enumerados a continuación, en donde R^{1b} es alquilo, -CH₂-arilo o -CH₂-heteroarilo; y R² es isopropilo o ciclopropilo se prepararon de manera similar utilizando cualquiera de los intermedios 7 (Esquema 1), 17 (Esquema 2) o 28 (Esquema 3) como material de partida.

(R)-5-bencil-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (Compuesto 245).

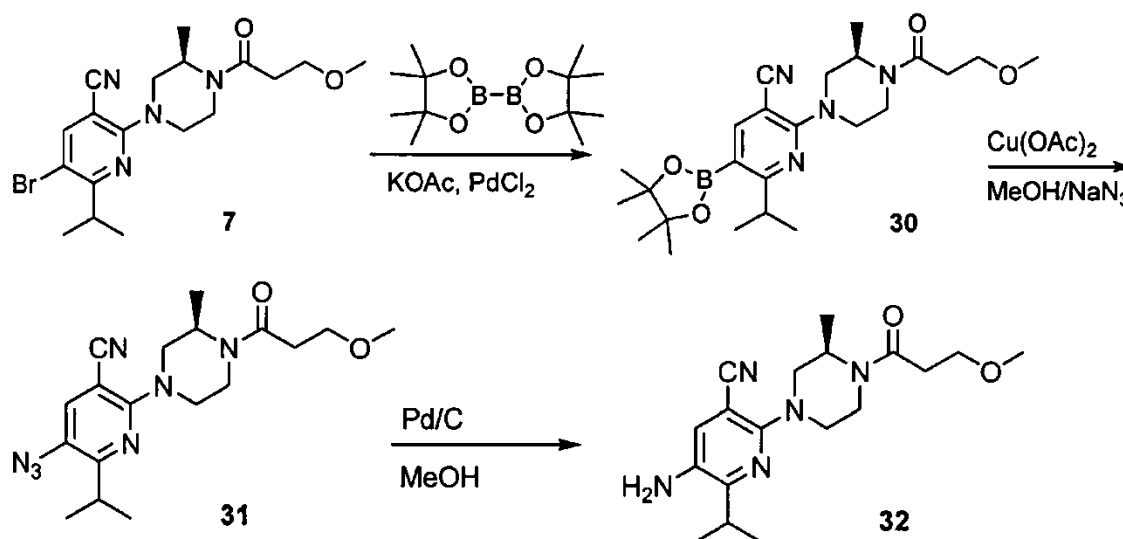
45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 14.1 Hz, 0.5H), 4.22 (br. s., 0.5H), 4.16 (s, 2H), 4.09 (d, J = 15.6 Hz, 1.5H), 3.97 - 4.05 (m, 1H), 3.69 - 3.82 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 3H), 3.15 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 2.90 - 3.05 (m, 1H), 2.66 - 2.81 (m, 1H), 2.54 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.35 (br. s., 1.5H), 1.07 - 1.15 (m, 2H), 0.90 - 0.92 (m, 2H). LC-MS: m/z 433.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6 Preparación de *(R)*-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(metil(2-(metil amino)etil)amino)nicotinonitrilo (Compuesto 238). Se preparó *(R)*-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(metil(2-(metil amino)etil)amino)nicotinonitrilo (Compuesto 238) mezclando bromuro 7 (30 mg, 0.074 mmol), CuI (0.7 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (20 mg, 0.147 mmol) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (3.25 mg, 0.035 mmol) en un tubo de microondas de 5 mL tapado con un septum de goma. El tubo se colocó al vacío y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se añadieron piperidina (19 mg, 0.22 mmol) y DMSO (1 mL) al tubo y el septum de goma se reemplazó rápidamente con la tapa del tubo de microondas. La reacción se calentó en un baño de aceite a 120°C durante la noche antes de enfriarse, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El EtOAc se eliminó en un evaporador rotatorio. El compuesto 238 se obtuvo en cantidad de 10 mg a través de TLC preparativa (DCM: MeOH/10:1) de separación. MS (ES) M+H esperado 417.3, encontrado 417.5. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ

7.56 (s, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 4.02 - 4.31 (m, 3H), 3.67 - 3.83 (m, 3H), 3.47 - 3.64 (m, 2H), 3.34 - 3.41 (m, 3H), 3.16 - 3.30 (m, 1H), 2.93 - 3.13 (m, 4H), 2.74 - 2.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.39 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.30 - 1.34 (m, 1.5H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

Ejemplo 7 Preparación de (R)-5-amino-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo. De acuerdo con el Esquema 4, se preparó (R)-5-amino-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo.

Esquema 4:



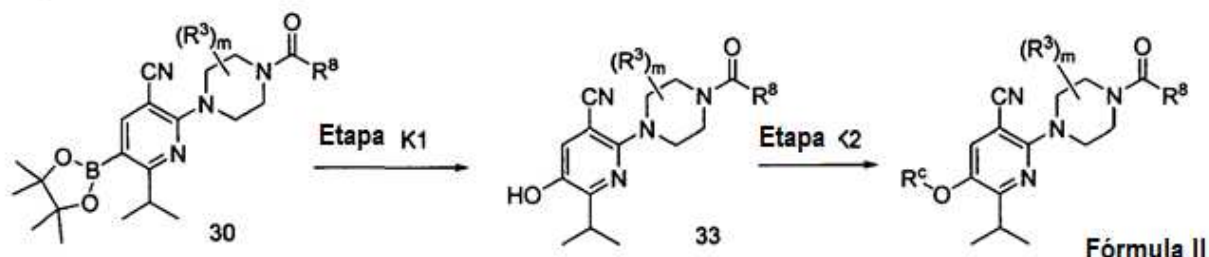
(R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (30). A una solución de (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (7; 747 mg, 1.8 mmol) en DMF (8 mL) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (563 mg, 2.2 mmol) y KOAc (538 mg, 5.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de la adición de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (45 mg, 0.03 mmol). Después de lavar con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. El análisis por LC-MS indicó que el material de partida todavía estaba presente, la temperatura se elevó a 120°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (25% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 334 mg de 30 como un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 457.3, encontrado 457.4. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.16 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.39 (m, 3H), 3.76 - 3.85 (m, 0.5H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.02 - 3.20 (m, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.34 (s, 12H), 1.19-1.21 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 3H), 1.23-1.25 (d, J = 6.8Hz, 3H).

(R)-5-azido-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (31). A una solución del boronato 30 anterior (10 mg, 0.022 mmol) y Cu(OAc)₂.H₂O (0.5 mg, 0.0025 mmol) en MeOH (0.2 mL) se añadió lentamente NaN₃ (2.4 mg, 0.037 mmol) con agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar y diluir con agua, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (acetato de etilo al 25%/éter de petróleo) proporcionó 3.7 mg de 31 como un sólido amarillento. MS (ES) M+H esperado 372.2, encontrado 372.3.

(R)-5-amino-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (32). A una solución de la azida 31 anterior (10 mg, 0.027 mmol) en 1 mL de MeOH se añadió 10% de Pd/C (0.5 mg). La mezcla resultante se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de hidrógeno. Después de que el análisis de LC-MS mostró la formación del producto deseado, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía de columna (25% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 9 mg de 32 como un sólido rosa. MS (ES) M+H esperado 346.2, encontrado 346.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.25 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.20 (br. s., 1H), 3.95 - 4.07 (m, 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.75 (br. s., 0.5H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.63 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.02 - 3.21 (m, 2H), 2.88 - 3.02 (m, 1H), 2.62 - 2.78 (m, 1H), 2.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.31-1.32 (m, 1.5H), 1.26 (s, 6H).

Ejemplo 8 Preparación de (R)-5-(benciloxi)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 254). El compuesto 254 se preparó de acuerdo con el Esquema general 5, a continuación:

Esquema 5:



en donde

R^o es -CH₂-arilo o -CH₂-heteroarilo.

5 Etapa K-1: (R)-5-hidroxi-6-isopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo. A una solución de boronato 30 del Ejemplo 7 (30 mg, 0.066 mmol) en 15 mL de THF, a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de NaOH (2.86 g, 0.07 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de 30% de H₂O₂ (2.43 mg, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales antes de que se ajustara a pH neutro y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (50% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 21 mg de 33. MS (ES) M+H esperado 347.2, encontrado 347.3. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 7.26 (s, 1H), 4.82 (br. s., 0.5H), 4.47 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.39 (br. s., 0.5H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 3.79 - 3.92 (m, 2H), 3.55 - 3.74 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.10 - 3.23 (m, 1H), 2.95 - 3.10 (m, 1H), 2.81 - 2.93 (m, 1H), 2.71 - 2.81 (m, 1H), 2.59 - 2.69 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.36 (br. s., 1.5H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

15 Etapa K-2: (R)-5-(benciloxi)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 254). A una solución de (R)-5-hidroxi-6-isopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (33; 15 mg, 0.043 mmol) en 1 mL de THF se añadió NaH al 60% (2.1 mg, 0.052 mmol) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió bromuro de bencilo (8.9 mg, 0.052 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar la mezcla de reacción, la separación por TLC preparativa del crudo (acetato de etilo al 50%/éter de petróleo) produjo 6.5 mg del Compuesto 254 en forma de un sólido de color amarillento. MS (ES) M+H esperado 437.3, encontrado 437.4. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.33 - 7.43 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.21 (br. s., 0.5H), 4.02 - 4.09 (m, 1H), 3.90 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.85 (m, 3H), 3.51 - 3.61 (m, 0.5H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.09 - 3.23 (m, 1H), 2.91 - 3.07 (m, 1H), 2.63 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

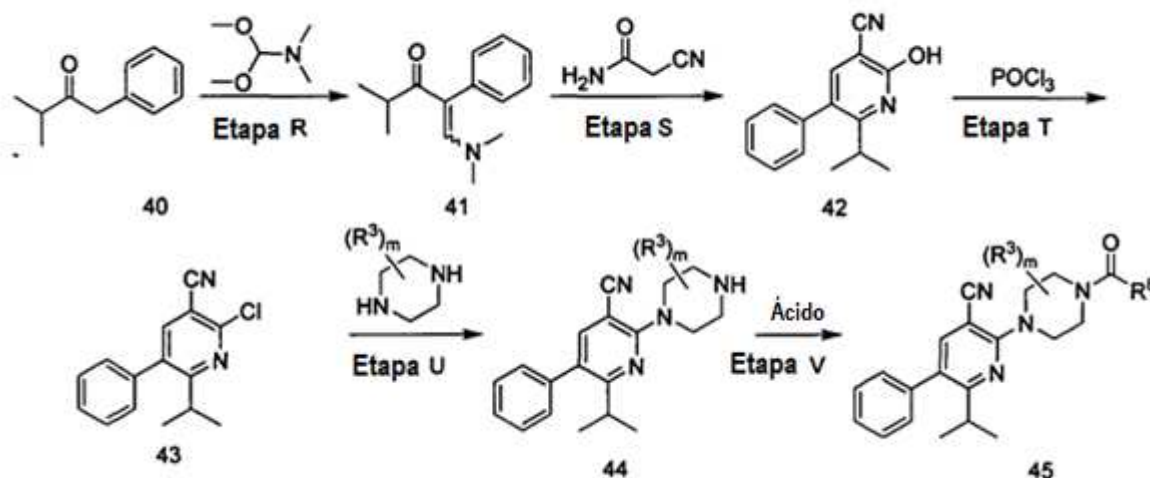
25 Otros compuestos de fórmula II enumerados a continuación, en donde R^{1b} es -O-CH₂-arilo u -O-CH₂-heteroarilo; y R² es isopropilo o ciclopropilo se prepararon de manera similar de acuerdo con el Esquema 5 reemplazando (R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo 30 con boronatos alternativos preparados a partir de cualquiera de los intermedios 7 (Esquema 1), 17 (Esquema 2) o 28 (Esquema 3) usando procedimientos similares establecidos adelante en el Ejemplo 7 para preparar 30.

(R)-5-(benciloxi)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 254).

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.33 - 7.43 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.21 (br. s., 0.5H), 4.02 - 4.09 (m, 1H), 3.90 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.85 (m, 3H), 3.51 - 3.61 (m, 0.5H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.09 - 3.23 (m, 1H), 2.91 - 3.07 (m, 1H), 2.63 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 437.4 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 9** Preparación de (R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 164). El compuesto 164 (45, en donde m es 1; R³ es 3-metilo; y R⁸ es 2-metilfuran-3-ilo) se preparó de acuerdo con el esquema general expuesto a continuación en el Esquema general 6.

Esquema 6:



Etapa R: 1-(dimetilamino)-4-metil-2-fenilpent-1-en-3-ona (41). A una solución de 3-metil-1-fenilbutan-2-ona (40; 3.38 g, 20 mmol) en 40 mL de DMF anhidro se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (5.958 g, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. Después de la eliminación de DMF y el exceso de acetal, se obtuvieron 4.3 g de 41 como un producto crudo y se usaron en la reacción subsiguiente sin purificación adicional. MS (ES) M+H esperado 218.2, encontrado 218.0.

Etapa S: 2-hidroxi-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (42). A 20 mL de una solución anhidra de DMF que contiene 960 mg de hidruro de sodio (22 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) se añadió gota a gota una solución de 1-(dimetilamino)-4-metil-2-fenilpent-1-en-3-ona (41; 4.3 g, 20 mmol) en 35 mL de DMF, cianoacetamida (1.72 g, 20 mmol) y 2 mL de MeOH. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. Después de la eliminación de DMF a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea en columna (1:10 acetato de etilo/éter de petróleo) produjo 3.84 g de 42 en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 239.1, encontrado 239.0. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.85 - 2.97 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

Etapa T: 2-cloro-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (43). Una mezcla de 2-hidroxi-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (42; 2.3 g, 10 mmol), 5 mL de tricloruro de fosforilo y una gota de DMF se calentó a reflujo durante la noche hasta que la LC-MS indicó la conversión completa al producto. Después de la evaporación del exceso de tricloruro de fosforilo a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno y se neutralizó cuidadosamente con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se lavó posteriormente con HCl 1N y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea en columna (1:5 de acetato de etilo/éter de petróleo) produjo 2.4 g de 43 como un sólido amarillento. MS (ES) M+H esperado 257.1, encontrado 257.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 3H), 7.28 (br. s., 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 3.20 (spt, J = 6.7 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

Etapa U: (R)-6-isopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (44). Una mezcla del anterior cloruro 43 (192.5 mg, 0.75 mmol), (R)-2-metilpiperazina (187.8 mg, 1.875 mmol) y trietilamina (0.261 mL, 1.875 mmol) suspendida en 2 mL de acetonitrilo se sometió a reacción por microondas a 175°C durante 45 min. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna para dar 184 mg de 44 como un sólido amarillento. MS (ES) M+H esperado 321.2, encontrado 321.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.56 - 7.66 (m, 1H), 7.34 - 7.51 (m, 3H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 4.31 - 4.59 (m, 2H), 3.11 - 3.27 (m, 3H), 3.01 - 3.11 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 12.8, 10.3 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 6.7, 1.1 Hz, 6H).

Etapa V: (R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 164). En un vaso de vidrio ámbar de 5 mL se colocó (R)-6-isopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (50 mg, 0.156 mmol), ácido 2-metilfuran-3-carboxílico (39 mg, 0.312 mmol), EDCI (60 mg, 0.312 mmol), HOBt (42 mg, 0.312 mmol), trietilamina (40 mg, 0.312 mmol) y 2 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa de HCl 1N, se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (EtOAc: éter de petróleo/100:20) para proporcionar 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 429.2, encontrado 429.1. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 -

7.28 (m, 2H), 6.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.29 - 4.50 (m, 2H), 4.23 (br. s., 1H), 3.49 (br. s., 1H), 3.33 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 3.08 - 3.23 (m, 2H), 2.40 - 2.47 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 6H).

Otros Compuestos de Fórmula II enumerados a continuación, en donde R^{1a} es hidrógeno; R^{1b} es fenilo opcionalmente sustituido, se prepararon de manera similar de acuerdo con el Esquema 6 reemplazando uno o más de: (1) metil-1-fenilbutan-2-ona (40) con una fenil cetona alternativa como material de partida; (2) (R)-2-metilpiperazina con una piperazina alternativa en la Etapa U; y (3) ácido 2-metilfuran-3-carboxílico con un ácido alternativo en la Etapa V.

5 *2-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 109).*

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.65 (s, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 3H), 7.24 - 7.28 (m, 2H), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 4H), 3.89 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 4H), 3.17 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 401.1 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 119).

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.62 - 7.69 (m, 1H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 3H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.44 (dd, J = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 3.27 (td, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 3.16 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 6H). LC-MS: m/z 414.9 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 120).

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 - 7.51 (m, 4H), 7.24 - 7.28 (m, 2H), 6.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.33 - 4.52 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.35 (dd, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 414.9 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 124).

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 4H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 3.91 (br. s., 4H), 3.84 (br. s., 4H), 3.17 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 401.1 (M+H)⁺.

2-(4-(1H-indol-3-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 125).

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.97 (br. s., 1H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.38 - 7.50 (m, 4H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 3H), 3.94 (br. s., 4H), 3.85 (br. s., 4H), 3.16 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 450.2 (M+H)⁺.

6-isopropil-5-fenil-2-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 126).

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.84 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73 - 3.78 (m, 2H), 3.64 - 3.68 (m, 2H), 3.58 - 3.63 (m, 2H), 3.15 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 425.1 (M+H)⁺.

6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 139).

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 4H), 7.33 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 4.62 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.42 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.35 (m, 2H), 3.81 (br. s., 1H), 3.76 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 3.49 (t, J = 12.0 Hz, 0.5H), 2.91-3.29 (m, 3H), 1.31 (br. s., 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439.2 (M+H)⁺.

2-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 140).

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 - 7.64 (m, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 3H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.46 (br. s., 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.82 (s, 2H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 3.11 (br. s., 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 453.1 (M+H)⁺.

2-((3S,5R)-4-(furan-3-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 141).

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 2H), 4.47 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.27 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 2H), 3.18 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 429.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 143).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 3H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 3H), 4.98 (br. s., 0.5H), 4.62 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 4.42 (d, J = 12.0 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.35 (m, 2H), 3.81 (br. s., 2H), 3.72 - 3.79 (m, 0.5H), 3.49 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.29 (d, J = 10.0 Hz, 0.5H), 3.04 - 3.21 (m, 2.5H), 2.88 - 3.01 (m, 0.5H), 1.27 - 1.34 (m, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439.2 (M+H)⁺.

5 (S)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 144).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 6.59 - 6.64 (m, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.20 - 4.50 (m, 3H), 3.51 (br. s., 1H), 3.35 (dd, J = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 3.06 - 3.24 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 145).

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.29 - 7.47 (m, 7H), 7.22 - 7.28 (m, 3H), 4.98 (br. s., 0.5H), 4.62 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.42 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.37 (m, 2H), 3.80 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 3.49 (t, J = 11.2 Hz, 0.5H), 3.25 - 3.37 (m, 0.5H), 3.02 - 3.23 (m, 2.5H), 2.88 - 3.01 (m, 0.5H), 1.26 - 1.35 (m, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS : m/z 439.2 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 150).

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (dd, J = 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 4H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.30 - 4.51 (m, 3H), 3.52 (br. s., 1H), 3.35 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 3.06 - 3.24 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.1 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 153).

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 - 7.74 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 - 7.50 (m, 8H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 6.54 (br. s., 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 2H), 3.12 (spt, J = 6.6 Hz, 1H), 1.08 - 1.18 (m, 6H). LC-MS: m/z 477.1 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-3-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 159).

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.72 (br. s., 1H), 7.48 - 7.60 (m, 5H), 7.46 (br. s., 3H), 7.40 (br. s., 2H), 7.27 (br. s., 1H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.14-5.37 (m, 1H), 4.25 (br. s., 2H), 3.87 (br. s., 3H), 3.64 (br. s., 1H), 2.81 - 2.95 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LC-MS: m/z 477.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 165).

¹H RMN (METANOL-d₄) δ 7.62 (s, 1H), 7.35 - 7.57 (m, 3H), 7.21 - 7.28 (m, 3H), 6.87 - 7.11 (m, 2H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.37 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.04 - 3.27 (m, 4H), 1.36 (dd, J = 15.2, 5.9 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 445.0 (M+H)⁺.

30 2-(4-(furan-2-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 166).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.54 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (br. s., 3H), 7.43 (br. s., 2H), 7.24 - 7.30 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.31-5.37 (br. s., 1H), 4.40 (br. s., 1H), 4.32 (br. s., 1H), 3.85 - 4.03 (m, 2H), 3.79 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 477.2 (M+H)⁺.

35 2-(4-(1H-indol-3-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 168).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.51 (s, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.39 (br. s., 3H), 7.29 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (br. s., 3H), 6.77 (br. s., 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.93 (br. s., 3H), 3.64 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 1H), 1.16 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 5.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 526.1 (M+H)⁺.

40 (R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 170).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.74 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.46 (m, 3H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.54-4.68 (br. s., 1H), 4.45 (br. s., 1H), 3.8-4.07 (m, 1H), 3.56 - 3.74 (m, 1H), 3.19 (br. s., 1H), 3.06 - 3.18 (m, 3H), 1.52 - 1.59 (m, 3H), 1.40 - 1.48 (m, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 443.1 (M+H)⁺.

45 (R)-2-(3-etil-4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 171).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.74 (s, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.35 - 7.50 (m, 4H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.50 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.23-4.31 (br. s., 1H), 3.46 - 3.86 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 3.10 - 3.21 (m, 2H), 1.79 - 1.96 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.15 (dd, J = 6.8, 3.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 429.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(3-etil-4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 172).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 3H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.38 - 4.60 (m, 3H), 3.50 (br. s., 1H), 3.35 (dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.08 - 3.18 (m, 1H), 1.90 - 2.06 (m, 1H), 1.83 (dquin, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.15 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 6H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 429.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(3-etil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 173).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 - 7.66 (m, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 6.32 - 6.41 (m, 1H), 4.59-4.80 (m, 1H), 4.50 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 1H), 3.91-3.97 (br. s., 1H), 3.45-3.65 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 1H), 3.05 - 3.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.86 - 1.95 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 1.15 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 6H), 0.87 - 0.99 (m, 3H). LC-MS: m/z 443.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(3-etil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-6-isopropil-5-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 174).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.35 - 7.49 (m, 3H), 7.17 - 7.25 (m, 3H), 6.92 - 6.99 (m, 2H), 4.75 (br. s., 0.5H), 4.59 - 4.71 (m, 0.5H), 4.30 - 4.50 (m, 2H), 3.79 - 4.07 (m, 3H), 3.46 - 3.56 (m, 0.5H), 3.17 - 3.30 (m, 0.5H), 2.97 - 3.17 (m, 3H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.69 - 1.78 (m, 1H), 1.10 - 1.16 (m, 6H), 0.90 - 0.97 (m, 3H). LC-MS: m/z 459.1 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-5,6-difenilnicotinonitrilo (Compuesto 117). El Compuesto 117 fue sintetizado usando 1,2-difeniletanona como material de partida. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.87 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 6H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.53 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 4.36 - 4.46 (m, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.26 - 3.37 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 448.9 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-5,6-difenilnicotinonitrilo (Compuesto 118). El Compuesto 118 fue sintetizado usando 1,2-difeniletanona como material de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 6H), 7.13 - 7.16 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.71-4.79 (br. s., 1H), 4.47-4.50 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.48 - 3.64 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.21 (td, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 448.9 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-5,6-difenilnicotinonitrilo (Compuesto 122). El Compuesto 122 fue sintetizado usando 1,2-difeniletanona como material de partida. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 6H), 7.15 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.92 (br. s., 4H), 3.89 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 435.1 (M+H)⁺.

5,6-difenil-2-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 123). El Compuesto 123 fue sintetizado usando 1,2-difeniletanona como material de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.85 (s, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 4H), 7.28 - 7.33 (m, 8H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.84 (m, 4H), 3.66 (s, 4H). LC-MS: m/z 459.1 (M+H)⁺.

(R)-5-(3-fluorofenil)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 161). El Compuesto 161 fue sintetizado usando 1-(3-fluorofenil)-3-metilbutan-2-ona como material de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.73 - 7.79 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 1H), 7.06 - 7.13 (m, 1H), 7.00 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (dt, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.54 - 6.63 (m, 1H), 4.61 - 4.90 (m, 1H), 4.41 (s, 0.5H), 4.44 (s, 0.5H), 4.19 - 4.39 (m, 2H), 3.42-3.49 (br. s., 1H), 3.34 (dd, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 3.06 - 3.14 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 433.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-(2-metboxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 175). El Compuesto 175 fue sintetizado usando 1-(2-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ona como material de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 7.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.55 - 6.62 (m, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.18 - 4.46 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (br. s., 1H), 3.31 (dd, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 12.5, 3.0 Hz, 1H), 2.86 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (br. s., 3H), 1.04 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 445.2 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 176). El Compuesto 176 fue sintetizado usando 1-(2-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ona como material de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.56 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 1H), 7.03 - 7.06 (m, 1H), 6.99 - 7.02 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.51 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 2.86 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.16 (br. s., 3H), 1.05 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 445.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-5-(2-metoxifenil)-2-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitril-e (Compuesto 177). El Compuesto 177 fue sintetizado usando 1-(2-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ona como material de partida.

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.89 - 6.98 (m, 3H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 0.2H), 4.17 - 4.46 (m, 3H), 3.91 - 4.04 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (t, J = 11.2 Hz, 0.5H), 3.27 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 3.13 - 3.23 (m, 1H), 2.98 - 3.11 (m, 1H), 2.85 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.33 - 1.39 (m, 3H), 1.15 (br. s., 3H), 1.04 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 475.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-5-(2-metoxifenil)-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)nicotino-nitrilo (Compuesto 178). El Compuesto 178 fue sintetizado usando 1-(2-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ona como material de partida.

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.29 - 4.43 (m, 2H), 4.00 - 4.29 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (br. s., 1H), 3.24 - 3.39 (m, 1H), 3.11 (td, J = 12.5, 3.0 Hz, 1H), 2.86 (spt, J = 6.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 - 1.19 (m, 3H), 1.04 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 459.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-p-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 179). El Compuesto 179 fue sintetizado usando 3-metil-1-p-toluilbutan-2-ona como material de partida.

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.55 - 6.62 (m, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.20 - 4.49 (m, 3H), 3.38 - 3.57 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 3.07 - 3.22 (m, 2H), 2.37 - 2.46 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 - 1.20 (m, 6H). LC-MS: m/z 429.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-5-p-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 180). El Compuesto 180 fue sintetizado usando 3-metil-1-p-toluilbutan-2-ona como material de partida.

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.46 - 6.55 (m, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.51 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 13.3, 2.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.30 (m, 1H), 3.09 - 3.18 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 - 1.20 (m, 6H). LC-MS: m/z 429.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-p-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 181). El Compuesto 181 fue sintetizado usando 3-metil-1-p-toluilbutan-2-ona como material de partida.

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.88 - 7.00 (m, 2H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.58 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.32 - 4.43 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.91 - 4.05 (m, 2H), 3.80 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.51 - 3.63 (m, 0.5H), 3.20 - 3.33 (m, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 1H), 2.98 - 3.10 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 459.1 (M+H)⁺.

30 (R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-p-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 182). El Compuesto 182 fue sintetizado usando 3-metil-1-p-toluilbutan-2-ona como material de partida.

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.36 - 6.41 (m, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.38 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 3.26 - 3.34 (m, 1H), 3.13 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 3.13 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 443.2 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-5-(2-metoxifenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 183). El Compuesto 183 fue sintetizado usando 1-(2-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ona como material de partida.

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.43 (m, 3H), 3.82 (d, J = 7.5 Hz, 0.5H), 3.76 (s, 3H), 3.70 - 3.76 (m, 2H), 3.54 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 3.02 - 3.22 (m, 1H), 2.82 - 2.92 (m, 1H), 2.66 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.16 (br. s., 3H), 1.05 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 437.1 (M+H)⁺.

(S)-5-(2-etoxifenil)-2-(4-(furan-2-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 184). El Compuesto 184 fue sintetizado usando 1-(2-etoxifenil)-3-metilbutan-2-ona como material de partida.

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 6.96 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 - 6.56 (m, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.53 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.33 (m, 1H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 - 3.67 (m, 3H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 - 1.30 (m, 3H), 1.24 - 1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z 459.1 (M+H)⁺.

50 (R)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-p-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 198). El Compuesto 198 fue sintetizado usando 3-metil-1-p-toluilbutan-2-ona como material de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.21 - 4.42 (m, 3H), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 3.69 - 3.77 (m, 6H), 3.53 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38

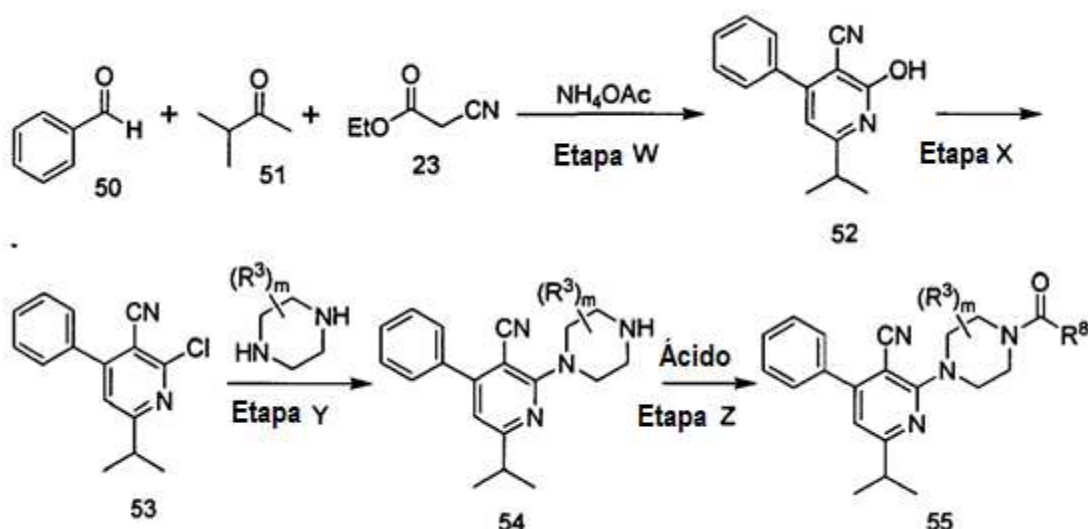
(s, 3H), 3.31 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.11 - 3.19 (m, 2H), 2.65 - 2.81 (m, 1H), 2.54 - 2.63 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 421.1 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5,6-difenilnicotinonitrilo (Compuesto 240). El Compuesto 240 fue sintetizado usando 1,2-difeniletanona como material de partida.

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.84 (s, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 4H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.38 - 4.49 (m, 1H), 4.23 - 4.38 (m, 2H), 3.77 - 3.90 (m, 1H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.64 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 3.06 - 3.19 (m, 1H), 2.66 - 2.78 (m, 1H), 2.55 - 2.63 (m, 1H), 1.39 - 1.46 (m, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H). LC-MS: m/z 441.3 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 10** Preparación de (R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 130). El compuesto 130 (55, en donde m es 1, R³ es metilo; y R⁸ es furano-3-ilo) se sintetizó de acuerdo con el Esquema general 7.

Esquema 7:



15 Etapa W: 2-hidroxi-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (52). A una suspensión de acetato de amonio (31.46 g, 0.4 mol) en 200 mL de EtOH se añadió sucesivamente la 3-metil-2-butanona (51; 5.38 mL, 50 mmol), benzaldehído (50; 5.21 g, 50 mmol), y cianoacetato de etilo (23; 5.6 mL, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 3 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la LC-MS mostró la formación del producto deseado, el precipitado formado se filtró y se lavó con EtOH (10 mL x 3 veces) y hexano (10 mL x 3 veces). Después del secado al aire, se obtuvieron 2.18 g de 52 como un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 239.1, encontrado 239.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.58 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 3.06 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

25 Etapa X: 2-cloro-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (53). Una mezcla de 2-hidroxi-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo 52; (0.702 g, 2.94 mmol), 7 mL de tricloruro de fosforilo y una gota de DMF se calentaron a reflujo durante la noche hasta que la LC-MS indicó la conversión completa al producto. Después de la evaporación del exceso de tricloruro de fosforilo a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno y se neutralizó cuidadosamente con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se lavó posteriormente con HCl 1N y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea en columna (1:5 de acetato de etilo/éter de petróleo) produjo 717 mg de 53 como un sólido amarillento. MS (ES) M+H esperado 257.1, encontrado 257.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.52 - 7.64 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

30 Etapa Y: (R)-6-isopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-4-fenilnicotinonitrilo (54). Una mezcla del cloruro 53 anterior (192.6 mg, 0.75 mmol), (R)-2-metilpiperazina (150 mg, 1.5 mmol) y trietilamina (0.21 mL, 1.5 mmol) suspendida en 1.5 mL de acetonitrilo se sometió a reacción por microondas a 175°C durante 45 min. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea para dar 197 mg de 54 en forma de un aceite amarillento. MS (ES) M+H esperado 321.2, encontrado 321.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.54 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.21 - 4.35 (m, 2H), 3.03 - 3.18 (m, 4H), 2.99 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 12.7, 10.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.15 - 1.20 (m, 3H).

Etapa Z: (R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 130). En un vial de vidrio ámbar de 5 mL se colocó (R)-6-isopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-4-fenil-nicotinonitrilo (54; 32 mg, 0.1 mmol), ácido furan-3-carboxílico (22.4 mg, 0.312 mmol), EDCI (38.2 mg, 0.2 mmol), HOBt (27 mg, 0.2 mmol), trietilamina (35 μ L, 0.2 mmol) y 1.5 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa de HCl 1N, se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (EtOAc: éter de petróleo/20:100) para proporcionar 23 mg del Compuesto 130 en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ES) M+H esperado 415.2, encontrado 415.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 - 6.62 (m, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.28 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.34 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 3.01 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Otros Compuestos de Fórmula II enumerados a continuación, en donde R^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido; y R^{1b} es hidrógeno, se prepararon de manera similar mediante el Esquema general 7 reemplazando uno o más de: (1) 3-metil-2-butanona (51) con una cetona alternativa como material de partida; (2) benzaldehído (50) con un aldehído alternativo como material de partida; (3) (R)-2-metilpiperazina con una piperazina alternativa en la Etapa Y; y (4) ácido 2-metilfuran-3-carboxílico con un ácido alternativo en la Etapa Z.

Además, un compuesto en donde R^{1a} es isopropilo; R^{1b} es hidrógeno y R² es fenilo también se preparó por el mismo método del Esquema general 7.

20 *2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 100).*

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.54 (m, 3H), 7.47 (s, 5H), 6.80 (s, 1H), 4.01 (br. s., 2H), 3.74 - 3.89 (m, 3H), 3.66 (br. s., 3H), 3.01 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). LC-MS: m/z 411.1 (M+H)⁺.

2-((3S,5R)-4-benzoil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 101).

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.53 (m, 3H), 7.40 - 7.47 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 4.54 (br. s., 2H), 4.24 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.28 (dd, J = 13.1, 4.3 Hz, 2H), 3.01 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439.1 (M+H)⁺.

2-((3S,5R)-4-(furan-2-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 102).

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 4H), 7.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 2H), 4.30 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.32 (dd, J = 12.9, 4.4 Hz, 2H), 3.01 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 429.1 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-4-isopropil-6-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 103). El Compuesto 103 fue sintetizado usando isobutiraldehído y acetofenona como materiales de partida.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.02 - 8.08 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.50 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 3.4, 0.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (br. s., 4H), 3.79 - 3.85 (m, 4H), 3.40 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 400.8 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-4-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 104). El Compuesto 104 fue sintetizado usando 2-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 4H), 3.89 (s, 3H), 3.74 - 3.82 (m, 4H), 3.00 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 430.9 (M+H)⁺.

2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 105). El Compuesto 105 fue sintetizado usando 2-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

45 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.50 (m, 6H), 7.25 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 7.02 - 7.06 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (br. s., 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (br. s., 2H), 3.64 (br. s., 4H), 2.99 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). LC-MS: m/z 440.8 (M+H)⁺.

2-(4-(1H-indol-3-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-4-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 106). El Compuesto 106 fue sintetizado usando 2-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

50 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.02 (br. s., 1H), 7.73 - 7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 3H), 7.21 - 7.28 (m, 3H), 7.01 - 7.11 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.94 (br. s., 4H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (br. s., 4H), 3.02 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 480 (M+H)⁺.

2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 107).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 4H), 7.06 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.36 (m, 1H), 4.23 (dt, J = 13.1, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.43 (dd, J = 13.1, 3.8 Hz, 1H), 3.26 (td, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 3.00 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.1 (M+H)⁺.

5 *2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-isopropil-6-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 108)*. El Compuesto 108 fue sintetizado usando benzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.00 - 8.08 (m, 2H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 3.5, 0.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 13.1, 2.1 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.41 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.41 (m, 1H), 3.25 (td, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.1 (M+H)⁺.

10 *2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 110)*.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.00 - 8.06 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.48 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.28 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.40 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.0 (M+H)⁺.

15 *2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-isopropil-6-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 111)*. El Compuesto 111 fue sintetizado usando benzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 7.49 - 7.53 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 6.79 (s, 4H), 6.61 (s, 1H), 4.71-4.76 (br. s., 1H), 4.28 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.34 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.00 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.3 Hz, 6H). LC-MS: m/z 414.9 (M+H)⁺.

20 *2-(4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropil-4-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 113)*. El Compuesto 113 fue sintetizado usando 2-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.02 - 7.13 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.59 - 6.66 (m, 1H), 3.90 (br. s., 4H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (br. s., 4H), 3.00 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 431.0 (M+H)⁺.

25 *4-(3-fluorofenil)-2-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 114)*. El Compuesto 114 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.42 - 7.56 (m, 2H), 7.36 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 4H), 3.83 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 4H), 2.95 - 3.10 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 419.1 (M+H)⁺.

30 *4-(3-fluorofenil)-2-(4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 115)*. El Compuesto 115 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 - 7.80 (m, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 3.92 (br. s., 4H), 3.77 (br. s., 4H), 2.92 - 3.10 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 419.0 (M+H)⁺.

35 *2-(4-(1H-indol-3-carbonil)piperazin-1-il)-4-(3-Duorofenil)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 116)*. El Compuesto 116 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.63 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 3.94 (br. s., 4H), 3.79 (br. s., 4H), 3.67 (s, 1H), 3.02 - 3.13 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 468.1 (M+H)⁺.

40 *6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 121)*.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.48 - 7.58 (m, 5H), 7.33 - 7.39 (m, 3H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.27 (br. s., 1H), 4.09 - 4.20 (m, 2H), 3.80 (br. s., 2H), 3.52 (s, 1H), 3.19-3.26 (s, 1H), 3.06 - 3.15 (m, 1H), 2.98 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (d, J = 4.5 Hz, 19H). LC-MS: m/z 439.2 (M+H)⁺.

45 *4-(3-Duorofenil)-2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 127)*. El Compuesto 127 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.44 - 7.58 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.14 - 7.27 (m, 2H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 1H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 13.1, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.45 (dd, J = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 3.28 (td, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 3.01 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.44 - 1.54 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 433.0 (M+H)⁺.

50

4-(3-Duorofenil)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 128). El Compuesto 128 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.73 - 7.81 (m, 1H), 7.44 - 7.56 (m, 2H), 7.35 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.27 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.31 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 3.01 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 433.1 (M+H)⁺.

2-(4-(1H-indol-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 129). El Compuesto 129 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

10 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.85 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.54 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.28 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.28 (t, J = 15.3 Hz, 3H), 3.59 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.00 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 482.2 (M+H)⁺.

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 130).

15 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 - 6.62 (m, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.28 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.34 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 3.01 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.1 (M+H)⁺.

(R)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 131).

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.52 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 3H), 7.29 - 7.41 (m, 4H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.98 (br. s., 0.5H), 4.62 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.06 - 4.20 (m, 2H), 3.81 (br. s., 2H), 3.70 - 3.79 (m, 0.5H), 3.54 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.18 - 3.33 (m, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 1H), 2.99 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.33 (br. s., 3H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439.1 (M+H)⁺.

(S)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 132).

25 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.59 - 6.63 (m, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.28 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.34 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.01 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.1 (M+H)⁺.

(S)-6-isopropil-2-(3-metil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 133).

30 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.53 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 3H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.98 (br. s., 0.5H), 4.62 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.08 - 4.20 (m, 2H), 3.81 (br. s., 2H), 3.70 - 3.79 (m, 0.5H), 3.54 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.17 - 3.32 (m, 1H), 3.10 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.98 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.31 - 1.35 (m, 3H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439.1 (M+H)⁺.

4-(3-fluorofenil)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 134). El Compuesto 134 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

35 ^1H RMN (DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.50 - 3.69 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 2H), 3.01 (quin, J = 7.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). LC-MS: m/z 447.1 (M+H)⁺.

2-(3,5-dimetil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 135). El Compuesto 135 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

40 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.43 - 7.55 (m, 1H), 7.12 - 7.40 (m, 8H), 6.74 (s, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.26 (br. s., 3H), 3.82 (s, 2H), 3.14 (br. s., 2H), 3.00 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 471.1 (M+H)⁺.

4-(3-fluorofenil)-2-(4-(furan-2-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 136). El Compuesto 136 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

45 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.15 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 2H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 2H), 2.93 - 3.08 (m, 1H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 447.0 (M+H)⁺.

6-ciclohexil-2-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 137). El Compuesto 137 fue sintetizado usando benzaldehído y 1-ciclohexiletanona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.46 - 7.61 (m, 6H), 7.08 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 4H), 3.76 - 3.86 (m, 4H), 2.66 (tt, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 1.92 - 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.91 (m, 2H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.55 (qd, J = 12.3, 2.8 Hz, 2H), 1.41 (qt, J = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.25 - 1.35 (m, 1H). LC-MS: m/z 441.0 (M+H)⁺.

- 5 *6-ciclohexil-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 138)*. El Compuesto 138 fue sintetizado usando benzaldehído y 1-ciclohexiletanona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.43 - 7.61 (m, 6H), 6.77 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.29 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.33 (dd, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.49 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.25 - 1.34 (m, 1H). LC-MS: m/z 455.1 (M+H)⁺.

10

6-ciclohexil-2-((3S,5R)-4-(furan-3-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 142). El Compuesto 142 fue sintetizado usando benzaldehído y 1-ciclohexiletanona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73 (br. s., 2H), 4.27 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 2H), 2.66 (tt, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.92 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.49 - 1.54 (m, 2H), 1.38 - 1.47 (m, 2H), 1.31 - 1.37 (m, 1H). LC-MS: m/z 469.1 (M+H)⁺.

15

6-isopropil-4-(2-metoxifenil)-2-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 146). El Compuesto 146 fue sintetizado usando 2-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 5H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.83 - 3.90 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 3.62 - 3.70 (m, 4H), 3.49 - 3.56 (m, 2H), 2.91 - 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 455.2 (M+H)⁺.

20

2-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 147). El Compuesto 147 fue sintetizado usando 2-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.52 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.00 - 7.16 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.51 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.22 (dt, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (br. s., 1H), 3.39 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 3.00 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 455.1 (M+H)⁺.

25

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 148). El Compuesto 148 fue sintetizado usando 2-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.76 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.51 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.01 - 7.11 (m, 2H), 6.70 - 6.76 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.16 - 4.45 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (br. s., 1H), 3.31 (dd, J = 12.9, 3.4 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.00 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 445.2 (M+H)⁺.

30

6-isopropil-4-(2-metoxifenil)-2-(3-metil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 149). El Compuesto 149 fue sintetizado usando 3-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 4H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.01 - 7.09 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 4.16 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 - 3.81 (m, 2H), 3.53 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.29 (m, 1H), 2.85 - 3.14 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.29 (s, 6H). LC-MS: m/z 469.1 (M+H)⁺.

35

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 151). El Compuesto 151 fue sintetizado usando 3-metoxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.76 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 2H), 7.00 - 7.17 (m, 3H), 6.76 - 6.81 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.29 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.92 (m, 3H), 3.56 (br. s., 1H), 3.33 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.00 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 445.1 (M+H)⁺.

45

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-(3-hidroxifenil)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 152). El Compuesto 152 fue sintetizado usando 3-hidroxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.57 - 6.64 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.15 - 4.44 (m, 3H), 3.59 (br. s., 1H), 3.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.93 - 3.04 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 - 1.31 (m, 6H). LC-MS: m/z 431.2 (M+H)⁺.

50

2-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 154).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (br. s., 1H), 7.50 - 7.54 (m, 2H), 7.46 - 7.50 (m, 3H), 7.37 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.75 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 2H), 4.29 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.74 (m, 1H), 3.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.25 - 1.27 (m, 3H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 477.1 (M+H)⁺.

5 *2-(4-(furan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 155).*

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.46 - 7.50 (m, 4H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 6.92 - 7.07 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (br. s., 1H), 5.95 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (br. s., 1H), 3.56 - 3.65 (m, 1H), 2.97 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.24 - 1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 477.1 (M+H)⁺.

10 *(R)-4-(3-fluorofenil)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 156).* El Compuesto 156 fue sintetizado usando 3-fluorobenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (dd, J = 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.35 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.28 (m, 2H), 6.67 - 6.80 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.17 - 4.45 (m, 3H), 3.56 (br. s., 1H), 3.36 (dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 3.18 (td, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 2.95 - 3.07 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 - 1.32 (m, 6H). LC-MS: m/z 433.1 (M+H)⁺.

15

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-(2-hidroxifenil)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 157). El Compuesto 157 fue sintetizado usando 2-hidroxibenzaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.01 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.77 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 1H), 7.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.25 (br. s., 1H), 4.07 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 3.06 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.32 - 1.37 (m, 9H). LC-MS: m/z 432.2 (M+H)⁺.

20

(R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-o-toluilnicotinonitrilo (Compuesto 158). El Compuesto 158 fue sintetizado usando 2-metilbenzalaldehído y 3-metilbutan-2-ona como materiales de partida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.72 - 7.79 (m, 1H), 7.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.17 - 4.46 (m, 3H), 3.42 - 3.67 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 2.92 - 3.03 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 429.1 (M+H)⁺.

25

2-(4-(furan-3-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 160).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.69 (br. s., 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (br. s., 2H), 7.36 - 7.44 (m, 4H), 7.31 (br. s., 2H), 7.16 - 7.26 (m, 3H), 6.57 (br. s., 1H), 5.37 (br. s., 1H), 4.15 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 2.98 - 3.12 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 477.2 (M+H)⁺.

30

(R)-2-(3-ciano-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropilpiridin-4-il)fenil acetato (Compuesto 162). El Compuesto 162 fue sintetizado a partir de (R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-(2-hidroxifenil)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 157) por reacción con cloruro de acetilo.

¹H RMN (METANOL-d₄) δ 7.76 (s, 1H), 7.39 - 7.58 (m, 3H), 7.31 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.17 - 4.44 (m, 3H), 3.56 (br. s., 1H), 3.34 (dd, J = 12.9, 3.4 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 2.93 - 3.06 (m, 1H), 2.27 - 2.43 (m, 3H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 473.1 (M+H)⁺.

35

(R)-4-(2-etoxifenil)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 163). El Compuesto 163 fue sintetizado a partir de (R)-2-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-(2-hidroxifenil)-6-isopropilnicotinonitrilo (Compuesto 157) por tratamiento con NaH/DMF seguido por detención con bromuro de etilo.

¹H RMN (METANOL-d₄) δ 7.76 (s, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 2H), 6.98 - 7.16 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.57 - 6.64 (m, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.17 - 4.45 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (br. s., 1H), 3.34 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 1.47 (dt, J = 6.8, 3.5 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 459.1 (M+H)⁺.

45

2-(4-(furan-2-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 167).

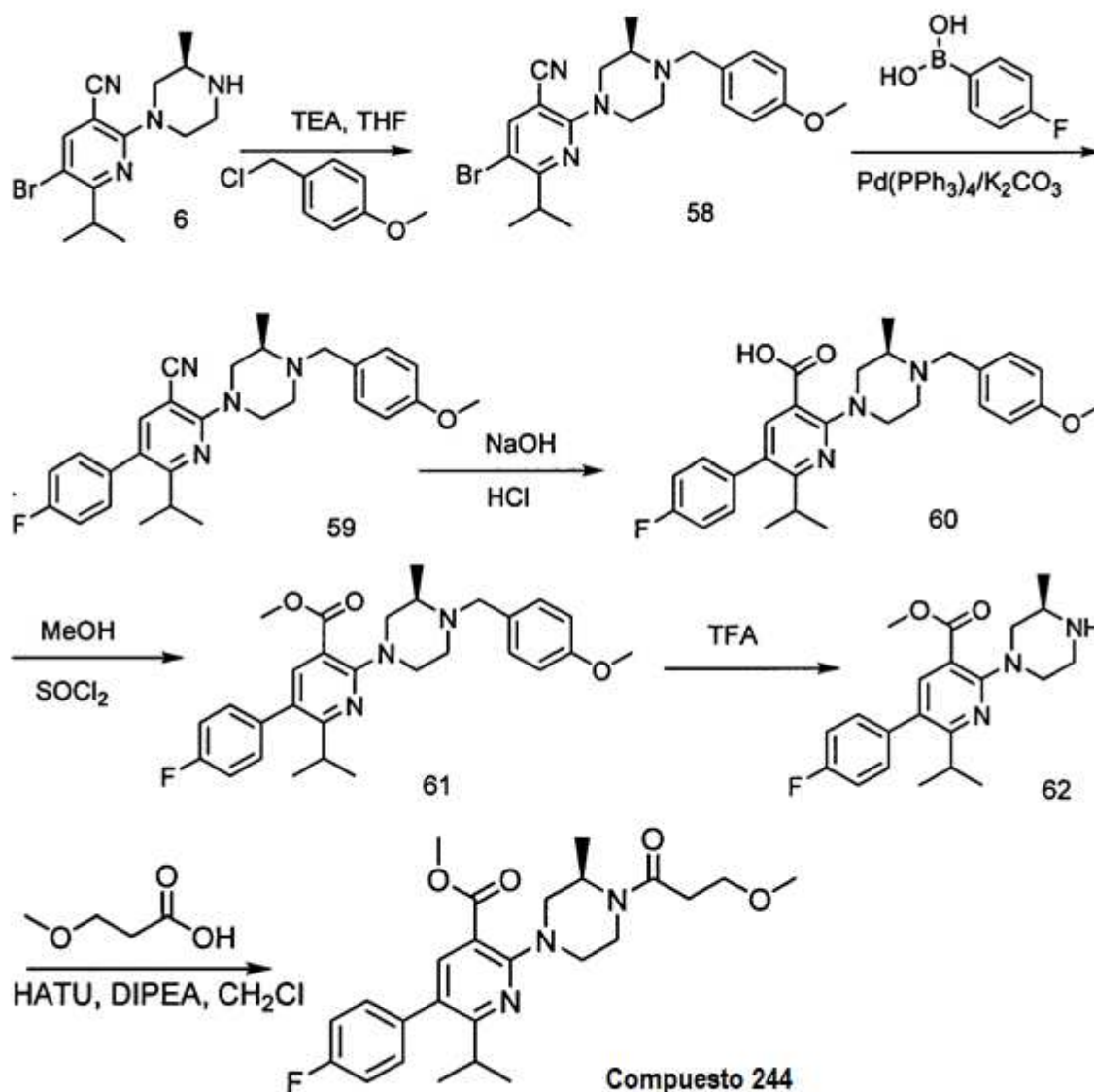
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 - 7.48 (m, 5H), 7.31 (br. s., 2H), 7.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.37-5.59 (br. s., 1H), 4.17 (br. s., 3H), 3.98 (br. s., 2H), 3.92 (br. s., 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.79 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 477.1 (M+H)⁺.

50 *2-(4-(1H-indol-3-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-6-isopropil-4-fenilnicotinonitrilo (Compuesto 169).*

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 9.00 (br. s., 1H), 7.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 7.24 - 7.34 (m, 4H), 7.22 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 5.53 (br. s., 1H), 4.13 - 4.35 (m, 2H), 4.01 (br. s., 2H), 3.76 - 3.96 (m, 2H), 3.00 - 3.13 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-MS : m/z 526.1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 11 Preparación de 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinato de (R)-metilo (Compuesto 244). El compuesto 244 se preparó de acuerdo con el Esquema 8.

Esquema 8:



10 Etapa 1: (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (58). A una solución de (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6; Ejemplo 1; 1 g, 3.10 mmol) y trietilamina (375 mg, 3.72 mmol) en 20 mL de THF se agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (485 mg, 3.10 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas antes de calentar hasta temperatura ambiente y se detuvo añadiendo 20 mL de agua. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. La separación por cromatografía de columna instantánea (20% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó luego 1.3 g de 58 como un aceite marrón espeso. MS (ES) $M+H$ esperado 443.1, encontrado 443.2.

15 Etapa 2: (R)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (59). A una solución de (R)-5-bromo-6-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (58; 1 g, 2.18 mmol) y ácido 4-

fluorofenilborónico (610 mg, 4.36 mmol) en 5 mL de DMF se añadió Pd(PPh₃)₄ (340 mg 0.218 mmol) y K₂CO₃ (360 mg, 2.62 mmol) bajo protección de nitrógeno. La reacción se sometió a reacción por microondas a 150°C durante 1 hora. Después de la dilución con 20 mL de agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La separación por cromatografía de columna instantánea (20% de EtOAc/éter de petróleo) produjo 600 mg de 59 como un aceite marrón espeso. MS (ES) M+H esperado 459.3, encontrado 459.2.

Etapa 3: Ácido (R)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotínico (60) A una solución de (R)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (600 mg, 1.31 mmol) en 20 mL de etanol se añadieron 20 mL de solución acuosa de NaOH al 50%. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche y luego se acidificó con HCl acuoso 2N hasta pH <6. El etanol se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con agua varias veces y se filtró. Después del secado al aire, se obtuvieron 500 mg del compuesto del título en crudo como un sólido amarillento. MS (ES) M+H esperado 478.2, encontrado 478.2.

Etapa 4: 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinato de (R)-metilo (61). A un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargaron con 10 mL de metanol. Después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota 1 mL de cloruro de tionilo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, antes de agregar ácido (R)-5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotínico (500 mg, 1.05 mmol) lentamente. La mezcla resultante se calentó luego a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de eliminar el producto volátil a presión reducida, se obtuvieron 500 mg del compuesto del título, crudo, y se usaron sin purificación adicional. MS (ES) M+H esperado 492.3, encontrado 492.2.

Etapa 5: 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinato de (R)-metilo (62). Se disolvió 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinato de (R)-metilo (61; 500 mg, 1.02 mmol) en 15 mL de ácido 2,2,2-trifluoroacético. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de eliminar el exceso de TFA a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. Se obtuvieron 300 mg del compuesto del título como un aceite amarillento y se usaron posteriormente sin purificación adicional. MS (ES) M+H esperado 372.2, encontrado 372.2.

Etapa 6: 5-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinato de (R)-metilo (Compuesto 244).

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.84 (s, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.06 - 7.15 (m, 2H), 4.86 (br. s., 0.5H), 4.43 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.21 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 3.92 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.64 (br. s., 1H), 3.37 (s, 3H), 3.18 - 3.34 (m, 1H), 2.96 - 3.15 (m, 2H), 2.64 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 1.34 - 1.40 (m, 1.5H), 1.29 - 1.32 (m, 1.5H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 12. Ensayos para inhibidores de IDH1 R132H.

Se realizaron ensayos en un volumen de 76 µl de regulador de ensayo (NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM, Tris 20 mM, pH 7.5, albúmina de suero bovino al 0.03%) de la siguiente manera en una placa estándar de 384 pozos: A 25 µl de sustrato mezcla (NADPH 8 µM, aKG 2 mM), se añadió 1 µl de compuesto de ensayo en DMSO. La placa se centrifugó brevemente y luego se añadieron 25 µl de mezcla de enzimas (0.2 µg/ml de IDH1 R132H) seguida de una breve centrifugación y agitación a 100 RPM. La reacción se incubó durante 50 minutos a temperatura ambiente, luego se añadieron 25 µl de mezcla de detección (30 µM de resazurina, 36 µg/ml) y la mezcla se incubó adicionalmente durante 5 minutos a temperatura ambiente. La conversión de resazurina en resorufina se detectó mediante espectroscopía fluorescente en Ex544 Em590 c/o 590.

Algunos de los compuestos de Fórmula I expuestos en las Tablas 1 y 5 se probaron en este ensayo y los resultados se exponen a continuación en la Tabla 3. Tal como se usa en la Tabla 3, "A" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con una IC₅₀ ≤1.0 µM; "B" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ mayor que 1 µM y ≤5 µM; "C" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ mayor que 5 µM y ≤15 µM.

Tabla 3. Inhibición de IDH1 R132 por compuestos de Fórmula I.

Comp. No.	IC ₅₀	Comp. No.	IC ₅₀	Comp. No.	IC ₅₀	Comp. No.	IC ₅₀
-----------	------------------	-----------	------------------	-----------	------------------	-----------	------------------

Comp. No.	IC ₅₀
100	C
101	B
102	B
103	C
104	C
105	B
106	C
107	B
108	C
109	C
110	B
111	C
113	C
114	B
115	B
116	C
117	C
118	C
119	C
120	B
121	C
122	C
123	C
124	C
125	C
126	B
127	C
128	B
129	C
130	B
131	B
132	B
133	B
134	B
135	B
136	C
137	C
138	B
139	B
140	B
141	C
142	B

Comp. No.	IC ₅₀
143	B
144	B
145	B
146	C
147	C
148	B
149	B
150	B
151	B
152	B
153	C
154	C
155	C
156	B
157	C
158	B
159	C
160	C
161	B
162	B
163	B
164	B
165	B
166	C
167	B
168	B
169	B
170	B
171	B
172	C
173	B
174	B
175	B
176	B
177	B
178	B
179	B
180	B
181	B
182	A
183	B
184	B

Comp. No.	IC ₅₀
185	B
187	A
188	B
189	B
190	C
191	A
192	B
193	B
195	B
196	B
197	B
198	B
199	B
200	B
201	B
202	B
203	B
204	B
205	B
206	B
207	A
208	B
209	B
210	C
211	B
212	A
213	B
214	B
215	B
216	B
217	B
218	B
219	A
220	B
221	B
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A
228	B

Comp. No.	IC ₅₀
229	A
230	B
231	B
232	B
233	B
234	A
235	A
236	A
237	B
238	B
239	B
240	B
241	A
242	A
243	A
244	B
245	B
246	A
247	B
248	A
249	A
250	A
251	A
252	A
253	A
254	B
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A

5 Algunos de los compuestos de Fórmula I expuestos en la Tabla 5 se probaron en este ensayo y el ensayo en el Ejemplo 13 y los resultados que se exponen a continuación en la Tabla 4. Tal como se utiliza en la Tabla 4, "A1" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con una IC₅₀ ≤0.5 μM o una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG ≤0.5 μM; "B1" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ mayor que 0.5 μM y ≤1 μM o un IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG mayor que 0.5 μM y ≤1 μM; "C1" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con una IC₅₀ mayor que 1 μM y ≤10 μM o una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG mayor que 1 μM y ≤10 μM; y "D1" se refiere a una actividad inhibitoria contra IDH1 R132H con un IC₅₀ mayor que 10 μM o un IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG mayor que 10 μM.

Tabla 4.

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (μM)	HT1080 IC50 (μM)	U87R132H IC50 (μM)
263	A1	B1	C1
264	B1	C1	C1
265	A1	C1	C1
266	A1	C1	C1
267	B1	C1	C1
268	B1	C1	C1
269	A1	C1	C1
270	B1	C1	C1
271	A1	C1	C1
272	B1	C1	C1
273	B1		
274	B1	C1	C1
275	A1	C1	C1
276	A1	C1	C1
277	A1	C1	C1
278	B1	C1	C1
279	B1	C1	C1
280	A1	C1	C1
281	B1		
282	B1		
283	A1	B1	C1
284	B1		
285	A1	B1	C1
286	A1	A1	A1
287	A1	C1	C1
288	A1	A1	A1
289	A1		

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (μM)	HT1080 IC50 (μM)	U87R132H IC50 (μM)
290	A1		
291	B1		
292	A1	B1	C1
293	A1	C1	C1
294	A1	B1	B1
295	A1	B1	B1
296	A1	B1	B1
297	A1	B1	C1
298	B1		
299	A1	B1	B1
300	B1		
301	A1	C1	C1
302	A1	C1	C1
303	A1	C1	C1
304	A1	C1	B1
305	B1		
306	B1		
307	A1	C1	C1
308	A1	C1	C1
309	A1	B1	B1
310	B1		
311	B1		
312	A1	B1	C1
313	A1	C1	B1
314	B1		
315	A1	A1	B1
316	B1		

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (µM)	HT1080 IC50 (µM)	U87R132H IC50 (µM)
317	B1		
318	A1		
319	A1		
320	A1	B1	A1
321	A1	B1	A1
322	A1		
323	A1	B1	B1
324	B1		
325	A1	A1	A1
326	A1	B1	A1
327	B1		
328	A1		
329	B1		
330	A1	A1	A1
331	A1		
332	B1		
333	A1		
334	B1		
335	A1	B1	A1
336	B1		
337	B1		
338	A1		
339	B1		
340	A1	B1	B1
341	A1		
342	A1	A1	A1
343	A1	A1	A1
344	B1		
345	A1	C1	B1
346	A1	C1	B1
347	A1	A1	A1
348	A1		
349	B1		
350	A1	C1	B1
351	A1	C1	B1
352	A1	C1	B1
353	A1	B1	B1
354	B1		
355	B1		
356	A1	C1	C1
357	B1		
358	A1		
359	A1		

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (µM)	HT1080 IC50 (µM)	U87R132H IC50 (µM)
360	A1	C1	C1
361	A1	C1	B1
362	A1		
363	A1	C1	B1
364	A1	B1	A1
365			
366			
367			
368	B1		
369	B1		
370	B1		
371	B1		
372	A1		
373	A1	C1	B1
374	A1	C1	B1
375	B1		
376	A1	C1	B1
377	A1	B1	A1
378	A1		
379	B1		
380	A1	B1	B1
381	A1	A1	A1
382	A1	A1	B1
383	A1	C1	C1
384	A1	B1	B1
385	B1		
386	A1	C1	B1
387	A1	A1	A1
388	A1	C1	B1
389	A1	A1	A1
390	A1	A1	A1
391	A1	B1	B1
392	A1		
393	A1	C1	B1
394	B1		
395	B1		
396	A1		
397	A1		
398	A1	C1	B1
399	B1		
400	B1	C1	C1
401	B1	C1	C1
402	A1		

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (µM)	HT1080 IC50 (µM)	U87R132H IC50 (µM)
403	A1	B1	B1
404	B1		
405	A1		
406	A1	C1	C1
407	A1	A1	A1
408	A1	B1	A1
409	A1	A1	A1
410	A1	A1	A1
411	A1	B1	B1
412	A1	C1	B1
413	B1		
414	B1		
415	A1	C1	C1
416	B1	C1	B1
417	A1	A1	A1
418	A1	A1	A1
419	A1	A1	A1
420	A1	C1	C1
421	B1		
422	B1		
423	B1		
424	A1	B1	B1
425	B1	C1	C1
426	B1	C1	C1
427	A1	A1	A1
428	A1	A1	B1
429	A1	C1	C1
430	C1		
431	B1	B1	B1
432	B1	C1	C1
433	A1	A1	A1
434	A1	C1	C1
435	B1		
436	A1	B1	B1
437	B1		
438	A1	C1	B1
439	A1	A1	
440	A1		
441	B1		
442	A1	A1	A1
443	A1	A1	A1
444	A1	A1	A1
445	A1	C1	

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (µM)	HT1080 IC50 (µM)	U87R132H IC50 (µM)
446	A1	A1	C1
447	B1	C1	C1
448	A1	C1	C1
449	B1	C1	C1
450	B1		
451	A1	C1	C1
452	A1	C1	C1
453	A1	B1	A1
454	A1	A1	A1
455	B1		
456	A1	A1	A1
457	A1	B1	B1
458	A1	B1	B1
459	A1	A1	A1
460	A1		
461	B1		
462	B1	C1	C1
463	A1	C1	C1
464	B1		
465	B1		
466	A1	C1	B1
467	B1		
468	A1	C1	C1
469	A1	C1	C1
470	A1	C1	C1
471	A1		
472	A1	A1	A1
473	A1	C1	B1
474	A1		
475	A1	B1	A1
476	A1	B1	A1
477	B1		
478	B1		
479	B1		
480	A1	A1	A1
481	A1	A1	A1
482	A1		
483	A1	C1	B1
484	B1		
485	A1	A1	A1
486	B1		
487	A1		
488	A1	A1	B1

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (µM)	HT1080 IC50 (µM)	U87R132H IC50 (µM)
489	B1		
490	B1		
491	A1	B1	
492	B1	B1	
493	B1		
494	A1		
495	B1		
496	B1	B1	A1
497	A1		
498	A1	A1	A1
499	B1	C1	C1
500	A1	A1	A1
501	B1		
502	B1		
503	A1		
504	B1		
505	A1		
506	B1		
507	B1		
508	A1	A1	A1
509	B1		
510	B1		
511	A1	B1	
512	A1		
513	B1		
514	A1	A1	
515	B1	C1	
516	A1	B1	
517	A1	B1	
518	A1	A1	A1
519	B1		
520	B1	A1	
521	A1		
522	B1	C1	
523	B1		
524	A1		
525	A1		
526	B1	A1	A1
527	A1	A1	A1
528	A1	B1	A1
529	A1	B1	
530	A1	A1	A1
531	A1		

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (µM)	HT1080 IC50 (µM)	U87R132H IC50 (µM)
532	A1		
533	B1	C1	
534	A1		
535	A1	A1	
536	A1	A1	
537	A1	B1	
538	A1		
539	A1	C1	
540	A1		
541	A1	A1	A1
542	A1	A1	A1
543	B1		
544	A1	B1	
545	B1		
546	A1	A1	A1
547	A1	A1	A1
548	B1		
549	A1		
550	B1	A1	A1
551	A1	A1	A1
552	A1		
553	A1	A1	
554	A1		
555	A1	B1	
556	A1		
557	A1	B1	
558	A1	A1	A1
559	A1	C1	
560	A1	C1	
561	A1	A1	A1
562	A1	A1	A1
563	A1	A1	
564	A1		
565	A1	B1	B1
566	A1	B1	
567	B1		
568	A1	A1	A1
569	A1	A1	
570	A1	A1	
571	A1	A1	
572	A1	A1	
573	A1	A1	A1
574	A1	A1	

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (μM)	HT1080 IC50 (μM)	U87R132H IC50 (μM)
575	A1	A1	
576	B1	A1	
577	A1	A1	
578	A1	A1	
579	A1	A1	A1
580	A1	A1	A1
581	A1	A1	A1
582	A1	C1	
583	B1		
584	B1		
585	A1	A1	A1
586	A1		
587	A1	A1	A1
588	A1	A1	
589	A1	A1	A1
590	A1	A1	A1
591	A1	A1	A1
592	A1	A1	A1
593	B1		
594	A1	A1	
595	A1	A1	A1
596	A1	A1	
597	A1	A1	A1
598	A1	B1	
599	A1	A1	A1
600	B1	B1	
601	A1		
602	A1	A1	
603	A1	A1	A1
604	A1	A1	
605	A1	A1	A1
606	A1	A1	
607	A1	A1	
608	A1	A1	A1
609	A1	A1	A1
610	A1	A1	A1
611	A1	A1	A1
612	A1	A1	A1
613	A1	A1	A1
614	A1		
615	A1	A1	A1
616	A1		
617	A1	A1	A1

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (μM)	HT1080 IC50 (μM)	U87R132H IC50 (μM)
618	A1	A1	A1
619	A1	A1	
620	A1	A1	
621	A1	A1	B1
622	B1	C1	
623	B1		
624	A1	A1	
625	A1	A1	A1
626	A1	A1	A1
627	A1	A1	A1
628	A1	A1	A1
629	A1	A1	A1
630	B1		
631	A1	A1	A1
632	A1		
633	A1	A1	A1
634	A1	A1	A1
635	A1	A1	A1
636	A1	A1	A1
637	A1	A1	A1
638	A1	A1	A1
639	A1	A1	A1
640	A1		
641	A1		
642	A1	A1	A1
643	A1	A1	B1
644	A1	A1	A1
645	A1	A1	A1
646	A1		
647	A1	A1	A1
648	A1	A1	A1
649	A1	A1	A1
650	A1		A1
651	A1		A1
652	A1	A1	A1
653	A1	A1	
654	A1	A1	A1
655	A1	A1	
656	B1		
657	A1	A1	A1
658	A1		A1
659	A1		
660	A1	A1	A1

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (μM)	HT1080 IC50 (μM)	U87R132H IC50 (μM)
661	A1		
662	A1	A1	
663	A1	A1	A1
664	A1	A1	
665	A1		
666	A1	A1	A1
667	A1	A1	A1
668	A1	B1	
669	A1	A1	
670	A1	A1	A1
671	A1		
672	B1	C1	
673	B1		
674	A1	A1	A1
675	A1	C1	B1
676	A1	A1	A1
677	A1	A1	
678	A1	A1	A1
679	A1	A1	
680	A1	A1	
681	A1	A1	A1
682	A1		
683	A1		
684	A1	A1	
685	C1		
686	A1	A1	A1
687	A1		B1
688	A1	A1	A1
689	A1	A1	A1
690	A1	A1	A1
691	A1	A1	A1
692	A1	A1	A1
693	A1	A1	A1
694	A1	B1	A1
695	A1	A1	A1
696	A1	A1	A1
697	A1	A1	A1
698	A1	A1	A1
699	A1		
700		A1	A1
701	A1		
702	A1	C1	C1
703	A1	A1	A1

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (μM)	HT1080 IC50 (μM)	U87R132H IC50 (μM)
704	A1		
705	A1	A1	A1
706	A1	A1	A1
707	A1	A1	A1
708	A1		C1
709	A1	A1	A1
710	A1	A1	A1
711	A1	A1	A1
712	A1	C1	
713	A1	A1	A1
714	A1	A1	A1
715	A1	A1	A1
716	A1	A1	A1
717	A1	A1	A1
718	A1	B1	A1
719	A1	A1	A1
720	A1	A1	A1
721	A1	A1	A1
722	A1	A1	A1
723	A1		
724	A1	A1	A1
725	A1	A1	A1
726	A1	A1	A1
727	A1	A1	A1
728	A1	A1	A1
729	A1		
730	A1	A1	A1
731	A1		
732	A1	A1	A1
733	A1	B1	A1
734	A1		
735	A1	A1	A1
736	A1	A1	A1
737	A1	B1	B1
738	A1	A1	A1
739	A1		
740	A1	A1	A1
741	A1	A1	A1
742	A1	A1	A1
743	A1	A1	A1
744	A1	A1	A1
745	A1	A1	A1
746	A1	A1	A1

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (μM)	HT1080 IC50 (μM)	U87R132H IC50 (μM)
747	A1	A1	A1
748	A1	A1	A1
749	A1	A1	A1
750	A1	A1	A1
751	A1	A1	A1
752	A1	A1	A1
753	A1	A1	A1
754	A1	A1	A1
755	A1	A1	A1
756	A1	A1	A1
757	A1		A1
758	A1		A1
759	A1		A1
760	A1	A1	A1
761	A1	A1	A1
762	A1	A1	A1
763	A1	A1	A1
764	A1	A1	A1
765	A1	A1	A1
766	A1	A1	A1
767	A1	A1	A1
768	A1	A1	A1
769	A1	A1	A1
770	A1	A1	A1
771	A1	A1	A1
772	B1		
773	A1		A1
774	A1	A1	A1
775	A1	A1	A1
776	A1	A1	A1
777	A1	A1	A1
778	A1	A1	A1
779	C1		
780	A1		
781	A1	A1	A1
782	A1	A1	A1
783		A1	A1
784	A1	A1	A1
785	A1	A1	A1
786	A1	A1	A1
787	A1	A1	A1
788	A1	A1	A1
789	A1	A1	A1

Comp. No.	IDH1R 132H IC50 (μM)	HT1080 IC50 (μM)	U87R132H IC50 (μM)
790	A1		
791	A1		
792	A1	C1	C1
793	A1	A1	A1
794	A1	A1	A1
795	A1		
796	A1	A1	A1
797	A1	A1	A1
798	A1		
799	A1	A1	A1
800	A1	A1	A1
801	A1	A1	A1
802	A1		
803	A1	A1	A1
804	A1	A1	B1
805	A1	A1	A1
806	A1	A1	A1
807	A1	A1	
808	A1	A1	
809	A1	A1	
810	B1	A1	A1
811	A1	A1	A1
812	A1	A1	A1
813	A1	A1	A1
814	B1		
815	A1	A1	
816	B1		
817	A1	A1	
818	A1	A1	
819	A1	A1	
820	A1		
821	A1		
822	A1	A1	
823	A1	A1	
824	A1		
825	A1		
826	A1		
827	A1		
828	A1		
829	A1		
830	A1		

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de uno cualquiera de los números de compuesto 182, 187, 191, 207, 212, 219, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 229, 234, 235, 236, 241, 242, 243, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, y 262.

- 5 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de uno cualquiera de los números de compuesto 263, 265, 266, 269, 271, 275, 276, 277, 280, 283, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 299, 301, 302, 303, 304, 307, 308, 309, 312, 313, 315, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 330, 331, 333, 335, 338, 340, 341, 342, 343, 345, 346, 347, 348, 350, 351, 352, 353, 356, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 372, 373, 374, 376, 377, 378, 380, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 396, 397, 398, 402,

403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 415, 417, 418, 419, 420, 424, 427, 428, 429, 433, 434, 436, 438, 439, 440, 442, 443, 444, 445, 446, 448, 451, 452, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 463, 466, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 480, 481, 482, 483, 485, 487, 488, 491, 494, 497, 498, 500, 503, 505, 508, 511, 512, 514, 516, 517, 518, 521, 524, 525, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 544, 546, 547, 549, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 780, 781, 782, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 811, 812, 813, 815, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, y 830.

Ejemplo 13. Ensayos celulares para inhibidores de IDH1m (R132H o R132C).

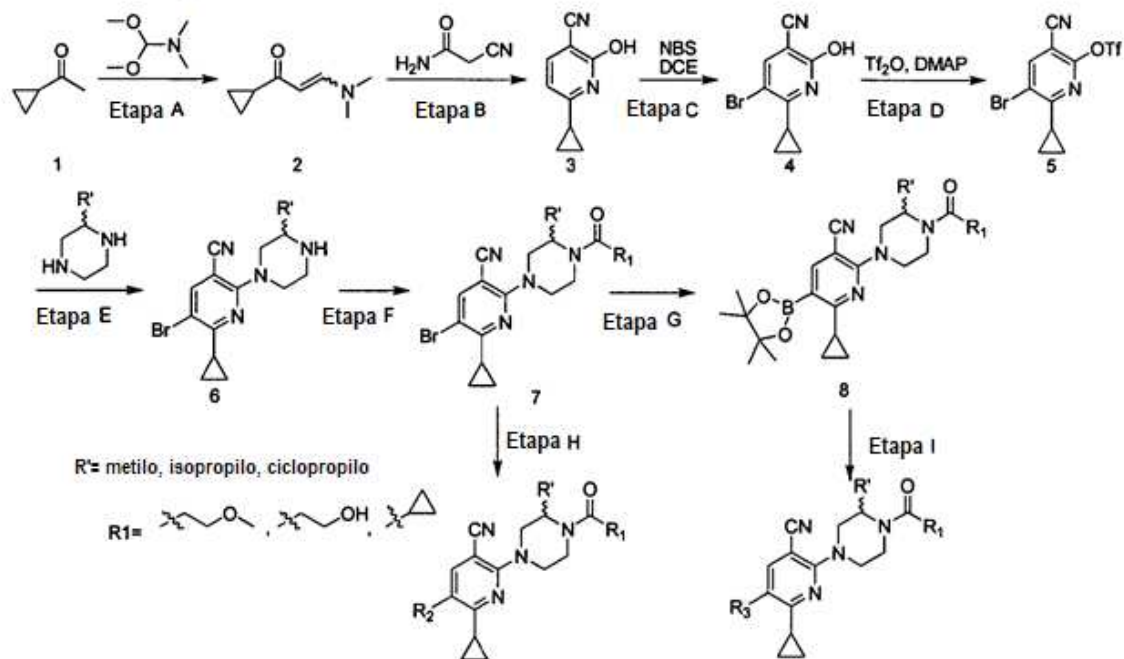
Se cultivan células (por ejemplo, HT1080 o U87MG) en matraces T125 en DMEM que contienen FBS al 10%, 1x penicilina/estreptomycin y 500 µg/mL de G418. Se recolectan con tripsina y se siembran en placas de fondo blanco de 96 pozos a una densidad de 5000 células/pozo en 100 µl/pozo en DMEM con

10% de FBS. Las placas en las columnas 1 y 12 no tienen células. Las células se incuban durante la noche a 37°C en 5% de CO₂. Al día siguiente, los compuestos se llevan a una concentración 2x y se añaden 100 µl a cada pozo de células. La concentración final de DMSO es del 0.2% y los pozos de control de DMSO se colocan en la fila G. Luego, las placas se colocan en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas, se retiraron 100 µl de medio de cada pozo y se analizaron mediante LC-MS para determinar las concentraciones de 2-HG. La placa celular se coloca de nuevo en la incubadora durante otras 24 horas. A las 72 horas posteriores a la adición del compuesto, se descongelan y se mezclan 10 mL/placa de reactivo Promega Cell Titer Glo. La placa celular se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. Luego se añaden 100 µl de reactivo a cada pozo del medio. Luego se coloca la placa celular en un agitador orbital durante 10 minutos y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se lee la placa para la luminiscencia con un tiempo de integración de 500 ms.

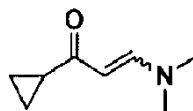
La IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG (concentración del compuesto de prueba para reducir la producción de 2HG en un 50% en comparación con el control) en estas dos líneas celulares para diversos compuestos de fórmula I se establece en la Tabla 4 anterior.

Ejemplo 14. Preparación de piridinas 2,3,5,6-tetrasustituidas.

Procedimiento general 1:

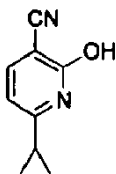


Etapa A: 1-ciclopropil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (2)



5 A una solución de 1-ciclopropiletanona (100 g, 1.2 mol) en DMF anhidro (1300 mL) se añadió DMFDMA (300 g, 2.5 mol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío para dar 2 (110 g) en crudo como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO- d) δ 7.56 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.78 - 3.08 (m, 6H), 1.79 (tt, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H), 0.94 - 1.04 (m, 2H), 0.67 - 0.80 (m, 2H).

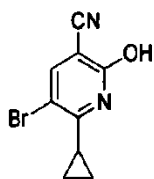
Etapa B: 6-ciclopropil-2-hidroxinicotinonitrilo (3)



10 A una mezcla de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-propenona (315 g, 2.3 mol) y cianoacetamida (270 g, 2.3 mol) en una solución reguladora de 47.4 mL de ácido acético y 1485 mL de agua se añadió piperidina para ajustarla a pH 9. La mezcla se calentó luego a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se acidificó con HCl 6N a pH 5 por debajo de 25 grados. El precipitado amarillo se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 3 como un sólido blanco (561 g). MS (ES) $M+H$ esperado 161.1, encontrado 161.0. $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO- d) δ 13.60 (br. s., 1H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 1.29 - 1.36 (m, 2H), 1.04 - 1.11 (m, 2H).

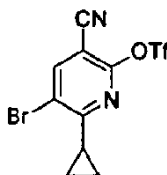
15

Etapa C: 5-bromo-6-ciclopropil-2-hidroxinicotinonitrilo (4)



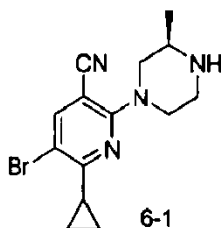
Una mezcla de 6-ciclopropil-2-hidroxinicotinonitrilo (561 g, 3.6 mol) y NBS (624 g, 5.4 mol) en DCE (4500 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 4 (473 g) en crudo como un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 239.0, encontrado 238.9. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.49-8.72 (br. s., 1H), 7.93 (s, 1H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 1.36 - 1.42 (m, 2H), 1.29 - 1.36 (m, 2H).

Etapa D: Trifluorometanosulfonato de 5-bromo-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-ilo (5)

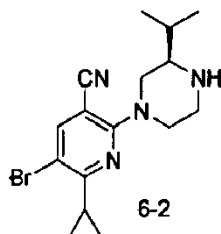


A un matraz de 1 litro se añadieron 5-bromo-4-ciclopropil-2-hidroxibenzonitrilo (47.6 g, 0.2 mol), piridina (32 g, 0.4 mol) y catalizador DMAP (500 mg) en DCM (300 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (5.9 g, 0.21 mol) en DCM (100 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h más. La TLC (PE:EtOAc = 10:1) mostró la conversión del material de partida en producto. Después de la reacción, se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (70 g) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.14 - 8.19 (m, 1H), 2.55 - 2.66 (m, 1H), 1.30 (dt, J = 7.8, 3.1 Hz, 2H), 1.21 - 1.27 (m, 2H).

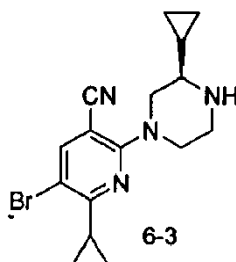
Etapa E: Ejemplificada por (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6-1) (R'=metilo)



Se calentó a 70°C una mezcla del anterior triflato 5 (1.68 g, 4.6 mmol), (R)-2-metilpiperazina (790 mg, 6.9 mmol) y trietilamina (1.9 ml, 13.8 mmol) suspendida en 5 mL de MeCN, durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se extrajo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó luego con NaHCO₃ acuosa, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar 1.26 g del compuesto del título en crudo. MS (ES) M+H esperado 321.1, encontrado 321.2. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.78 (s, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 1H), 3.02 - 3.07 (m, 1H), 2.96 - 3.00 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.52 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (s, 2H), 1.07 (d, J = 3.8 Hz, 2H).

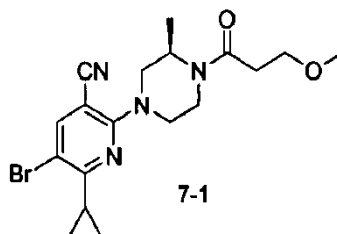


(R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6-2) (R'=isopropilo) se sintetizó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente, excepto que se usa (R)-2-isopropilpiperazina en lugar de (R)-2-metilpiperazina. MS (ES) M+H esperado 349.1, encontrado 349.2. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.79 (s, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 1H), 3.02 - 3.07 (m, 1H), 2.96 - 3.00 (m, 2H), 2.71 (dd, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 1.26 (d, 6H), 1.08 (d, 2H), 1.07 (d, 2H).




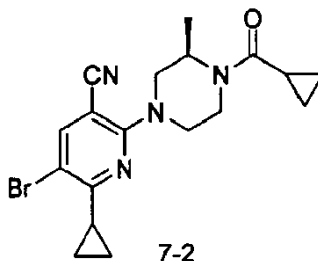
5 (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6-3) (R'=ciclopropilo) se sintetizó mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente, excepto que se usa (R)-2-ciclopropilpiperazina (bloque de construcción 1) en lugar de (R)-2-metilpiperazina. MS (ES) M+H esperado 347.1, encontrado 349.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.77 (s, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 1H), 3.02 - 3.07 (m, 1H), 2.96 - 3.00 (m, 2H), 2.71 (dd, 1H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 1.25 (d, 2H), 1.16 (d, 2H), 1.08 (d, 2H), 1.07 (d, 2H).

Etapa F, método 1: Ejemplificado por (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (7-1) (R'=metilo, R1=c)




10 A un matraz de fondo redondo de 15 mL se añadió (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6-1) (1.26 g, 3.9 mmol), 3-ácido metoxipropanoico (0.74 mL, 7.8 mmol), HATU (2.98 g, 7.8 mmol), DIPEA (2 mL, 11.76 mmol) y 10 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción estaba con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica combinada se secó luego sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (30% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 1.28 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 407.1, encontrado 407.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.78 - 7.85 (m, 1H), 4.82 - 4.92 (m, 0.5H), 4.50 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 3.75 - 3.82 (m, 0.5H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 2.92 - 3.14 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.51 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.25 (d, J = 2.5 Hz, 1.5H), 1.09 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 2H).

Etapa F, método 2: Ejemplificado por (R)-5-bromo-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (7-2) (R'=metilo, ,

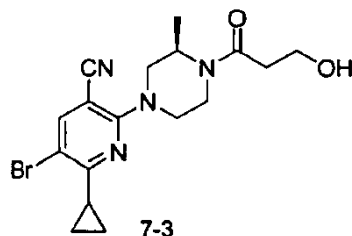


25 A un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadió (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6-1) (1 g, 3.2 mmol), cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.4 mL, 3.3 mmol), DIPEA (0.4 mL, 3.4 mmol) y 10 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción fue lavada con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica combinada se secó luego sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (EtOAc al 10% éter de petróleo) proporcionó 1.1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 389.1, encontrado 389.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.85 (s, 1H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 2.92 - 3.14 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.51 -

2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.51 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.25 (d, J = 2.5 Hz, 1.5H), 1.25 - 1.36 (m, 4H), 1.09 (d, 2H), 1.08 (d, 2H).

Etapa F, método 3: Ejemplificado por (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoíl)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (7-3) (R'=metilo, R1= )

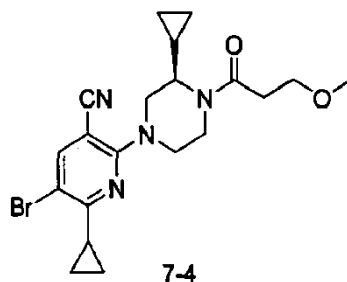
5



A un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadió (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (6-1) (2 g, 6.2 mmol), 2-carboxietanolato de sodio (0.70 g, 6.4 mmol), DIPEA (2 mL, 11.5 mmol) y 10 mL de DMF. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó luego sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (50% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 1.2 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 393.1, encontrado 393.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.85 (m, 1H), 4.88 - 4.97 (m, 0.5H), 4.75 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.29-4.48 (m, 2H), 4.11 - 4.20 (m, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 2.92 - 3.14 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.51 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.25 (d, J = 2.5 Hz, 1.5H), 1.09 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 2H).

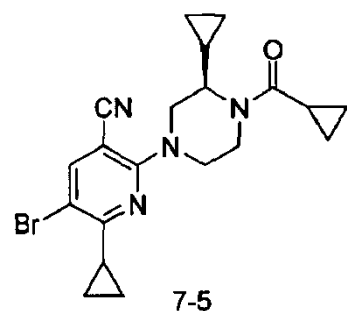
10

15

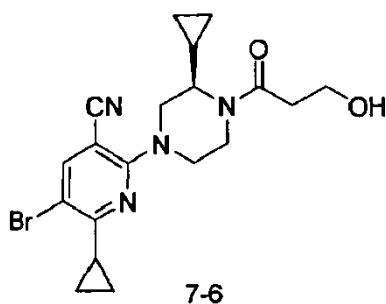


20

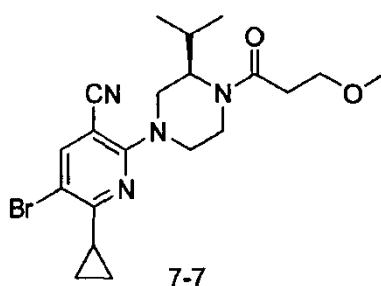
(R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoíl)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (7-4) fue sintetizado por el método 1 en el paso F, excepto que se utilizó 6-3 como material de partida en lugar de 6-1. MS (ES) M+H esperado 433.1, encontrado 433.3.



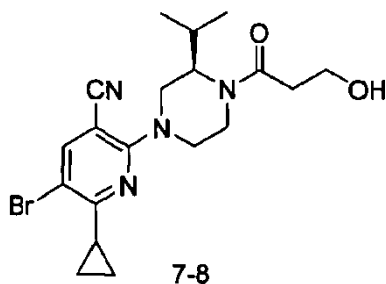
(R)-5-bromo-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (7-5) fue sintetizado por el método 2 en el paso F, excepto que se utilizó 6-3 como material de partida en lugar de 6-1. MS (ES) M+H esperado 415.1, encontrado 415.1.



- 5 Se sintetizó (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoíl)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (7-6) mediante el método 3 en el paso F, excepto que se utiliza 6-3 como material de partida en lugar de 6-1. MS (ES) M+H esperado 419.1, encontrado 419.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.85 (m, 1H), 4.87 - 4.97 (m, 0.5H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.29-4.48 (m, 2H), 4.11 - 4.20 (m, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 2.92 - 3.14 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.51 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 2H).

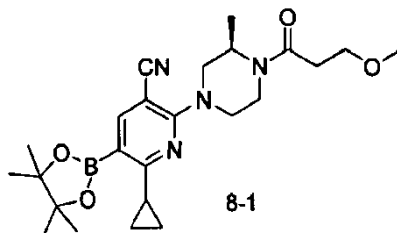


- 10 (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoíl)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (7-7) fue sintetizado por el método 1 en el paso F, excepto que se utilizó 6-2 como material de partida en lugar de 6-1. MS (ES) M+H esperado 434.1, encontrado 435.1.




- 15 (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoíl)-3-isopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (7-8) fue sintetizado por el método 1 en el paso F, excepto que se utilizó 6-2 como material de partida en lugar de 6-1. MS (ES) M+H esperado 421.1, encontrado 421.6.

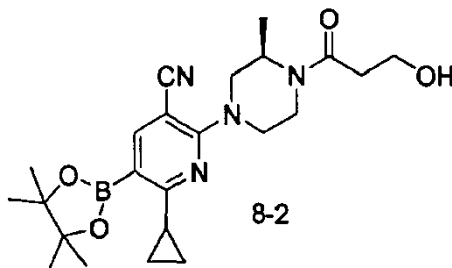
Etapa G, método 1: Ejemplificado por (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoíl)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (8-1) (R'=metilo, R1=c)



- 20 A una solución de (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoíl)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (7-1) (747 mg, 1.8 mmol) en DMF (8 mL) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2dioxaborolano) (563 mg, 2.2 mmol) y KOAc (538 mg, 5.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de la adición de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (45 mg, 0.03 mmol). Después de lavar con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 85°C

durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (25% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 334 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 455.3, encontrado 455.2.

- 5 Etapa G, método 2: Ejemplificado por (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo ($\text{R}'=\text{metilo}$, $\text{R}_1=$ )



- 10 1.4 g de (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (7-3) (3.3 mmol), 2.12 g de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8.34 mmol), 0.7 g de KOAc (7.4 mmol), 154 mg de Xphos (0.32 mmol) y 308 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.33 mmol) en 20 mL de dioxano en un matraz de fondo redondo se agitaron bajo N_2 a 75°C durante la noche. Luego la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró, se purificó por cromatografía de columna (éter de petróleo:acetato de etilo de 3:1 a 1:1) para dar 670 mg del compuesto del título. MS (ES) M+H esperado 441.2, encontrado 441.2.

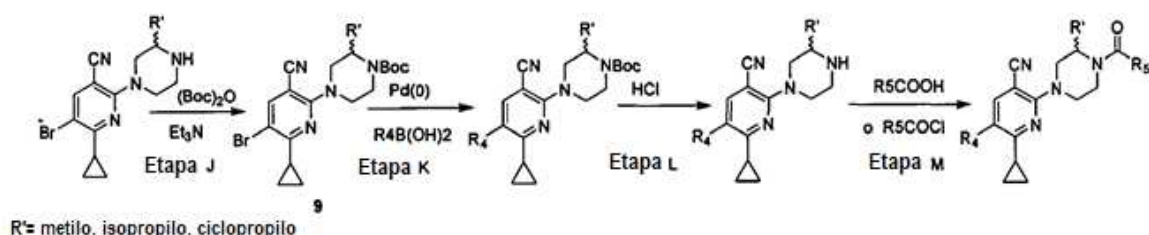
- 15 Procedimiento general 1, Etapa H: Ejemplificado por (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(tiofen-2-il)nicotinonitrilo (Compuesto 273)

- 20 Una mezcla de 7-1 (26 mg, 0.06 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (14 mg, 0.089 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mg, 0.003 mmol) y K_2CO_3 (16 mg, 0.119 mmol) suspendido en 1 mL de DMF se sometió a reacción por microondas a 150°C durante 45 min. Una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 19 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.70 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 3.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.5H), 4.15 - 4.41 (m, 2.5H), 3.67 - 3.89 (m, 2.5H), 3.47 - 3.63 (m, 0.5H), 3.34 - 3.43 (m, 3H), 3.20 - 3.33 (m, 1H), 2.99 - 3.17 (m, 1.5H), 2.63 - 2.81 (m, 1H), 2.50 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.5H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.10 - 1.18 (m, 2H), 0.94 - 1.05 (m, 2H). LC-MS: m/z 411.1 (M+H)⁺.

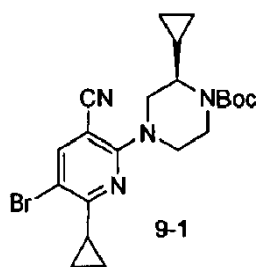
- 25 Etapa I: Ejemplificado por (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 603)

- 30 A una solución de 8-1 (95 mg, 0.197 mmol), 5-cloro-2-vinilquinazolina (25 mg, 0.131 mmol), Xphos (7 mg, 0.013 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 mg, 0.007 mmol) y $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (105 mg, 0.393 mmol) se agitó a 100°C durante 16 horas, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna para dar 25 mg del producto. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 - 7.58 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.80 - 5.96 (m, 1H), 4.87 - 5.02 (m, 0.5H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.5H), 4.35 - 4.44 (m, 2.5H), 3.84 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.5H), 3.69 - 3.79 (m, 2H), 3.52 - 3.65 (m, 0.5H), 3.30 - 3.43 (m, 4H), 3.05 - 3.24 (m, 1.5H), 2.65 - 2.81 (m, 1H), 2.48 - 2.64 (m, 1H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.30 - 1.44 (m, 3H), 1.13 - 1.22 (m, 2H), 0.84 - 0.89 (m, 2H). LC-MS: m/z 483.2 (M+H)⁺

Procedimiento general 2:

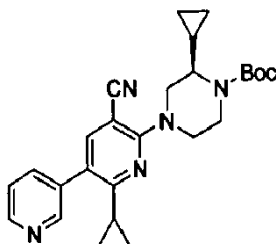


Etapa J: Ejemplificado por 4-(5-bromo-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiper-azin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (9-1, R'= ciclopropilo)



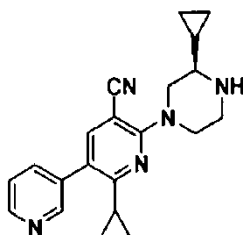
5 A una solución de 6-3 (1 g, 2.24 mmol) en DCM (8 mL) se añadió (Boc)₂O (0.5 g, 2.26 mmol) y Et₃N (0.1 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa orgánica se lavó luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.5 g), que se puede usar directamente para la siguiente etapa. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.85 (s, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 2H), 3.29 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 3.18 (m, 1H), 2.96 - 3.00 (m, 2H), 2.71 (dd, 1H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 1.5 (s, 9H), 1.25 (d, 2H), 1.16 (d, 2H), 1.08 (d, 2H), 1.07 (d, 2H).

10 Etapa K: Ejemplificado por 4-(5-ciano-2-ciclopropil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (R'= ciclopropilo, R₄=3-piridinilo)



15 A una solución de 4-(5-bromo-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (150 mg, 0.33 mmol) en 2 mL de dioxano y agua se añadieron 0.5 mL de ácido piridin-3-ilborónico (45.6 mg, 0.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.033 mmol), CsF (100 mg, 0.66 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C en atmósfera de N₂ y se calentó con microondas durante 1 hora. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (20% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 100 mg del compuesto del título. MS (ES) M+H esperado 446.2, encontrado 446.3.

20 Etapa L: Ejemplificado por (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo (R'=ciclopropilo, R₄=3-piridinilo)



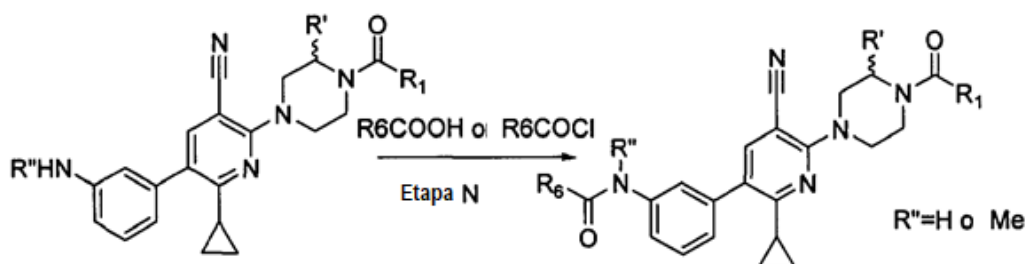
25 A una solución de 4-(5-ciano-2-ciclopropil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (100 mg, 0.22 mmol) en 3 mL de DCM se añadió TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró y se basificó con solución de Na₂CO₃ a pH=8. Luego la solución se extrajo con DCM (10 mL x 3). La capa orgánica se secó y se concentró y se purificó por HPLC preparativa (5% de DCM/MeOH) para obtener 70 mg del compuesto del título. MS (ES) M+H esperado 346.2, encontrado 346.2.

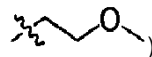
30 Procedimiento general 2, Etapa M: Ejemplificado por (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo (Compuesto 524)

A una solución de (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo (70 mg, 0.2 mmol) en 10 mL de DCM se añadió ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (31 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (1 mL), HOBT (54 mg, 0.4 mmol), EDCI (76.8 mg, 0.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de

reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (50% de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 25 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.56 - 8.77 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.63 - 3.86 (m, 2H), 3.32 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.99 (td, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 1.11 - 1.23 (m, 3H), 1.01 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 2H), 0.77 - 0.95 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.50 (d, J = 5.0 Hz, 2H) LC-MS: m/z 4 456.4 (M+H)⁺.

Procedimiento general 3:



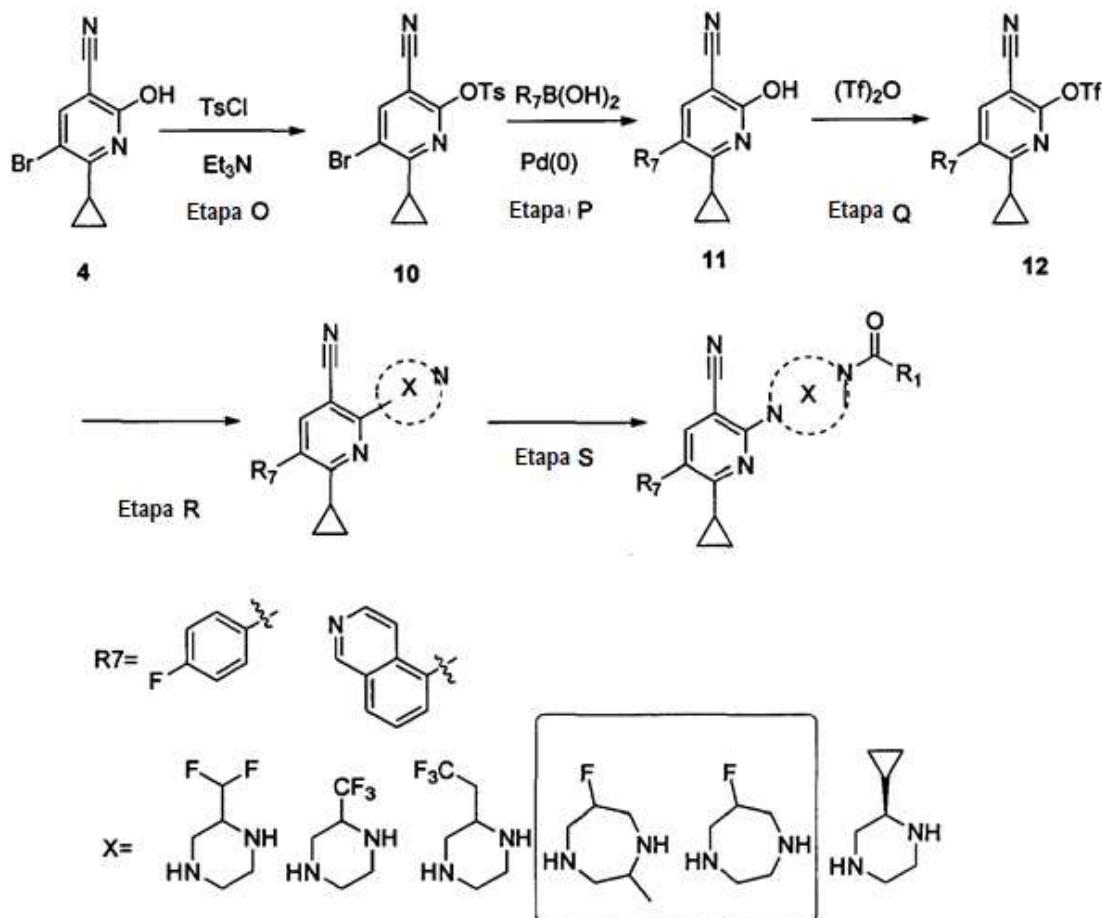
Método 1: Ejemplificado por (R)-2-cloro-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)acetamida (Compuesto 403) (R''=H, R1= )

A una solución de (R)-5-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0.119 mmol) y 2-cloruro de cloroacetilo (15 mg, 0.131 mmol) en 2 mL de DCM se añadió gota a gota TEA (24 mg, 0.238 mmol) a 0°C, luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en crudo que se purificó mediante TLC preparativa para dar 20 mg del producto. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.34 (s, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.50-4.54 (m, 0.5H), 4.29 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 0.5H), 3.71 - 3.84 (m, 2.5H), 3.52-3.57 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 3.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 2.66 - 2.81 (m, 1H), 2.54 - 2.65 (m, 1H), 2.07 - 2.12 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.28 - 1.31 (m, 2H), 1.14 - 1.19 (m, 2H), 0.94 - 1.00 (m, 2H). LC-MS: m/z 496.2 (M+H)⁺.

Método 2: Ejemplificado por (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil) propionamida (Compuesto 424)

A un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadió (R)-5-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0.119 mmol), ácido propiónico (0.1 mL), HATU (20 mg), DIPEA (0.05 mL) y 10 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción estaba con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica combinada se secó luego sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (30% de EtOAc/éter de petróleo) produjo 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 0.5H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.35 (m, 2.5H), 3.67 - 3.85 (m, 2.5H), 3.49 - 3.62 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.17 - 3.32 (m, 1H), 2.93 - 3.17 (m, 1.5H), 2.63 - 2.81 (m, 1H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 2.37 - 2.49 (m, 2H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.22 - 1.31 (m, 5H), 1.14 (dt, J = 7.4, 3.6 Hz, 2H), 0.88 - 1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 476.3 (M+H)⁺.

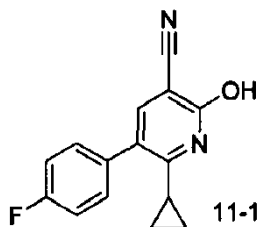
Procedimiento general 4:



Etapa O: 5-bromo-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-yl 4-metilbenzenosulfonato (10)

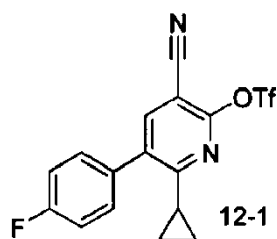
5 A una solución de 4 (2.37 g, 10 mmol) en THF (20 mL) se añadió TsCl (1.9 g, 11 mmol) y Et₃N (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se sometió a partición entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por cromatografía de columna para dar 2.6 g de 10. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.86 (s, 1H), 7.35 - 7.46 (m, 2H), 7.11 - 7.25 (m, 2H), 1.99 - 2.17 (m, 1H), 1.21 - 1.38 (m, 2H), 1.00 - 1.20 (m, 2H). LC-MS: m/z 393.0 (M+H)⁺.

Etapa P: Ejemplificado por 6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo (11-1)



10 Una mezcla de 10 (2.6 g, 11 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (1.4 g, 10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (30 mg) y K₂CO₃ (16 mg, 0.119 mmol) suspendida en 10 mL de DMF fue sometida a reacción por microondas a 150°C durante 45 min. Después de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 1.9 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 255.0 (M+H)⁺

Etapa Q:

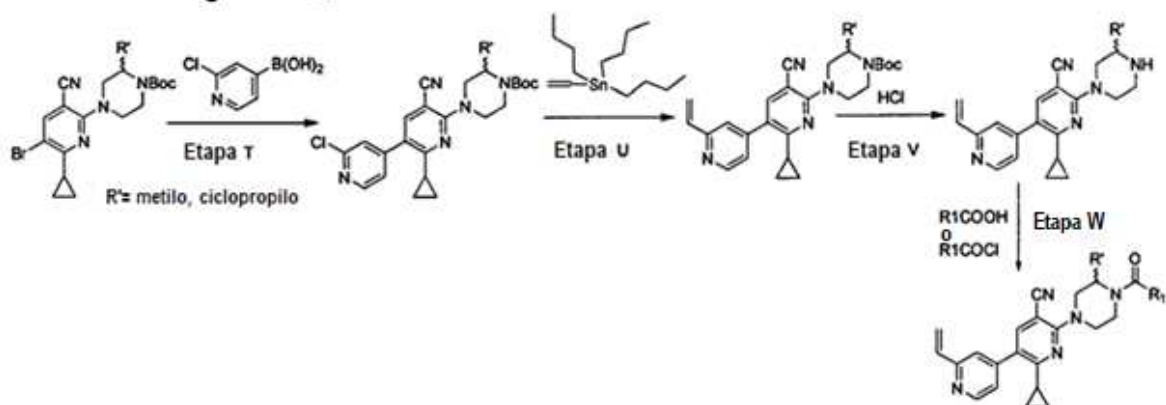


Trifluorometanosulfonato de 3-ciano-6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)piridin-2-ilo. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7.87 (s, 1H), 7.32 - 7.57 (m, 2H), 7.13 - 7.24 (m, 2H), 1.99 - 2.17 (m, 1H), 1.21 - 1.38 (m, 2H), 1.00 - 1.20 (m, 2H). LC-MS: m/z 387.1 (M+H) $^+$.

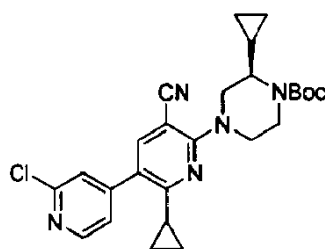
- 5 Etapa R: El mismo procedimiento que el Procedimiento general 1, paso E, excepto que se usa 12-1 como material de inicio en lugar de 5 y los bloques de construcción adecuados descritos en la sección "bloques de construcción".

Etapa S: El mismo procedimiento que el Procedimiento general 1, paso G, excepto que se utilizan los bloques de construcción adecuados descritos en la sección "bloques de construcción".

Procedimiento general 5:

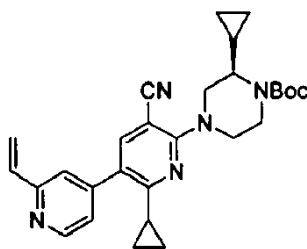


- 10 Etapa T: Ejemplificada por 4-(2'-cloro-5-ciano-2-ciclopropil-3,4'-bipiridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



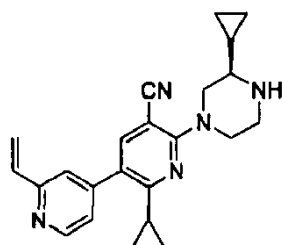
- 15 A un matraz de 25 mL se añadieron 9-1 (1000 mg 2.235 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (457 mg, 2.906 mmol), Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0.1 mmol), K₂CO₃ (926 mg, 6.705 mmol) y 4 mL de DMF. La mezcla resultante se agitó a 150°C durante 5 horas. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (20% de EtOAc/éter de petróleo) produjo 640 mg del compuesto del título. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 1H), 3.11 (td, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 1.94 - 2.06 (m, 1H), 1.77 (br. s., 2H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (br. s., 1H), 1.04 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 2H), 0.56 - 0.63 (m, 2H), 0.50 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 0.32 - 0.42 (m, 1H).

Etapa U: Ejemplificado por 4-(5-ciano-2-ciclopropil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



5 A un matraz se añadió 4-(2'-cloro-5-ciano-2-ciclopropil-3,4'-bipiridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (640 mg 1.33 mmol), tributil(vinil)estannano (550 mg, 1.73 mmol), Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0.1 mmol), K₂CO₃ (460 mg, 3.33 mmol) y 4 mL de DMF. La mezcla resultante se agitó a 150°C durante 5 horas. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (20% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó el compuesto. LC-MS: m/z 472.2 (M+H)⁺.

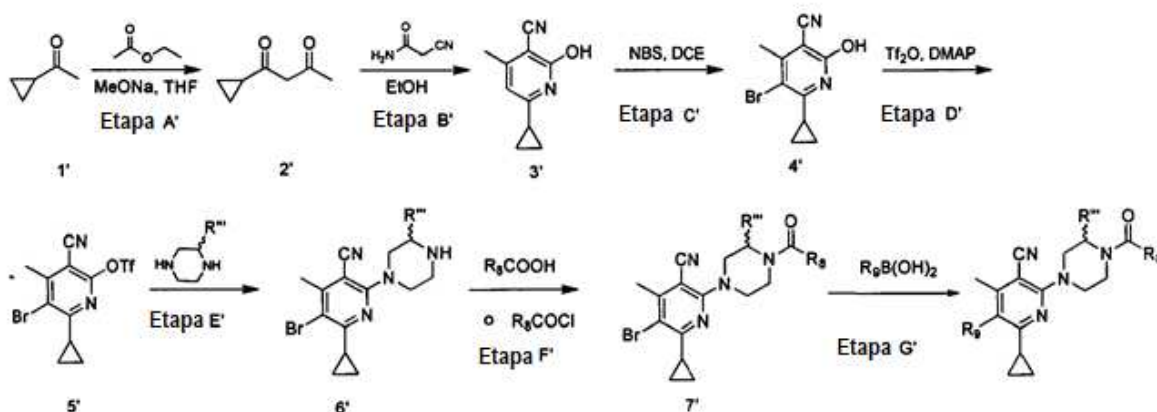
Etapa V: (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo



10 En un matraz se añadió 4-(5-ciano-2-ciclopropil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo y 12 mL de EtOH/HCl (1M). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción, la cual que se concentró al vacío para proporcionar un producto en forma de un sólido de color amarillento claro. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.6, 1.2 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.28 (br. s., 1H), 3.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.95 (br. s., 1H), 1.96 - 2.06 (m, 1H), 1.21 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 0.95 - 1.07 (m, 3H), 0.92 (br. s., 1H), 0.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 0.40 (d, J = 4.7 Hz, 2H).

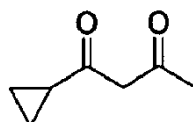
Etapa W: El mismo procedimiento que el Procedimiento general 1, paso G, excepto que se utilizan los bloques de construcción adecuados que se describen en la sección "bloques de construcción".

Procedimiento general 6:



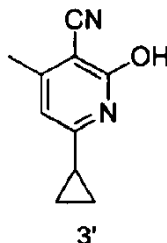
20

Etapa A': 1-ciclopropilbutano-1,3-diona



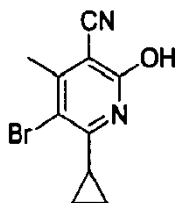
- Una mezcla de CH_3ONa (75.65 g, 1.25 mol) y 1-ciclopropilketona (105.0 g, 1.25 mol) en THF (1000 mL) se agitó a 35°C durante 1 h y luego se adicionó acetato de etilo (110.0 g, 1.25 mol) gota a gota. Después de agitar a 50°C durante 4 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en H_2O (500 mL) y se ajustó a pH 3.5 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 1-ciclopropilbutano-1,3-diona (110.0 g, rendimiento 69%) como un aceite amarillo. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 0.83-0.95(m, 2H), 1.06-1.10(m, 2H), 1.54-1.63(m, 1H), 2.00(s, 3H).

Etapa B': 6-ciclopropil-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo



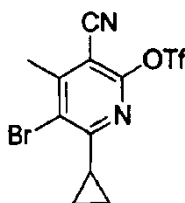
- Una mezcla de 1-ciclopropilbutano-1,3-diona (126.0 g, 1.0 mol) y 2-cianoacetamida (88.0 g, 1.0 mol) y piperidina (60 mL) en EtOH (1500 mL) se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con PE (200 mL) y se secó al vacío para dar 6-ciclopropil-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo (90.0 g, 52%) como un sólido blanco. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12.36 (br. s., 1H), 5.93 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 1.06 - 1.14 (m, 2H), 0.91 - 0.95 (m, 2H).

Etapa C': 5-bromo-6-ciclopropil-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo



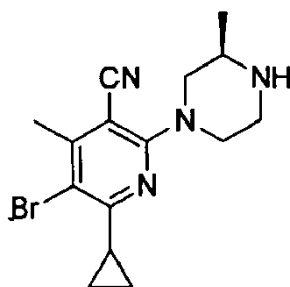
- Una mezcla de 6-ciclopropil-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo (90.0 g, 0.52 mol) y NBS (100.0 g, 0.57 mol) en DCE (1500 mL) se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con DCE (200 mL) y se secó al vacío para dar 5-bromo-6-ciclopropil-2-hidroxi-4-metilnicotinonitrilo (100.0 g, 76%) como un sólido blanco. MS (ES) $M+H$ esperado 253.0, encontrado 253.0. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 2.68 (s, 3H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 1.03 - 1.09 (m, 2H), 0.93 - 1.01 (m, 2H).

- Etapa D': 5-bromo-3-ciano-6-ciclopropil-4-metilpiridin-2-il-trifluorometano-sulfonato



- A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-6-isopropilnicotinonitrilo (40 g, 0.15 mol) en 200 mL de cloruro de metileno se añadió DMAP (1.78 g, 14.6 mmol) y trietilamina (25 mL, 175 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de agua con hielo, y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (37 mL, 0.21 mol) con una jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (20% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 55 g del compuesto del título. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) 2.70 (s, 3H), 2.16 - 2.20 (m, 1H), 1.23-1.25 (m, 2H), 1.19 - 1.22 (m, 2H)

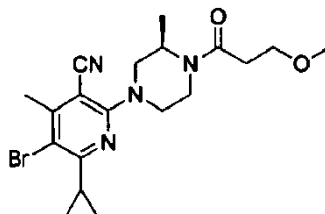
- Etapa E': Ejemplificada por (R)-5-bromo-6-ciclopropil-4-metil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (R''' =metilo)



Una mezcla de 5-bromo-3-ciano-6-ciclopropil-4-metilpiridin-2-ilfluorometanosulfonato (50.0 g, 0.13 mol) y (R)-2-metilpiperazina (15.6 g, 0.16 mol) y Et₃N (26.0 g, 0.26 mol) en THF (500 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar (R)-5-bromo-6-ciclopropil-4-metil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (34.8 g, 80%) como un sólido blanco. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 4.08 - 4.16 (m, 0.5H), 4.05 - 4.08 (m, 1H), 4.01 - 4.04 (m, 0.5H), 2.99 - 3.08 (m, 1H), 2.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.88 - 2.95 (m, 1H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 2.55 - 2.57 (m, 3H), 1.77 (br. s., 1H), 1.12 (s, 1.5H), 1.10 (s, 1.5H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 1.00 - 1.05 (m, 2H).

Etapa F': Preparación de (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoíl)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

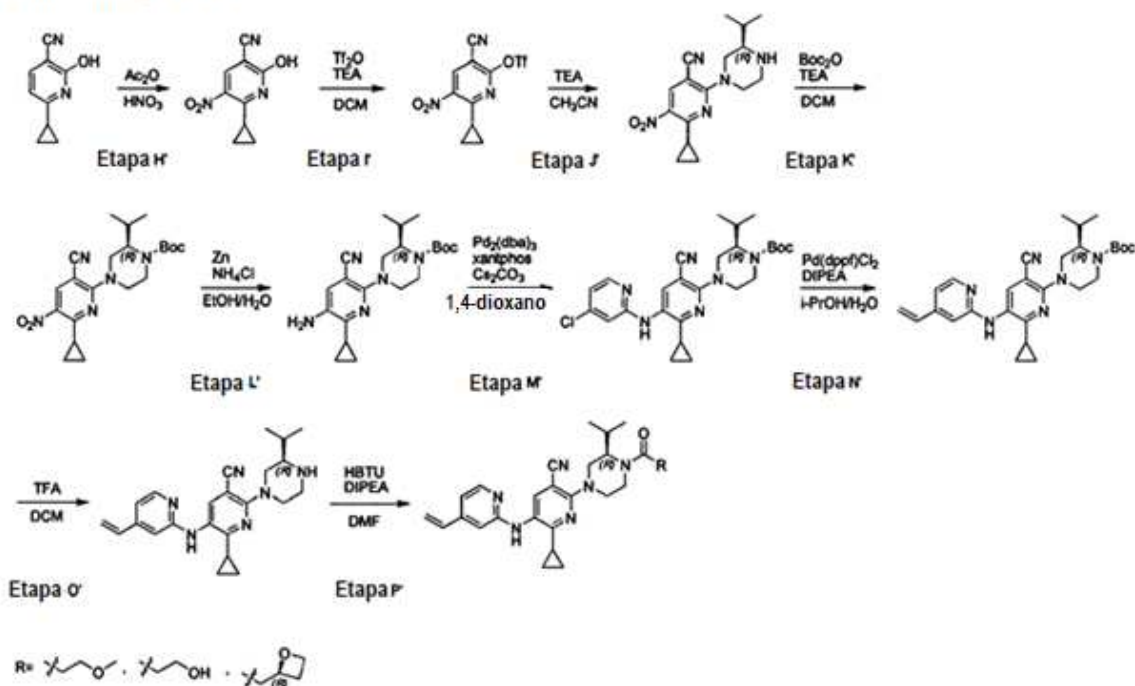
(R'''=metilo, R8=)



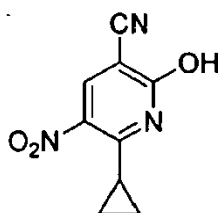
Una mezcla de (R)-5-bromo-6-ciclopropil-4-metil-2-(3-metil-piperazin-1-il)nicotinonitrilo (34.8 g, 0.1 mol) y ácido 3-metoxipropanoico (16.0 g, 0.15 mol) en piridina (500 mL) se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego se añadió POCl₃ (28.7 g, 0.19 mol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía para dar (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoíl)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo (25.0 g, 59%) como aceite amarillo. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.22 (br. s., 0.5H), 3.95 - 4.13 (m, 2H), 3.78 (br. s., 0.5H), 3.74 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.50 - 3.61 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.07 - 3.24 (m, 1.5H), 2.90 - 3.06 (m, 1H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.09 (s, 2H), 1.05 - 1.08 (m, 2H).

El paso G' fue similar al paso H en el procedimiento general 1.

Procedimiento general 7:

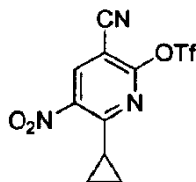


Etapa H': 6-ciclopropil-2-hidroxi-5-nitronicotinonitrilo



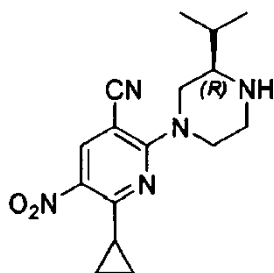
- 5 A una solución de 6-ciclopropil-2-hidroxinicotinonitrilo (20 g, 0.125 mmol) en Ac_2O (110 mL) se añadió gota a gota HNO_3 (15 mL) a 0°C ~ 40°C durante 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con salmuera y se secó al vacío para dar el compuesto del título (15.5 g, 60.4%) en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 10.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 3.13 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 2H). LC-MS: m/z 205.9 (M+H) $^+$

- 10 Etapa I': trifluorometanosulfonato de 3-ciano-6-ciclopropil-5-nitropiridin-2-ilo



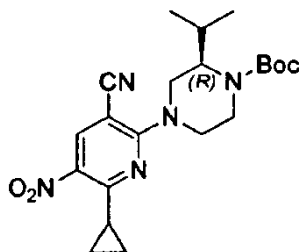
- 15 A una solución de 6-ciclopropil-2-hidroxi-5-nitronicotinonitrilo (7.6 g, 37.7 mmol) en DCM (150 mL) se añadió DMAP (30.0 mg) y TEA (7.5 g, 74.1 mmol) a la temperatura ambiente. Luego se añadió Tf_2O gota a gota (15.7 g, 55.6 mmol) a la solución anterior a -40°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua a -40°C . La mezcla se extrajo luego con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (12.5 g, en crudo) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: m/z 337.5 (M+H) $^+$

Etapa J': (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-5-nitronicotinonitrilo



5 A una solución de 3-ciano-6-ciclopropil-5-nitropiridin-2-ilfluorometanosulfonato (10.9 g, 32.3 mmol) y se añadió (R)-2-isopropilpiperazina (3.45 g, 27.0 mmol) en CH₃CN (100 mL) TEA (6.5 g, 64.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (8.5 g, en crudo) en forma de un sólido marrón. LC-MS: m/z 316.6 (M+H)⁺

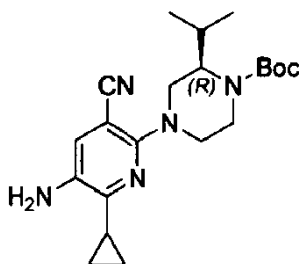
Etapa K': 4-(3-ciano-6-ciclopropil-5-nitropiridin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



10 A una solución de (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-5-nitronicotinonitrilo (8.52 g, 26.2 mmol) y anhídrido de Boc (8.5 g, 39.3 mmol) en DCM (50 mL) se añadió TEA (3.9 g, 39.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM: MeOH) para proporcionar el compuesto del título (10.4 g, 95%) en forma de un líquido amarillo. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.51 (s, 1H), 4.74 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.37 - 3.23 (m, 2H), 3.11 (ddd, J = 10.5, 7.7, 5.7 Hz, 2H), 1.86 (tdd, J = 13.3, 8.5, 4.9 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 4H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

15

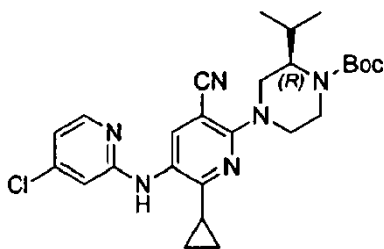
Etapa L': 4-(5-amino-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



20 A una solución de 4-(3-ciano-6-ciclopropil-5-nitropiridin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (19 g, 45.8 mmol) en EtOH (200 mL) y H₂O (100 mL) se agregó zinc (30 g, 458 mmol) y NH₄Cl (24.5 g, 458 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una capa de sílice y el filtrado se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (13.1 g, 74.3%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 19.0 Hz, 3H), 3.81 (t, J = 16.8 Hz, 3H), 3.13 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.25 (tt, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.49 (d, J = 2.2 Hz, 9H), 1.13 - 1.06 (m, 2H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.98 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 386.6 (M+H)⁺

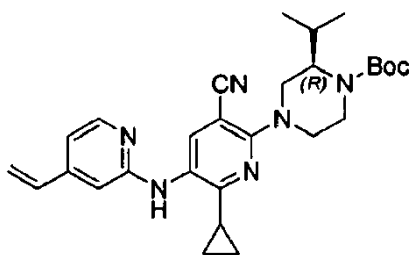
25

Etapa M': 4-(5-((4-cloropiridin-2-il)amino)-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



A una solución de 4-(5-amino-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (600 mg, 81.6 mmol) y se añadió 2-bromo-4-cloropiridina (390.3 mg, 2.03 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) Pd₂(dba)₃ (142.7 mg, 0.156 mmol) y Xantphos (135.3 mg, 0.234 mmol) y Cs₂CO₃ (1.02 g, 3.12 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 115°C bajo N₂ en microondas durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice de fase reversa (MeOH:H₂O) para proporcionar el compuesto del título (137 mg, 18%) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.21 - 3.61 (m, 2.5H), 3.11 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2.5H), 2.22 - 1.98 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 9H), 1.28 (s, 1H), 1.14 (dt, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 1.08 (dd, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 10.9, 5.2 Hz, 4H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 497.6 (M+H)⁺

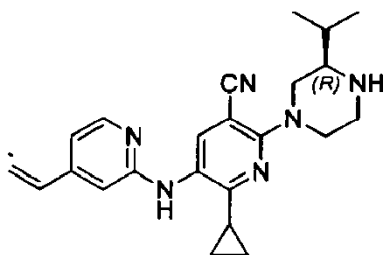
Etapa N': 4-(3-ciano-6-ciclopropil-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)piridin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



A una solución de 4-(5-((4-cloropiridin-2-il)amino)-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (600 mg, 1.21 mmol) en isopropanol (15 mL) y H₂O (3 mL) se agregó sal de potasio del ácido viniltrifluorobórico (324.2 mg, 2.42 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (98.7 mg, 0.121 mmol) y DIPEA (312.2 mg, 2.42 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 125°C bajo N₂ en microondas durante 1.5 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH) para proporcionar el compuesto del título (513 mg, 87%) en forma de un sólido amarillo.

LC-MS: m/z 489.6 (M+H)⁺

Etapa O': (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo



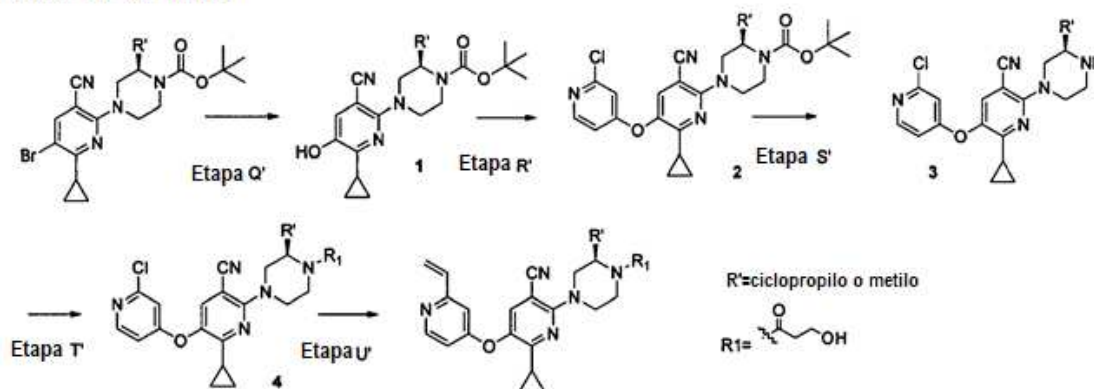
A una solución de 4-(3-ciano-6-ciclopropil-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)piridin-2-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (513 mg, 1.05 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se añadió TFA (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se ajustó a pH >7.0. La mezcla de residuos se extrajo con EtOAc (15 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (crudo, 406 mg) como un líquido amarillo. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.12 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.59 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 14.1, 11.1 Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.16 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 8H), 1.12-1.09 (m, 1H). LC-MS: m/z 389.5 (M+H)⁺

Etapa P': (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo (Compuesto 757)

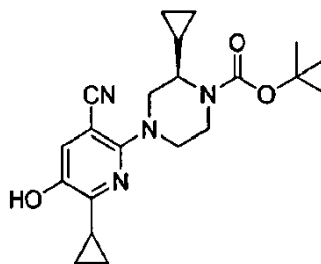
A una solución de (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropilpiperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo (300 mg, 0.77 mmol) en DMF (15 mL) se añadió 3-hidroxiopropanoato de sodio (208.8 mg, 1.55 mmol), HATU (442.5 mg, 1.2 mmol) y DIPEA (200 mg, 1.55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH) para proporcionar el compuesto del título (138 mg, 38.8%) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.91 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 10.4 Hz, 0.5H), 4.44 (d, J = 12.6 Hz, 1.5H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.61 (dt, J = 5.7, 4.8 Hz, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 0.5H), 2.19 (ddd, J = 12.9, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 16.6 Hz, 1H), 1.18 - 0.97 (m, 7H), 0.95 - 0.88 (m, 1.5H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H). LC-MS: m/z 461.6 (M+H)⁺

Procedimiento general 8:

Procedimiento general 8

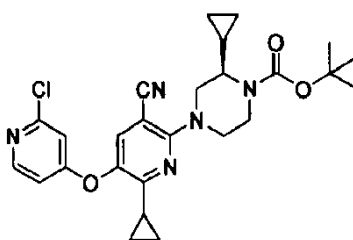


15 Etapa Q': 4-(3-ciano-6-ciclopropil-5-hidroxipiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de ((R)-tert-butilo



A una mezcla de 4-(5-bromo-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (0.35 g, 1.0 mmol), hidróxido de potasio (0.22 g, 4 mmol) en un matraz de 50 mL se añadió Pd₂(dba)₃ (0.092 g, 0.1 mmol), t-Bu-Xphos (0.082 g, 0.2 mol). Luego se añadieron 10 mL de 1,4-dioxano y 1.0 mL de agua, la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas, se enfrió y se acidificó con HCl 2N a pH 6 (temperatura mantenida por debajo de 25°C). Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2), la fase orgánica se combinó y se concentró para dar un aceite marrón, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 3:1), para dar 0.16 g de (1) como un sólido blanco (41% de rendimiento). LC-MS: m/z 386.0 (M+H)⁺

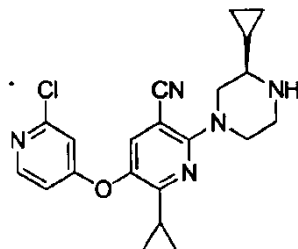
25 Etapa R': 4-(5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclo-propilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



ES 2 694 160 T3

Una mezcla de 4-(5-bromo-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (0.16 g, 0.41 mmol), 2-cloro 4-yodopiridina (0.15 g, 0.62 mmol), 9 mg de Cu(I)Br (0.06 mmol) y 12 mg de 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (0.06 mmol), se calentaron 0.28 g de Cs₂CO₃ en microondas en 4 mL de DMSO durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con agua y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar 0.10 g de (2) como un sólido amarillo (52% de rendimiento). LC-MS: m/z 486.0 (M+H)⁺

Etapa S': (R)-5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo



Una mezcla de 4-(5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclo-propilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (0.10 g 0.21 mmol) y TFA (0.35 mL) se agitó en DCM (10 mL) durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se basificó con solución de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (10 mL), la fase orgánica se separó y se concentró para dar un sólido amarillo (3) (0,075 g, 0.19 mmol, rendimiento crudo del 90%).

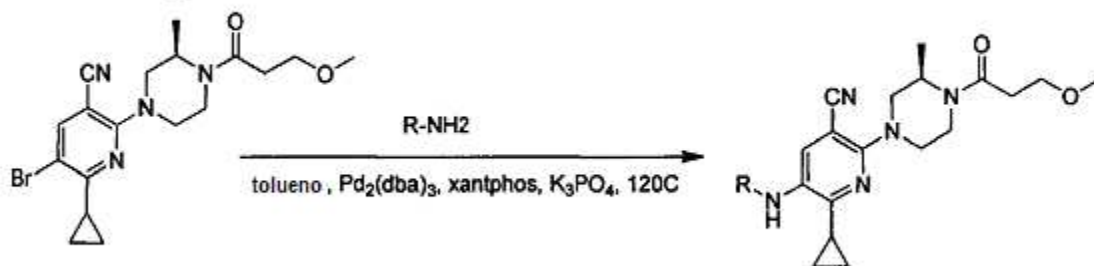
LC-MS: m/z 397.1 (M+H)⁺

Etapa T': (R)-5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 694)

Una mezcla de (R)-5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (0.35 g, 0.88 mmol), 3-hidroxiopropanoato de sodio (0.10 g, 0.88 mmol), HATU (0.50 g, 1.32 mmol) y DIEA (1.76 mmol) se agitó en 8 mL de DMF durante 4 horas. Luego, la mezcla se inactivó agregando 6 mL de agua y se extrajo con EA (15 mL x 2), la fase orgánica se combinó y se concentró para dar un aceite amarillo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar 0.10 g de producto como un sólido amarillo (rendimiento del 52%). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48-7.49 (m, 0.5H), 6.81 (dt, J = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 18.6, 7.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 0.5H), 2.02 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.29 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 7.4, 3.0 Hz, 2H), 1.04 (dt, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 0.66-0.67 (m, 2H), 0.46-0.51 (m, 2H). LC-MS: m/z 468.1 (M+H)⁺

Etapa U': (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilpiridin-4-iloxi)nicotinonitrilo (Compuesto 692)

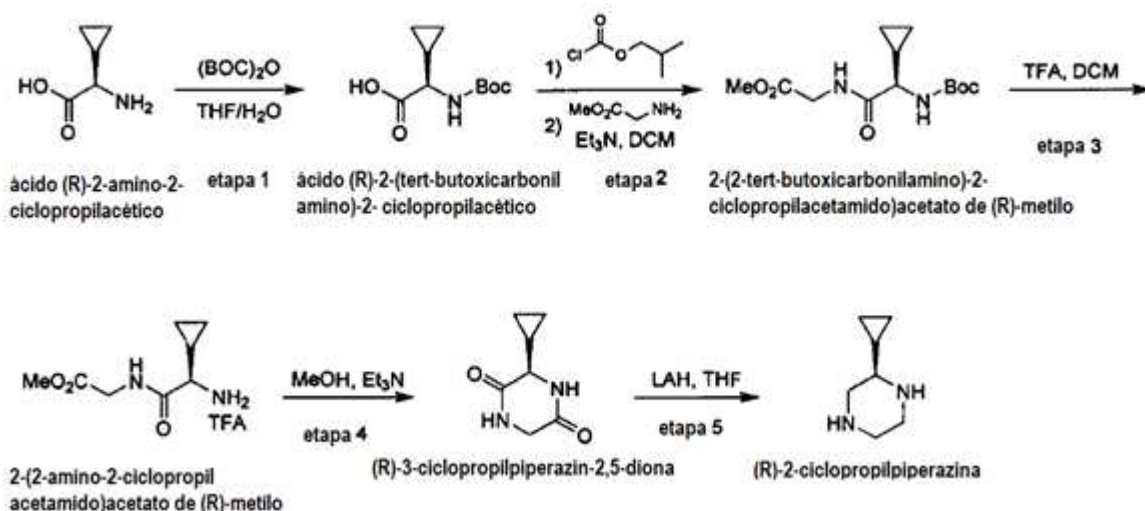
Una mezcla de (R)-5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (4) 0.35 g, (0.75 mmol), trifluoro(vinil) borato de potasio (0.15 g, 1.1 mmol), PdCl₂dppf (80 mg, 0.075 mmol) y DIEA (0.24 mL, 1.5 mmol) se calentaron en isopropanol a reflujo a 85°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de sílice (PE/EA/MeOH=150/120/8) para dar 0.19 g de producto como un sólido blanco (rendimiento del 55%). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 -7.49(m, 0.5 H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.4, 0.9 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.75 (d, J = 20.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 0.5 H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.37 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 1.01 (ddd, J = 10.1, 6.7, 3.3 Hz, 2H), 0.65 (t, J = 33.7 Hz, 2H), 0.45-0.48 (m, 2H). LC-MS: m/z 460.1 (M+H)⁺

Procedimiento general 9:

El núcleo 7-1 (120 mg, 0.295 mmol) y la amina (0.295 mmol) se disolvieron en tolueno (2 mL). Se añadieron K_3PO_4 (125.0 mg, 0.590 mmol), Xantphos (cat.) y $Pd_2(dba)_3$ (cat.) a la mezcla anterior bajo N_2 . La mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa.

5 Ejemplo 15: Síntesis de bloques de construcción

Bloque de construcción 1: (R)-2-ciclopropilpiperazina:



Etapa 1: A una solución de (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-5-il)nicotinonitrilo (100 g, 0.87 mol) en agua (1250 ml), se agregó $NaHCO_3$ (175 g, 2.08 mol) a temperatura ambiente, luego se agregó una solución de $(Boc)_2O$ en THF (1250 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Luego, la mezcla resultante se concentró para eliminar el THF a presión reducida. Se añadió EtOAc (1250 mL) al residuo y la mezcla resultante se enfrió a 5°C y luego se ajustó a pH 3 con $NaHSO_4$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1000 mL x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar ácido (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-ciclopropilacético (165 g, rendimiento 88%). 1H RMN (MeOD 400MHz) 3.16-3.14 (d, J=8.8, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.73-0.78 (m, 1H), 0.28-0.2 (m, 3H), 0.18-0.15 (m, 1H) 100 ee%.

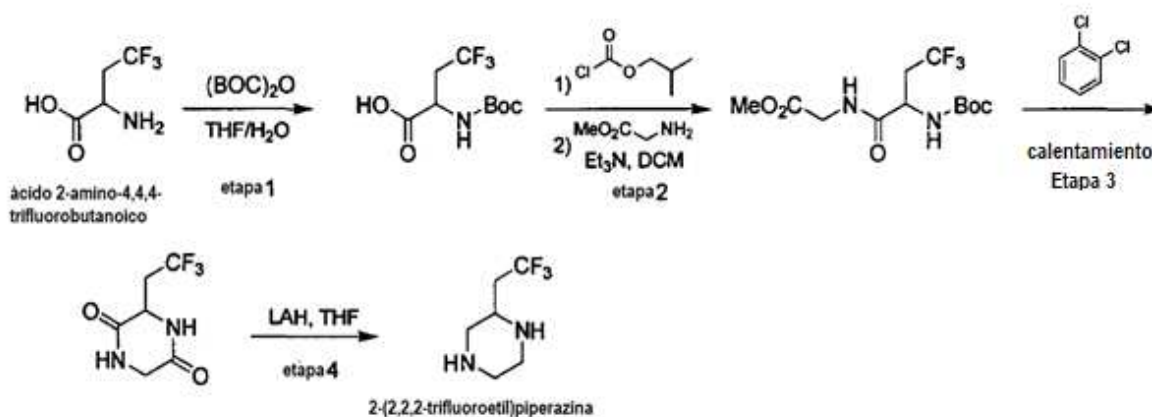
Etapa 2: Se añadió cloroformiato de isobutilo (81.6 g, 0.6 mol) durante 1 hora a una mezcla en agitación de ácido (R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-ciclopropilacético (129 g, 0.6 mol) y Et_3N (67 g, 0.66 mol) en DCM (1000 ml) a 0°C-5°C y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a 0°C-5°C. En un matraz separado, se agitó una mezcla de clorhidrato de éster metílico de glicina (82.8 g, 0.66 mol), Et_3N (73 g, 0.72 mol) y DCM (1000 mL) durante 1 hora y luego se añadió la mezcla al matraz durante 2 horas. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente durante 40 horas y luego se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar 2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-ciclopropilacetamido)acetato de (R)-metilo (100 g, rendimiento 58%) como un sólido blanco. 100ee%. 1H RMN (DMSO 400MHz) δ 8.2-8.16 (t, J=5.6, 1H), 6.66-6.86 (d, J=8.8, 9H), 3.71-3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.46-3.51 (t, J=8.4, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.97-1.01 (m, 1H), 0.38-0.44 (m, 3H), 0.25-0.28 (m, 1H).

Etapa 3: A una solución de 2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilacetamido)acetato de (R)-metilo (290 g, 1.014 mol) en DCM (1740 mL), se añadió gota a gota TFA (870 mL) a 0°C. La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar acetato de (R)-metil 2-(2-amino-2-ciclopropilacetamido) (511 g en crudo).

5 Etapa 4: A una solución de (R)-metil 2-(2-amino-2-ciclopropilacetamido)acetato (255.5 g crudo, 0.507 mol) en MeOH (1250 ml), se añadió Et₃N (750 ml, 10.78 mol) gota a gota a 0°C. Luego la solución de reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el precipitado se lavó con MTBE y se secó a alto vacío para dar (R)-3-ciclopropilpiperazin-2,5-diona (60 g, rendimiento 76.9%). ¹H RMN (DMSO 400MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.68-6.64 (d, J=17.6, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.9-2.93 (dd, J=3.2, 1H), 0.87-0.92 (m, 1H), 0.21-0.27 (m, 3H), 0.18-0.21 (m, 1H).

10 Etapa 5: A una mezcla de suspensión de (R)-3-ciclopropilpiperazin-2,5-diona (30 g, 0.195 mmol) en THF (1000 mL), se añadió AlLiH₄ (45 g, 1.184 mol) en porciones durante 1.5 horas a 0°C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar, se añadió agua (45 mL) gota a gota a 0°C y luego se añadió gota a gota una solución de KOH (45 mL, 1%) a 0°C. La mezcla resultante se filtró y el residuo se lavó con EtOAc y MeOH (3:1) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. Luego, el producto crudo se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (R)-2-ciclopropilpiperazina (18.5 g, rendimiento 75.5%). 99.5 ee%. ¹H RMN (MeOD 400MHz) δ 2.9-2.96 (m, 1H), 2.8-2.88 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.4-2.5 (q, J=10.4, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 0.55-0.67 (m, 1H), 0.35-0.45 (m, 2H), 0.05-0.25 (m, 2H).

Bloque de construcción 2: 2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina



20 Etapa 1: A una solución de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (450 mg, 3 mmol) en 5 mL de H₂O y 5 mL de THF se añadió NaHCO₃ (504 mg, 6 mmol), seguido de una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (650 mg, 3 mmol) en THF (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. Después de la eliminación de THF, se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se obtuvieron 723 mg de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanoico como producto crudo y se usaron en la reacción subsiguiente sin más purificación. MS (ES) M+H esperado 258, encontrado 258. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 5.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.67 (m, 1H), 2.60 - 2.90 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

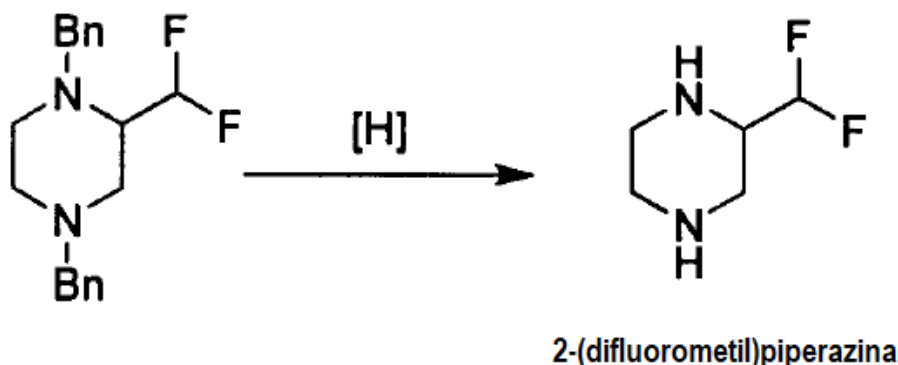
30 Etapa 2: A un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregó ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanoico (723 mg, 2.8 mmol), Et₃N (560 mg, 5.6 mmol), carbonoclorhidato de isobutilo (380 g, 2.8 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 0.5 horas. Y se añadió 2-aminoacetato de metilo (352 mg, 2.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se obtuvieron 900 mg de 2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanamido)acetato de metilo como producto crudo y se usaron en la reacción subsiguiente sin más purificación. MS (ES) M+H esperado 329.1, encontrado 329.0. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.11 (br. s., 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.44 - 4.67 (m, 1H), 3.84 - 4.07 (m, 2H), 3.69 - 3.83 (s, 3H), 2.72 - 2.95 (m, 1H), 2.42 - 2.64 (m, 1H), 1.38 - 1.50 (m, 9H).

40 Etapa 3: Una mezcla de 2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanamido)acetato de metilo (900 mg, 2.7 mmol) en 5 mL de 1,2-diclorobenceno se calentó a 180°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se añadió MTBE (5 mL). Se formó un precipitado de color marrón amarillento. La torta del filtro se lavó con MTBE y se secó al aire para dar 200 mg de 3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2,5-diona. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.00 - 4.26 (m, 1H), 3.68 - 3.87 (m, 2H), 2.66 - 2.88 (m, 2H).

Etapa 4: A un matraz se añadió 3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2,5-diona (200 mg, 1 mmol) en TH F (5 mL) y LAH (2.5 mL, 6 mmol) fue añadido gota a gota bajo N₂ a 0°C. Y la mezcla se calentó a 65°C durante la noche. Después de la

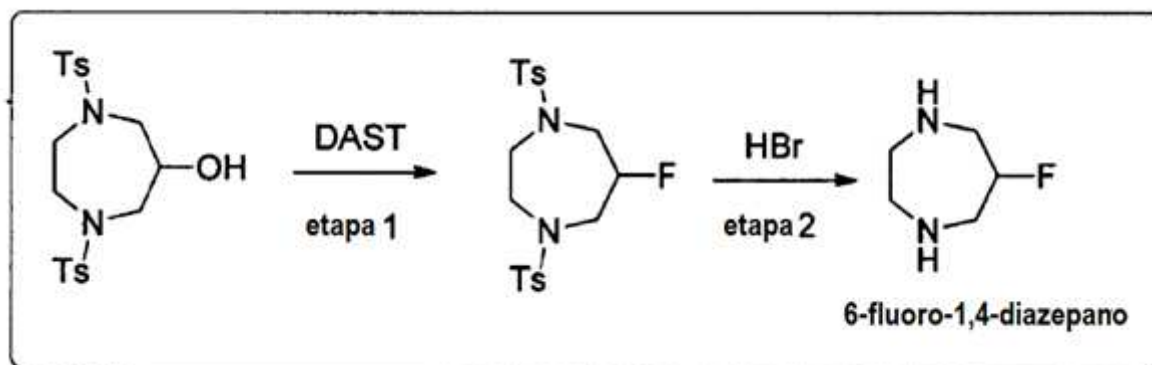
reacción, la mezcla se enfrió. Y se añadieron 0.23 mL de H₂O seguido de 0.2 x 3 mL de NaOH al 10% y 0.46 mL de H₂O, y la mezcla se filtró. La torta se lavó con EtOAc. La fase orgánica se concentró para dar 140 mg de 2-(2,2,2-trifluoroetil) piperazina, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 2.75 - 3.02 (m, 7H), 2.52 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz, 1H), 2.10 - 2.17 (m, 2H).

5 Bloque de construcción 3: 2-(difluorometil)piperazina



10 A una solución de 1,4-dibencil-2-(difluorometil)piperazina (sintetizada de acuerdo con Synthetic Communications, 2011, vol. 41 # 14, 2031-2035) (80 mg, 0.253 mmol) en 40 mL de EtOH, se agregó Pd(OH)₂/C(15 mg). La mezcla resultante se hidrogenó a 50 psi a temperatura ambiente por dos días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(difluorometil)piperazina, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS: m/z 137.1 (M+H)⁺

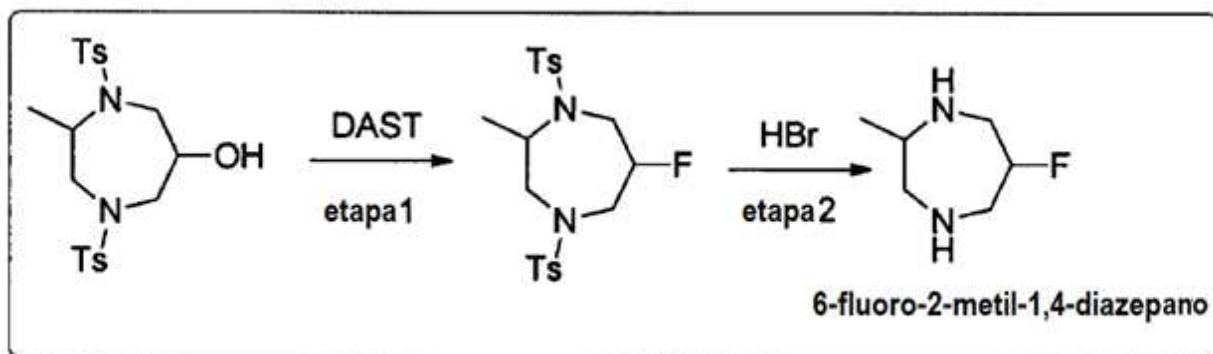
Bloque de construcción 4: 6-fluoro-1,4-diazepano



15 Etapa 1: A una solución de 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol (sintetizada de acuerdo con Synthesis, 2003, 2, 223-226) (200 mg, 0.47 mmol) en 5 mL de DCM se añadió DAST (190 mg, 1.18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso. La capa acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 6-fluoro-1,4-ditosil-1,4-diazepano (120 mg). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.66 - 7.71 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 5.02-4.92 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 18.1, 5.3 Hz, 4H), 3.34 - 3.53 (m, 4H), 2.46 (s, 6H).

20 Etapa 2: Una suspensión de 6-fluoro-1,4-ditosil-1,4-diazepano (82 mg, 0.19 mmol) en HOAc-HBr (3 mL, 30% en peso) se calentó a 100°C durante 3 minutos en un tubo de presión mediante irradiación de microondas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con Et₂O, se lavó con Et₂O para dar 6-fluoro-1,4-diazepano, que se usó directamente sin más purificación. LC-MS: m/z 119.1 (M+H)⁺

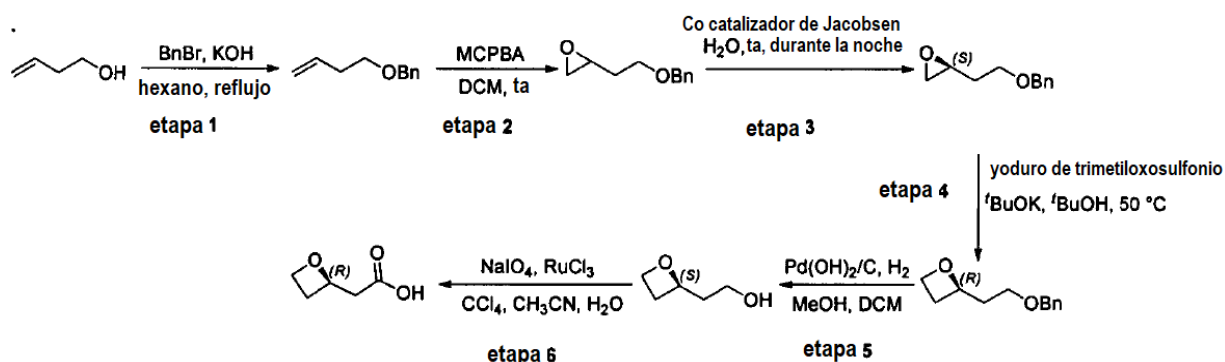
Bloque de construcción 5: 6-fluoro-2-metil-1,4-diazepano



5 Etapa 1: Se obtuvo 6-fluoro-2-metil-1,4-ditosil-1,4-diazepano (120 mg) a partir de 2-metil-1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol (sintetizado de acuerdo con Synthesis, 2003, 2, 223-226) (200 mg, 0.47 mmol) (200 mg) por el método similar al 6-fluoro-1,4-ditosil-1,4-diazepano. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 7.62 - 7.75 (m, 4H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 5.00-4.84(m, 1H), 4.09 - 4.37 (m, 2H), 3.73 - 3.95 (m, 1H), 3.37 - 3.62 (m, 2H), 3.12 - 3.32 (m, 1H), 3.05 (ddd, J = 13.6, 7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.46 (m, 6H), 1.05 - 1.14 (m, 3H).

Etapa 2: Se obtuvo 6-fluoro-2-metil-1,4-diazepano a partir de 6-fluoro-2-metil-1,4-ditosil-1,4-diazepano por el método similar al 6-fluoro-1,4-ditosil-1,4-diazepano. LC-MS: m/z 133.1 ($M+H$) $^+$

Bloque de construcción 6: ácido 2-(oxetan-2-il)acético



10 Etapa 1: Se agitó una mezcla de 3-buten-1-ol (18.03 g, 0.25 mol), TEA (2.4 mL, 0.02 mol) e hidróxido de sodio (15 g, 0.38 mol) en hexano (200 mL) a 50°C durante 0.5 horas. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (32.7 ml, 0.27 mol) en hexano (50 mL) durante un período de 0.5 horas. Posteriormente, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche (temperatura del aceite: 85°C). El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Dicho producto obtenido fue suficientemente puro para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 38.21 g, 94.2%, aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.29 (m, 6H), 5.89 (ddt, J = 17.0, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.21 - 5.03 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (qd, J = 6.7, 1.1 Hz, 2H).

15

Etapa 2: A la solución de ((but-3-en-1-iloxi)metil)benceno (38.21 g, 0.24 mol) en diclorometano (400 mL) se agregó en porciones mCPBA (77.15 g, 0.38 mol) a -20°C en forma de sólido. Posteriormente, la suspensión resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se separó por filtración y se lavó con diclorometano. Posteriormente, la fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado y Na_2SO_3 y salmuera. El precipitado blanco se produjo mientras se eliminaban los disolventes a presión reducida. Se añadió más n-hexano y se filtró la mayor parte del sólido blanco aparecido. Este procedimiento se repitió por tercera vez. El producto crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo con éter de petróleo como eluyente (EtOAc: PE = 1/50 a 1/5) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 35.26 g, 84.0%, aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 1.95 (dddd, J = 13.4, 7.2, 6.2, 4.7 Hz, 1H), 1.81 (dq, J = 14.3, 5.9 Hz, 1H). LC-MS: m/z 220.0 ($M+\text{CH}_3\text{CN}$) $^+$.

20

25

Etapa 3: A un matraz de fondo redondo cargado con HOAc (60.1 mg, 1.0% en mol) en tolueno (20 mL) se agregó catalizador de Jacobsen Salen de Co(II) (0.30 g, 0.5% en mol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h mientras el matraz estaba abierto al aire para absorber oxígeno. Los compuestos

30

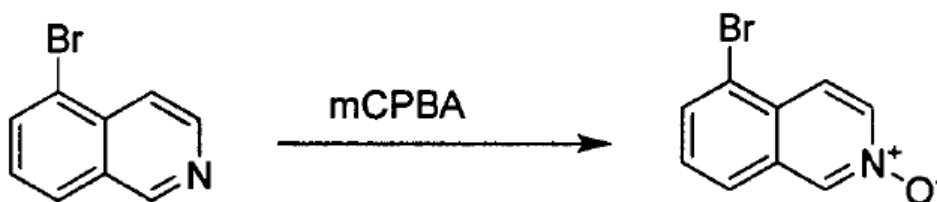
volátiles se eliminaron a presión reducida para dar lugar a un sólido oscuro. El epóxido racémico (17.82 g, 100 mmol) se añadió solo, seguido de la adición de agua destilada (1.0 mL, 56 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con n-hexano y luego se pasó a través de una capa de celite. El epóxido se obtuvo utilizando éter de petróleo y el diol se obtuvo utilizando una mezcla de metanol con diclorometano (1/30). El epóxido obtenido (aceite rojo) se destiló y el producto deseado se obtuvo a 145-165°C (temperatura del aceite); de manera similar, el diol se obtuvo a 185-205°C (temperatura del aceite). Rendimiento de epóxido: 7.83 g, 43.9%, aceite amarillo pálido; Rendimiento de diol: 8.46 g, 43.1%, aceite amarillo brillante. Para el epóxido quiral: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.55 (dd, J= 5.0, 2.7 Hz, 1H), 1.95 (dddd, J= 13.4, 7.2, 6.2, 4.7 Hz, 1H), 1.81 (dq, J= 14.3, 5.9 Hz, 1H). LC-MS: m/z 220.0 (M+CH₃CN)⁺. Para diol quiral: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 5H), 3.18 (s, 1H), 1.91 - 1.66 (m, 2H). LC-MS: m/z 219.0 (M+Na)⁺. ee>99%.

Etapa 4: Se agitó una mezcla de tert-butóxido de potasio (1.68 g, 15 mmol) y yoduro de trimetiloxosulfonio (3.30 g, 15 mmol) en tert-butóxido (35 mL) a 50°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de epóxido quiral (0.89 g, 5 mmol) en tert-butóxido (15 mL) mientras se mantenía la temperatura alrededor de 50°C. Posteriormente, la mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante la noche. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando EtOAc:PE = 1/10 como eluyente para proporcional el compuesto del título. Rendimiento: 0.55 g, 57.7%; aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.29 (m, 5H), 5.09-4.94 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 14.0, 7.8 Hz, 1H), 4.62-4.38 (m, 3H), 3.67-3.51 (m, 2H), 2.72 (dq, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.43 (dt, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 2.16 (td, J = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 13.6, 6.0 Hz, 1H). LC-MS: m/z 234.1 (M+CH₃CN)⁺. ee>99%.

Etapa 5: Una mezcla de (R)-2-(2-(benciloxi)etil)oxetano (4.35 g, 22.63 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (20%, con 50% de agua, 0.80 g, 2.5 mol%) en metanol (50 mL) y diclorometano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche con una entrada de hidrógeno gaseoso. El precipitado se eliminó mediante filtración a través de una capa de celite y se lavó con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó utilizando una bomba de agua a 30°C y se confirmó lo suficientemente puro para la siguiente reacción. Rendimiento: 2.28 g, 98.7%; aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (qd, J = 7.5, 4.6 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 11.8, 7.3, 4.6 Hz, 1H), 3.74 (ddd, J = 11.1, 6.5, 4.9 Hz, 1H), 3.11- 2.77 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.45 (ddt, J = 11.0, 9.1, 7.4 Hz, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.91 (ddt, J = 14.3, 7.3, 4.7 Hz, 1H). ee>99%.

Etapa 6: A una mezcla de oxetano (3.10 g, 30.48 mmol), peryodato de sodio (19.56 g, 91.44 mmol), agua (30 mL), acetonitrilo (60 mL) y tetracloruro de carbono (30 mL) se añadió tricloruro de rutenio más tres de agua (79.7 mg, 1% en mol) a 0-5°C. Posteriormente, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El precipitado se eliminó mediante filtración a través de una capa de celite y se lavó con éter dietílico (alrededor de 100 mL x 5). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3) y luego se secó con una bomba de agua a 35°C y se confirmó lo suficientemente puro para la siguiente reacción. Rendimiento: 2.26 g, 63.8%; aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 5.26-5.15 (m, 1H), 4.69 (ddd, J = 8.3, 7.8, 5.9 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.51 (ddt, J = 11.2, 9.1, 7.3 Hz, 1H). ee>99%.

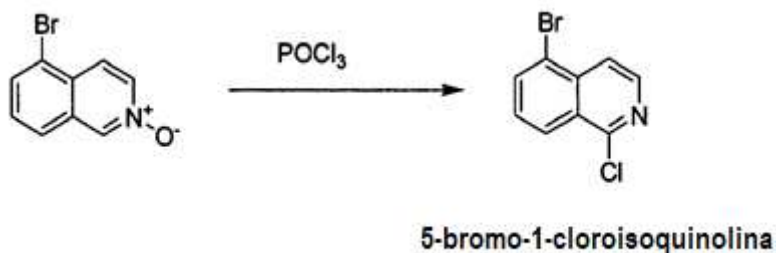
Bloque de construcción 7: 5-bromoisoquinolina 2-óxido



2-óxido de 5-bromoisoquinolina

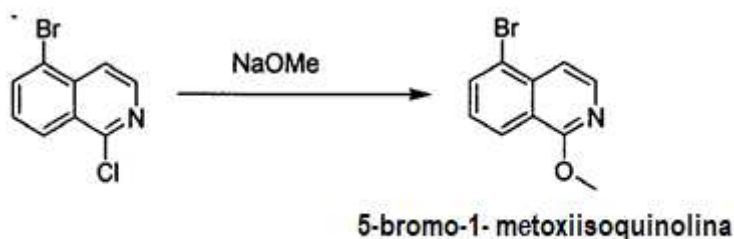
A una solución de 5-bromoisoquinolina (1.5 g, 7.2 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió mCPBA (1.5 g, 8.6 mmol) de una vez a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar 0.97 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.91 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 1H). LC-MS: m/z 222.9 (M+H)⁺

Bloque de construcción 8: 5-bromo-1-cloroisoquinolina



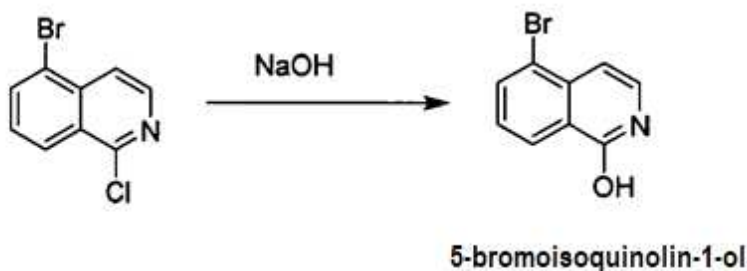
- 5 A una solución de 5-bromoisoquinolina 2-óxido (0.4 g, 2.4 mmol) en CHCl_3 (10 mL) se añadió POCl_3 (0.7 mL, 3 eq). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se neutralizó con NaHCO_3 saturado (acuoso), y se extrajo con EtOAc. Se eliminó el disolvente y se obtuvieron 0.45 g de producto crudo que se usó en la siguiente etapa con purificación adicional. $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO- d) δ 8.33 - 8.44 (m, 2H), 8.02 - 8.08 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 1H). LC-MS: m/z 242.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bloque de construcción 9: 5-bromo-1-metoxiisoquinolina



- 10 A una solución de 5-bromo-1-cloroisoquinolina (1.2 g, 5.0 mmol) en metanol (10 mL) se añadió NaOMe (324 mg, 6.0 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20%/éter de petróleo) para obtener 600 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H). LC-MS: m/z 237.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 15 Bloque de construcción 10: 5-bromo-1-metoxiisoquinolina



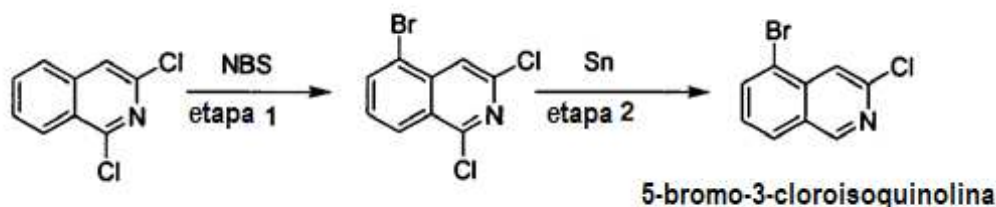
- 20 A una suspensión de 5-bromo-1-cloroisoquinolina (300 mg, 1.2 mmol) en agua (10 mL) se añadió NaOH (240 mg, 6 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el pH de la mezcla se ajustó a 7 con HCl 2N. El precipitado se filtró y se secó para obtener 205 mg de producto crudo como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: m/z 222.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Bloque de construcción 11: 5-bromo-1-metoxiisoquinolina



Una mezcla de 5-bromoisoquinolina 2-óxido (224 mg, 1.0 mmol), dietil fosforocianidato (489 mg, 3.0 mmol) y Et₃N (101 mg, 1.0 mmol) en CH₃CN (5 mL) se calentó a 150°C durante 1.5 en un horno de microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se secó para obtener 110 mg de producto en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.79 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H). LC-MS: m/z 231.9 (M+H)⁺

Bloque de construcción 12: 5-bromo-3-cloroisoquinolina

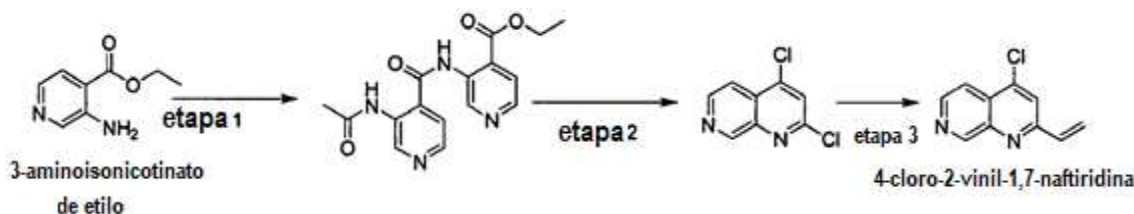


Etapa 1: A una solución de 1,3-dicloroisoquinolina (4 g, 20.2 mmol) en CH₃CN (100 mL) se agregó H₂SO₄ (4 mL), seguido de NBS (4.4 g, 24.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 horas. Luego, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó para proporcionar 3.4 g de 5-bromo-1,3-dicloroisoquinolina en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H). LC-MS: m/z 276.9 (M+H)⁺

Etapa 2: A una suspensión de 5-bromo-1,3-dicloroisoquinolina (3 g, 10.8 mmol) en AcOH (30 mL) y HCl concentrado (6 mL) se añadió polvo de Sn (3.86 g, 32.4 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 20 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con NaOH (acuoso), se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (5-10% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 0.8 g de 5-bromo-3-cloroisoquinolina en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.04 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 - 8.02 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

Bloque de construcción 13: 4-cloro-2-vinil-1,7-naftiridina

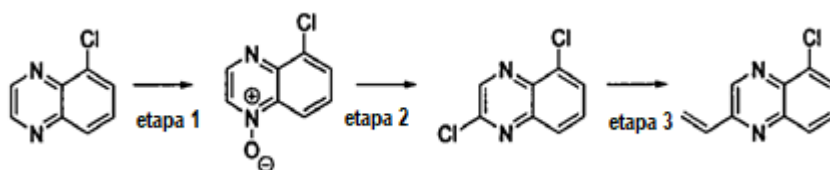


Etapa 1: A una solución en agitación de 2-aminonicotinato de etilo (1 g, 6.02 mmol) y acetato de etilo (13 g, 147.7 mmol) en 15 mL de THF anhidro se añadió tert-butoxido de sodio (1.45 g, 15.1 mmol) en porciones durante 1 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y a 100°C durante 4 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El sólido resultante se disolvió en agua (20 mL) y se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso 1.0M. El sólido resultante se filtró y se secó a vacío durante una noche para dar 3-(3-acetamidoisonicotinamido) de etilo en forma de un sólido de color canela (0.58 g, 59%). LC-MS: m/z 329.1 (M+H)⁺ ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 11.96 (s, 1H), 10.74 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 7.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24 - 2.33 (m, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.43 - 1.54 (t, 3H).

Etapa 2: Se calentó una solución en agitación de 3-(3-acetamidoisonicotinamido)isonicotinato de etilo (400 mg, 2.47 mmol) en oxicluro de fósforo (2.5 mL) a 120°C durante 3 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo resultante se basificó cuidadosamente a pH >10 con una solución acuosa de Na₂CO₃ y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2,4-dicloro-1,7-naftiridina (200 mg, 83%). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.48 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H). LC-MS: m/z 200 (M+H)⁺

Etapa 3: A 5 mg de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ en un tubo de reacción bajo nitrógeno, se añadieron 3 mL de isopropanol, 1 mL de agua, 93.6 mg (0.8 mmol) de DIPEA, 52 mg (0.39 mmol) de viniltrifluoroborato de potasio y 78 mg (0.39 mmol) 4-cloro-2-vinil-1,7-naftiridina. La solución de reacción se calentó a 100°C durante media hora con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo, se lavó varias veces con agua y se purificó por medio de TLC preparativa (gasolina: acetato de etilo=1:1) para dar 50 mg (66.8%) de 4-cloro-2-vinil-1,7-naftiridina. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.51 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 - 8.04 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H). LC-MS: m/z 191.6 (M+H)⁺

Bloque de construcción 14: 5-cloro-2-vinilquinoxalina

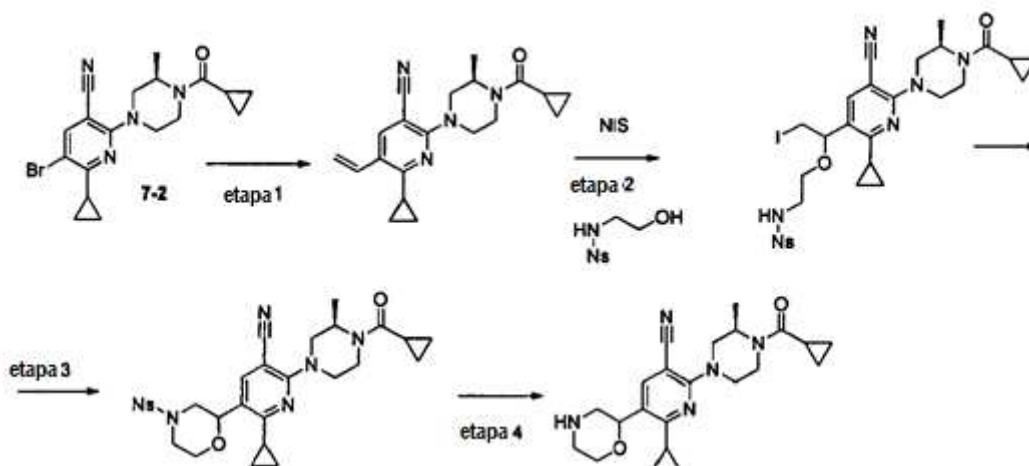


Etapa 1: A una solución de 5-cloroquinoxalina (1.4 g, 8.54 mmol) en 50 mL de diclorometano se añadió mCPBA (1.62 g, 9.39 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del diclorometano, el producto crudo obtenido se purificó haciendo cromatografía de columna (100% de DCM) para proporcionar 1.5 g de 1-óxido de 5-cloroquinoxalina en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: A una solución de 5-cloroquinoxalina 1-óxido (450 mg, 2.5 mmol) en 5 mL de cloroformo se añadió POCl₃ (1.9 g, 12.5 mmol) lentamente. La mezcla resultante se calentó a 80°C y se mantuvo en agitación a 80°C durante la noche. Después de eliminar el cloroformo y el exceso de POCl₃, el producto crudo obtenido se purificó haciendo cromatografía de columna (5% de PE/EA) para obtener 240 mg de 2,5-dicloroquinoxalina en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 198, encontrado 199. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.89 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (t, 1H).

Etapa 3: A un matraz se añadió 2,5-dicloroquinoxalina (315 mg, 1.59 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (234 mg, 1.75 mmol), PdCl₂DPPF (130 mg, 0.16 mmol), K₂CO₃ (442 mg, 3.18 mmol), propan-2-ol (4 mL) y H₂O (1 mL), la mezcla se desgasificó con N₂, luego se calentó a 90°C con agitación durante aproximadamente 3 horas. La TLC (5% PE/EA) mostró el consumo del material de partida y apareció un nuevo punto. La mezcla se filtró luego a través de celite, la torta se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía de columna (1-5% PE/EA) para obtener 256 mg de 5-cloro-2-vinilquinoxalina en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.10 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.09 (q, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.89 (d, 1H). MS (ES) M+H esperado 190, encontrado 191.

Bloque de construcción 15: 2-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(morfolin-2-il)nicotinonitrilo



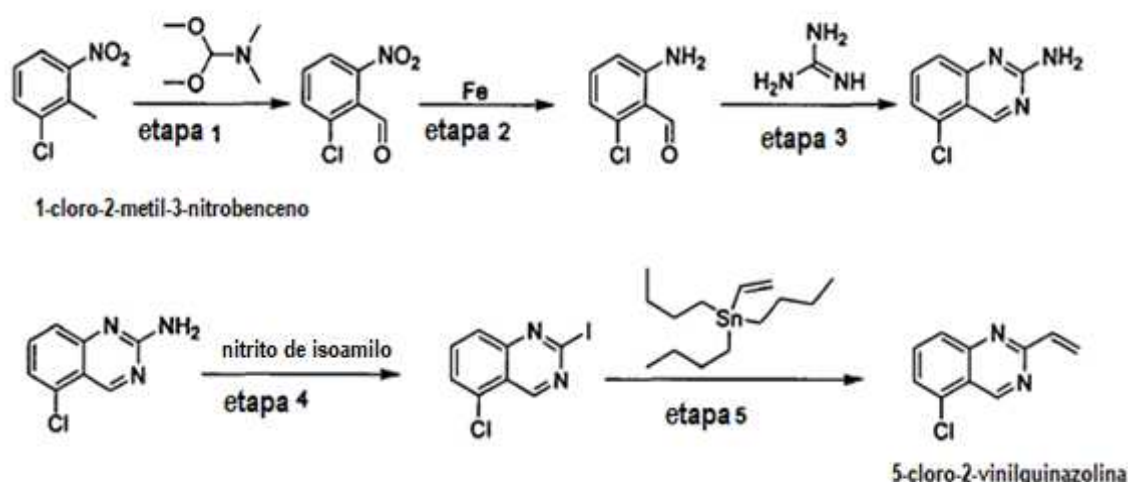
Etapa 1: Una mezcla de 7-2 (500 mg, 1.28 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (258 mg, 1.93 mmol), TEA (650 mg, 6.4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0.064 mmol) en i-PrOH y agua se calentó a 100°C con irradiación de microondas durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (50% PE/EA) para proporcionar 420 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.80 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 17.3, 0.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 11.0, 0.8 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 0.5H), 4.53 (br. s., 0.5H), 4.44 (br. s., 0.5H), 4.09-4.29 (m, 2.5H), 3.65 (br. s., 0.5H), 3.41 (br. s., 0.5H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.25-1.42 (m, 3H), 1.10 - 1.17 (m, 2H), 0.96 - 1.10 (m, 4H), 0.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H).

Etapa 2: Una mezcla de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-vinilnicotinonitrilo (200 mg, 0.59 mmol), N-(2-hidroxietilo)-4-nitrobenzenosulfonamida (174 mg, 0.71 mmol, sintetizada de acuerdo con Organic Letters, 2011, 13, # 4, p. 728-731) y NIS (159 mg, 0.71 mmol) suspendido en 10 mL de MeCN se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de concentrar la mezcla al vacío, el residuo se purificó por cromatografía de columna (50% PE/EA) para proporcionar 100 mg de N-(2-(1-(5-ciano-6-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil piridin-3-il)-2-yodoetoxi)etil)-4-nitrobenzenosulfonamida como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.36 - 8.45 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 8.08 - 8.17 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.57 (br. s., 1H), 4.83 (br. s., 0.5H), 4.60 - 4.71 (m, 1H), 4.53 (br. s., 0.5H), 4.40 (br. s., 0.5H), 4.19 - 4.34 (m, 2.5H), 3.54 - 3.72 (m, 1H), 3.15 - 3.48 (m, 8H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.34-1.40 (m, 3H), 1.00 - 1.18 (m, 6H), 0.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de N-(2-(1-(5-ciano-6-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)-2-yodoetoxi)etil)-4-nitrobenzenosulfonamida (100 mg, 0.14 mmol), K₂CO₃ (97 mg, 0.71 mmol) en 10 mL de MeCN se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (50% de PE/EA) para proporcionar 66 mg de 2-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(4-((4-nitrofenil)sulfonil)morfolin-2-il)nicotinonitrilo como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.39 - 8.49 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 - 8.02 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 0.5H), 4.52 (br. s., 0.5H), 4.42 (br. s., 0.5H), 4.16 (dd, J = 11.8, 2.5 Hz, 4H), 3.86 - 4.00 (m, 2H), 3.76 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (br. s., 0.5H), 3.14 - 3.38 (m, 3H), 2.52 - 2.69 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 1.74 (br. s., 1H), 1.28 - 1.48 (m, 3H), 1.19 - 1.25 (m, 2H), 1.11 - 1.19 (m, 2H), 1.04 - 1.11 (m, 2H), 0.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

Etapa 4: Una mezcla de 2-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(4-((4-nitrofenil)sulfonil)morfolin-2-ilo)nicotinonitrilo (50 mg, 0.075 mmol), butano-1-ol (3 d) y LiOH.H₂O (20 mg) en 10 mL de MeCN se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (10% de DCM/MeOH) para proporcionar 21 mg de 2-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-ilo)-6-ciclopropil-5-(morfolin-2-il)nicotinonitrilo. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.81 (br. s., 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.34 - 4.63 (m, 1H), 4.14 (br. s., 3H), 3.97 (br. s., 1H), 3.46 (br. s., 3H), 3.32 (br. s., 2H), 3.09 (br. s., 3H), 2.75 (br. s., 1H), 2.09 (br. s., 1H), 1.74 (br. s., 1H), 1.26 (br. s., 5H), 1.03 (br. s., 4H), 0.80 (br. s., 2H).

Bloque de construcción 16: 5-cloro-2-vinilquinazolina



Etapa 1: A una solución de 1-cloro-2-metil-3-nitrobenzeno (10.0 g, 58.3 mmol) en 150 mL de DMF anhidro se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (21.0 g, 175 mmol). La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 16 horas. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se añadió lentamente una solución de NaIO₄ (37.4 g, 175 mmol) en H₂O y DMF. La mezcla se agitó durante otras 6 horas. La mezcla se filtró y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en crudo que se

purificó por columna para proporcionar 6.5 g de 2-cloro-6-nitrobenzaldehído. $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO-d) δ 10.39 (s, 1H), 7.95 - 8.04 (m, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 186.0 (M+H)⁺

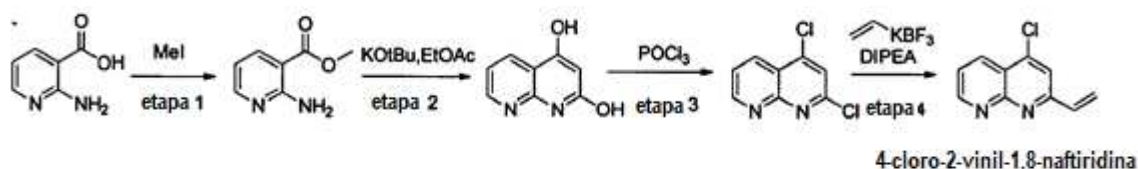
5 Etapa 2: A una solución de 2-cloro-6-nitrobenzaldehído (1 g, 0.0054 mmol) en etanol se añadió Fe (1.8 g, 0.032 mmol), AcOH (10 mL) y HCl acuoso 2N (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se sometió a partición entre DCM y agua, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se concentró para dar 2-amino-6-clorobenzaldehído a una temperatura de 25°C, que no se purificó para la siguiente etapa. LC-MS: m/z 156.01 (M+H).

10 Etapa 3: La mezcla del compuesto 2-amino-6-clorobenzaldehído (2.8 g, 0.018 mol), guanidina (3.43 g, 0.36 mol) y Na_2CO_3 (3.82 g, 0.36 mol) en naftaleno se agitó a 180°C por 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y DCM para dar el sólido amarillo 5-cloroquinazolin-2-amina que se usó sin purificación para la siguiente etapa. $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (s, 2H). LC-MS: m/z 180.0 (M+H).

15 Etapa 4: La mezcla de 5-cloroquinazolin-2-amina (2.2 g, 12.2 mmol), nitrito de isoamilo (4.30 g, 36.7 mmol), CuI (1.17 g, 6.12 mmol) y CH_2I_2 (16.4 g, 61.2 mmol) en THF se agitó a 60°C durante 72 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . Luego, la capa orgánica se concentró para dar el producto crudo que se purificó por columna para dar 5-cloro-2-yodoquinazolina como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO-d) δ 9.46 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 291.1 (M+H).

20 Etapa 5: La mezcla de 5-cloro-2-yodoquinazolina (1.3 g, 4.48 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (600 mg, 4.48 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (165 mg, 0.224 mmol) y CsF (2.04 g, 13.4 mmol) en dioxano/ H_2O se agitó a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por columna para dar 500 mg de 5-cloro-2-vinilquinazolina como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO-d) δ 9.75 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 17.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 191.0 (M+H).

Bloque de construcción 17: 4-cloro-2-vinil-1,8-naftiridina



30 Etapa 1: Una mezcla de 25 g de ácido 2-aminonicotínico (0.18 mol), 25 g de K_2CO_3 (0.18 mol) en 250 mL de DMF se agitó a 140°C durante 30 minutos, luego se enfrió a 10°C en hielo/ H_2O , se añadió 11 mL de MeI (0.18 mol) a 10°C gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc, y se filtró nuevamente a través de una capa de gel de sílice, el filtrado se concentró para dar 15 g de 2-aminonicotinato de metilo. $^1\text{H RMN}$ (400MHz, CLOROFORMO-d) δ : 7.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.60 - 7.44 (m, 1 H), 3.54 (br. s., 3 H).

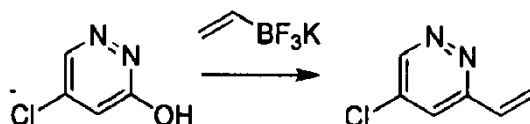
35 Etapa 2: A 2-aminonicotinato de metilo (7.48 g, 49 mmol) en EtOAc/THF (150 mL/150 mL) se añadieron 13.8 g de KtOBu (123 mmol) en porciones, lentamente, a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Durante 50 minutos antes de calentar a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en 200 mL de H_2O , el pH se ajustó a pH=7 con HCl 1N con agitación vigorosa, la suspensión resultante se filtró, y el sólido obtenido se secó al vacío para dar 7 g de 1,8-naftiridina-2,4-diol.

40 Etapa 3: Se sometió a reflujo una mezcla de 8.0 g de 1,8-naftiridina-2,4-diol (49 mmol) en 80 mL de POCl_3 durante 1.5 horas, se eliminó el exceso de POCl_3 a presión reducida y se vertió el residuo en NaHCO_3 saturado lentamente con agitación vigorosa, la mezcla se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron para dar 2 g de 2,4-dicloro-1,8-naftiridina, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. $^1\text{H RMN}$ (400MHz, CLOROFORMO-d) δ : 9.21 - 9.12 (m, 1 H), 8.59 (dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz, 1 H), 7.67 - 7.58 (m, 2 H).

45 Etapa 4: 100 mg de 2,4-dicloro-1,8-naftiridina (0.5 mmol), 68 mg de viniltrifluoroborato de potasio (0.5 mmol), 130 mg de DIPEA (1 mmol) en iPrOH/ H_2O (3 mL/1 mL) se añadió Pd(dppf) Cl_2 , luego la mezcla se agitó a 105°C en un tubo sellado durante 1 hora. Cuando la TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) indicó que la reacción se había completado, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celite, el filtrado se concentró para dar 120 mg de 4-cloro-2-vinil-1,8-naftiridina en crudo, y se usó en la reacción posterior sin purificación.

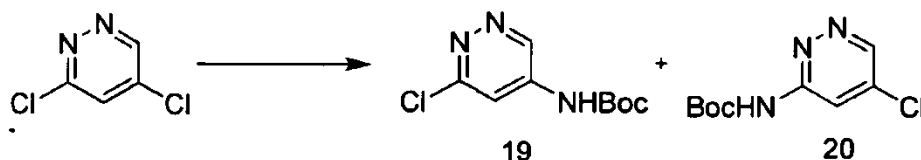
adicional. ^1H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ : 9.17 (dd, $J=1.8, 4.3$ Hz, 1 H), 8.58 (dd, $J=1.9, 8.4$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.49 (m, 2 H), 7.13 - 6.94 (m, 1 H), 6.52 (d, $J=17.6$ Hz, 1 H), 5.81 (d, $J=10.8$ Hz, 1 H).

Bloque de construcción 18: 5-cloro-3-vinilpiridazina



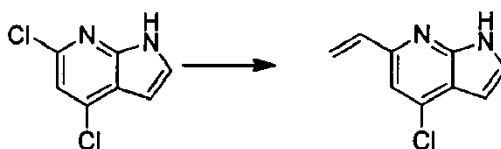
- 5 La mezcla de 5-cloropiridazin-3-ol (500 mg, 3.36 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (450 mg, 3.36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (124 mg, 0.168 mmol) y CsF (1.5 g, 10.07 mmol) en dioxano/H₂O (8 mL/2 mL) se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se sometió a partición entre EtOAc (50 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 200 mg del producto. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.06 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=17.8, 11.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=10.9$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 141.0 (M+H)⁺

Bloques de construcción 19 y 20: 6-cloropiridazin-4-ilcarbamato de tert-butilo y 5-cloropiridazin-3-ilcarbamato de tert-butilo



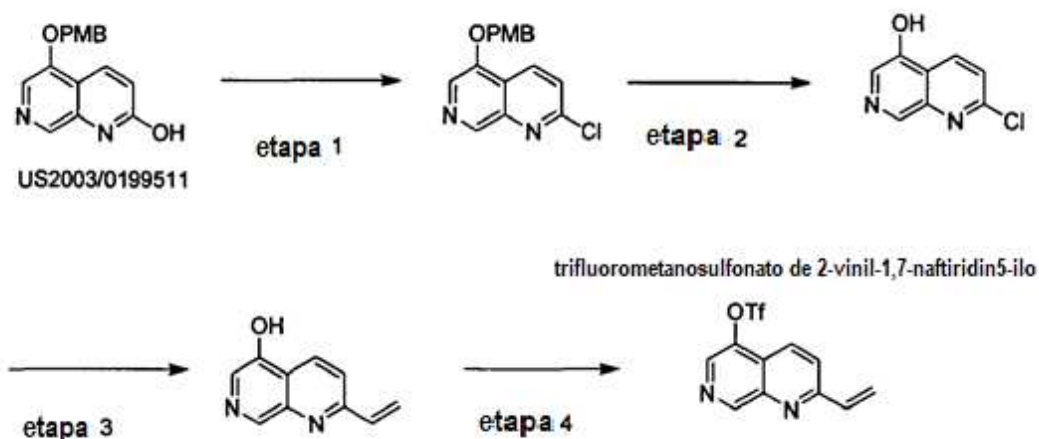
- 15 La mezcla de 3,5-dicloropiridazina (400 mg, 2.68 mmol), BocNH₂ (314 mg, 2.68 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (99 mg, 0.134 mmol), Xantphos (155 mg, 0.268 mmol) y Cs₂CO₃ (2.61 g, 8.05 mmol) en tolueno se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se sometió a partición entre EtOAc (50 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 150 mg del producto 19 y 120 mg de 20. tert-butyl 6-cloropiridazin-4-ilcarbamato ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.86 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 1.56 (s, 9H). LC-MS : m/z 230.1 (M+H)⁺ tert-butyl 5-cloropiridazin-3-ilcarbamato ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.94 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 1.48 - 1.63 (s, 9H). LC-MS: m/z 230.1 (M+H)⁺

Bloque de construcción 21: 4-cloro-6-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



- 25 Una solución de 4,6-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (20 mg, 0.1 mmol), trifluoroborato de vinilo potásico (13 mg, 0.1 mmol), 5 mg de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ y CsF (45 mg, 0.3 mmol) en 3 mL de dioxano/H₂O (5:1) se agitó a 100°C durante 1 hora. Luego, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por columna para dar 14 mg del producto. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 11.19 (br. s., 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.28 (s, 2H), 6.91 (dd, $J=17.3, 10.9$ Hz, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 6.21 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=10.9$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 179.6 (M+H)⁺

Bloque de construcción 22: trifluorometanosulfonato de 2-vinil-1,7-naftiridin-5-ilo



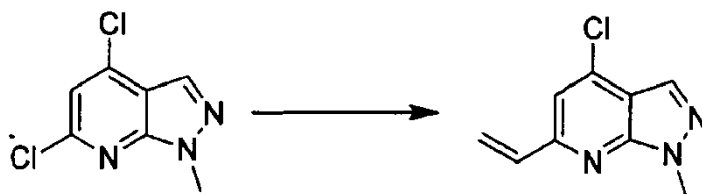
Etapa 1: A una suspensión de 5-(4-metoxibenciloxi)-1,7-naftiridin-2-ol (180 mg, 0.64 mmol) en DMF (5 mL) se agregó POC13 (293 mg, 1.92 mmol). La mezcla se calentó a 45°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se neutralizó con NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). Se eliminó el disolvente y se obtuvieron 150 mg de producto crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 300 (M+H)⁺

Etapa 2: A una solución de 2-cloro-5-(4-metoxibenciloxi)-1,7-naftiridina (150 mg, 0.5 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió HCl IN (2.5 mL). Luego la mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 190 mg de K₂CO₃ y siguieron 10 mL de metanol. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h, momento en donde se añadió gel de sílice. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna (5% de metanol/diclorometano) para dar 70 mg del compuesto del título (83%). LC-MS: m/z 180 (M+H)⁺

Etapa 3: Una mezcla de 2-cloro-1,7-naftiridin-5-ol (70 mg, 0.39 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (104 mg, 0.78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0.039 mmol) y CsF (119 mg, 0.78 mmol) en dioxano: H₂O=5:1 (5 ml+1 ml) se purgó con N₂ tres veces. Luego la mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna (5% de metanol/diclorometano) para dar 30 mg del compuesto del título (45%). LC-MS: m/z 173 (M+H)⁺

Etapa 4: A una solución de 2-vinil-1,7-naftiridin-5-ol (30 mg, 0.17 mmol) y Et₃N (35 mg, 0.34 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió Tf₂O (59 mg, 0.21 mmol) a 0°C. Luego la temperatura se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo = 3/7) para dar 10 mg del compuesto del título (20%). LC-MS: m/z 305 (M+H)⁺

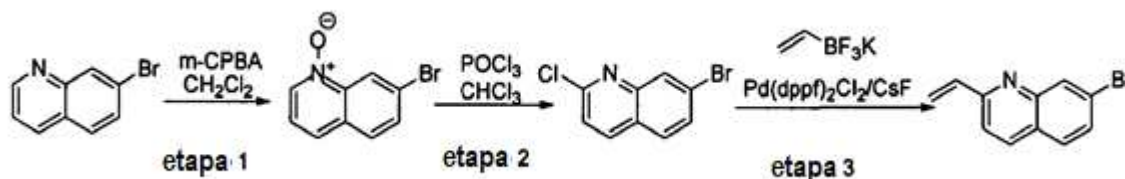
Bloque de construcción 23: 4-cloro-1-metil-6-vinil-1H-pirazolo [3,4-b] piridina



WO2010/59788

Una mezcla de 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0.8 g, 4.0 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (540 mg, 4.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (98 mg, 0.12 mmol) y CsF (1.22 g, 8 mmol) en dioxano:H₂O=5:1 (10 mL+ 2 mL) se purgó con N₂ tres veces. Luego la mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna (30% de EtOAc/éter de petróleo) para dar 500 mg del compuesto del título (65%). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H). LC-MS: m/z 193 (M+H)⁺

Bloque de construcción 24: 7-bromo-2-vinilquinolina

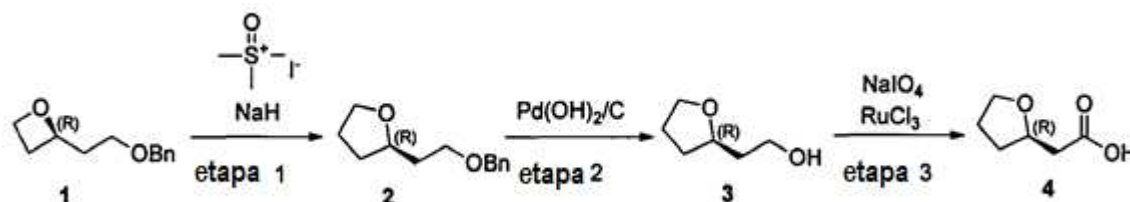


Etapa 1: 1-óxido de 7-bromoquinolina: a una solución de 7-bromoquinolina (1.04 g, 5 mmol) en 20 mL de DCM se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1.01 g, 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo=3/1) produjo 1.0 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 225.1(M+H)⁺

Etapa 2: 7-bromo-2-cloroquinolina: a una solución de 1-óxido de 7-bromoquinolina (1.0 g, 4.5 mmol) en 20 mL de cloroformo, se añadió oxiclorigenato de fósforo (3.42 g, 22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo=3/1) proporcionó 0.75 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 244.1(M+H)⁺

Etapa 3: 7-bromo-2-vinilquinolina: a una solución de 7-bromo-2-cloroquinolina (0.75 g, 3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió vinil trifluoroborato de potasio (0.42 g, 3 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (143 mg) y fluoruro de cesio (1.40 g, 9 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 horas bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo=4/1), proporcionando 0.42 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 234.9(M+H)⁺

Bloque de construcción 25: ácido (R)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acético



Etapa 1: (R)-2-(2-(benciloxi)etil)tetrahidrofurano: a una suspensión bien agitada de 1.28 g (52 mmol) de NaH en diglima seca (15 mL) se añadieron 6.86 g (31.2 mmol) de yoduro de trimetilsulfonio a temperatura ambiente. La mezcla se calentó suavemente a 120°C, y se añadió en una porción el compuesto 1 (producto de la Etapa 4 en el esquema del bloque de construcción 6) (1 g, 5.2 mmol) en diglima (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120° durante 4 horas, se enfrió, se detuvo cuidadosamente con agua y se extrajo tres veces con n-hexano. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente y la purificación por cromatografía en gel de sílice dio el compuesto 2 (0.5 g, 46%). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.34 - 7.42 (m, 4H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 4.43 - 4.63 (m, 2H), 3.91 - 4.05 (m, 1H), 3.83 - 3.91 (m, 1H), 3.74 (td, J = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.73 - 1.95 (m, 4H), 1.52 (dd, J = 11.9, 8.7 Hz, 1H).

Etapa 2: (R)-2-(tetrahidrofuran-2-il)etanol: a una solución del compuesto 2 (0.3 g, 1.45 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 10% (20 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días. La suspensión negra se pasó a través de un tapón de celite eluyendo con MeOH, luego la solución se concentró para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0.15 g, 89%). ¹H RMN (CLOROFORMO-d, 400MHz): δ 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 3.66 - 3.86 (m, 3 H), 2.87 (br. s., 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 1.84 - 1.98 (m, 2 H), 1.70 - 1.84 (m, 2 H), 1.46 - 1.63 ppm (m, 1 H).

Etapa 3: ácido (R)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acético: a una mezcla del compuesto 3 (0.15 g, 1.3 mmol), peryodato de sodio (0.72 g, 2.6 mmol), agua (10 mL), acetonitrilo (20 mL) y tetracloruro de carbono (20 mL) se añadió tricloruro de rutenio (29 mg, 10% en moles) a 0-5°C. Posteriormente, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El precipitado se eliminó mediante filtración a través de una capa de celite y se lavó con dietiléter (alrededor de 100 mL x 5). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3) y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto 4 (60 mg, contiene aproximadamente el 8% del

subproducto). ^1H RMN (CLOROFORMO-d, 400MHz): δ 4.19 - 4.33 (m, 1 H), 3.89 - 4.06 (m, 1 H), 3.83 (td, J=7.8, 6.5 Hz, 1 H), 2.62 (dd, J=6.5, 1.5 Hz, 2 H), 2.07 - 2.23 (m, 1 H), 1.89 - 2.06 (m, 2 H), 1.54 - 1.72 (m, 1 H).

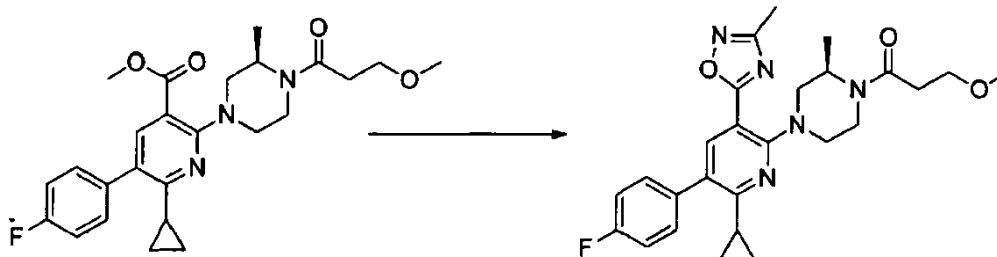
Ejemplo 16: Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo métodos análogos a los del Compuesto 273.

5 [R]-5-(2-cianofenil)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 274; Procedimiento general 1, Etapa H): ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.52 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.79 (m, 1.5H), 4.44 (t, J = 10.3 Hz, 1.5H), 3.86 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.79 (m, 2H), 3.51 - 3.65 (m, 0.5H), 3.34 - 3.49 (m, 3.5H), 3.03 - 3.24 (m, 2H), 2.87 - 3.00 (m, 0.5H), 2.53 - 2.82 (m, 2H), 2.05 - 2.29 (m, 1H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.26 (br. s., 1H), 0.93 - 1.23 (m, 7H), 0.87 - 0.92 (m, 1.5H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H)⁺

10 (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo (Compuesto 275; Procedimiento general 1, Etapa H): ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.49 - 4.60 (m, 1H), 4.44 (d, J = 10.5 Hz, 0.5H), 4.25 - 4.38 (m, 1H), 3.79 - 3.89 (m, 4H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 3.51 - 3.63 (m, 0.5H), 3.34 - 3.42 (m, 3H), 2.90 - 3.16 (m, 2.5H), 2.53 - 2.82 (m, 2H), 2.09 - 2.36 (m, 1H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 1.02 - 1.18 (m, 5H), 0.79 - 0.96 (m, 5H). LC-MS: m/z 463.2 (M+H)⁺

20 COMPUESTO AGI-0007758/NB162-086 (Procedimiento general 1, Etapa H) (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 276; Procedimiento general 1, Etapa H): ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 4.69 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.60 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 16.8, 13.3 Hz, 1.5H), 3.85 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.79 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.35 - 3.49 (m, 3.5H), 3.03 - 3.23 (m, 2H), 2.89 - 3.02 (m, 0.5H), 2.53 - 2.82 (m, 2H), 1.67 - 1.78 (m, 1H), 1.04 - 1.12 (m, 5H), 0.77 - 0.98 (m, 6H). LC-MS: m/z 517.2 (M+H)⁺

(R)-1-(4-(6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (Compuesto 831)



25 A una solución de clorhidrato de N'-hidroxiacetimidamida (221 mg, 2 mmol) en 10 mL de THF anhidro se añadió NaH (48 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 0.5 h y se añadió (R)-metil 6-ciclopropil-5-(4 fluorofenil)-2-(4-(3 metoxi propanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinato (455 mg, 1 mmol) a esta solución. La reacción se continuó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y se obtuvieron 120 mg de producto por TLC preparativa. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.99 (s, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 2H), 7.05 - 7.23 (m, 2H), 4.85 (br. s., 0.5H), 4.42 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.17 (br. s., 0.5H), 3.77 - 3.93 (m, 2H), 3.47 - 3.77 (m, 6H), 3.37 (s, 4H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 2.81 - 3.06 (m, 1H), 2.51 - 2.80 (m, 3H), 2.31 - 2.49 (m, 3H), 1.87 - 2.11 (m, 1H), 1.28 - 1.43 (m, 1.5H), 1.15 - 1.28 (m, 3.5H), 1.12 (br. s., 1H), 0.80 - 1.06 (m, 2H).

35 (R)-5-(3-cianofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 283; Procedimiento general 1, Etapa H): ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.18 - 4.40 (m, 2.5H), 3.67 - 3.88 (m, 2.5H), 3.46 - 3.62 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.24 - 3.35 (m, 1H), 2.99 - 3.20 (m, 1.5H), 2.64 - 2.81 (m, 1H), 2.49 - 2.63 (m, 1H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.14 - 1.21 (m, 2H), 0.94 - 1.04 (m, 2H). LC-MS: m/z 430.2 (M+H)⁺

40 (R)-5-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 285; Procedimiento general 1, Etapa H): ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.57 - 7.60 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 2H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.09 - 4.31 (m, 2.5H), 3.67 - 3.81 (m, 2.5H), 3.47 - 3.60 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.18 - 3.29 (m, 1H), 2.95 - 3.16 (m, 1.5H), 2.63 - 2.78 (m, 1H), 2.52 - 2.61 (m, 1H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.06 - 1.16 (m, 2H), 0.88 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 420.1 (M+H)⁺

45 (R)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 286; Procedimiento general 1, Etapa H): ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.34 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.57 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.18 - 4.47 (m, 2.5H), 3.69 - 3.86 (m, 2.5H), 3.54 - 3.67 (m, 0.5H), 3.37 - 3.44 (m, 3H), 3.34 (dd, J = 13.1, 6.3

Hz, 1H), 3.04 - 3.25 (m, 1.5H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.54 - 2.67 (m, 1H), 1.48 - 1.58 (m, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 1.5H), 1.29 - 1.39 (m, 1.5H), 1.09 - 1.21 (m, 2H), 0.75 - 0.89 (m, 2H). LC-MS: m/z 456.1 (M+H)⁺

5 (R)-6-ciclopropil-5-(1H-indol-4-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 287; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.40 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.37 - 6.45 (m, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.17 - 4.39 (m, 2.5H), 3.71 - 3.86 (m, 2.5H), 3.51 - 3.65 (m, 0.5H), 3.35 - 3.44 (m, 3H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 2.98 - 3.17 (m, 1.5H), 2.66 - 2.81 (m, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 1.40 - 1.46 (m, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.08 - 1.17 (m, 2H), 0.80 - 0.91 (m, 2H). LC-MS: m/z 444.2 (M+H)⁺

10 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(quinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 288; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.97 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 4.83 - 5.06 (m, 0.5H), 4.56 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.43 (m, 2.5H), 3.69 - 3.91 (m, 2.5H), 3.57 (d, J = 10.5 Hz, 0.5H), 3.36 - 3.45 (m, 3H), 3.33 (dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 3.01 - 3.26 (m, 1.5H), 2.65 - 2.82 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.48 - 1.56 (m, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 1.5H), 1.29 - 1.38 (m, 1.5H), 1.07 - 1.18 (m, 2H), 0.74 - 0.91 (m, 2H). LC-MS: m/z 456.1 (M+H)⁺

20 (R)-6-ciclopropil-5-(1H-indol-6-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 289; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.41 (br. s., 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.32 (m, 2.5H), 3.68 - 3.84 (m, 2.5H), 3.49 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.17 - 3.31 (m, 1H), 2.93 - 3.16 (m, 1.5H), 2.64 - 2.82 (m, 1H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.09 - 1.17 (m, 2H), 0.84 - 0.98 (m, 2H). LC-MS: m/z 444.2 (M+H)⁺

25 (R)-6-ciclopropil-5-(4-fluoronaftalen-1-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 290; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 4H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.42 (m, 2.5H), 3.69 - 3.90 (m, 2.5H), 3.50 - 3.68 (m, 0.5H), 3.36 - 3.43 (m, 3H), 3.24 - 3.34 (m, 1H), 3.00 - 3.23 (m, 1.5H), 2.65 - 2.85 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 1.54 - 1.61 (m, 1H), 1.40 - 1.48 (m, 1.5H), 1.33 (dd, J = 6.3, 3.5 Hz, 1.5H), 1.07 - 1.18 (m, 2H), 0.72 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 473.1 (M+H)⁺

30 (R)-metil 2-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)acetate (Compuesto 291; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.26 (t, J = 12.5 Hz, 2.5H), 3.64 - 3.85 (m, 7H), 3.50 - 3.61 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.19 - 3.30 (m, 1H), 2.93 - 3.18 (m, 2H), 2.63 - 2.81 (m, 1H), 2.49 - 2.63 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.10 - 1.20 (m, 2H), 0.89 - 1.00 (m, 2H). LC-MS: m/z 477.1 (M+H)⁺

35 (R)-6-ciclopropil-5-(1H-indazol-5-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 295; Procedimiento general 2, Etapa M): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.14 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.12 - 4.39 (m, 2.5H), 3.69 - 3.89 (m, 2.5H), 3.50 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.20 - 3.33 (m, 1H), 2.97 - 3.20 (m, 1.5H), 2.66 - 2.82 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.99 - 2.14 (m, 1H), 1.36 - 1.46 (m, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.13 - 1.21 (m, 2H), 0.90 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 445.4 (M+H)⁺

40 (R)-4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (Compuesto 296; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.84 - 7.96 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.66 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 2H), 6.27 (br. s., 1H), 5.99 (br. s., 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.38 (m, 2.5H), 3.70 - 3.87 (m, 2.5H), 3.47 - 3.62 (m, 0.5H), 3.33 - 3.43 (m, 3H), 3.27 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.99 - 3.21 (m, 1.5H), 2.64 - 2.83 (m, 1H), 2.50 - 2.64 (m, 1H), 1.95 - 2.09 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.25 - 1.31 (m, 1.5H), 1.13 - 1.21 (m, 2H), 0.92 - 1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 448.5 (M+H)⁺

50 (R)-6-ciclopropil-5-(3-(2-hidroxietil)fenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 297; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 3H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.31 (m, 2.5H), 3.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.68 - 3.83 (m, 2.5H), 3.49 - 3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.19 - 3.29 (m, 1H), 2.97 - 3.18 (m, 1.5H), 2.91 - 2.97 (m, 2H), 2.64 - 2.81 (m, 1H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 2.02 - 2.14 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.27 - 1.32 (m, 1.5H), 1.08 - 1.19 (m, 2H), 0.89 - 1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 449.6 (M+H)⁺

55 (R)-3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (Compuesto 305; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 7.96 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 4.82 (br. s., 0.5H), 4.38 - 4.48 (m, 1H), 4.16 - 4.29 (m, 2H), 3.97 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.68 - 3.76 (m, 2H), 3.54 - 3.67 (m, 0.5H), 3.36 (s, 4H), 3.05 - 3.26 (m, 1.5H), 2.72 - 2.89 (m, 1H), 2.57 - 2.70 (m, 1H), 1.99 - 2.10 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.20 (dq, J = 4.4, 3.1 Hz, 2H), 0.93 - 1.04 (m, 2H). LC-MS: m/z 448.3 (M+H)⁺

- 5 (R)-6-ciclopropil-5-(3-(hidroximetil)fenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 306; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 7.71 (br. s., 1H), 7.37 - 7.48 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.68 (s, 3H), 4.36 - 4.51 (m, 1H), 4.13 - 4.30 (m, 2H), 3.95 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.67 - 3.78 (m, 2H), 3.50 - 3.65 (m, 0.5H), 3.27 - 3.35 (m, 2.5H), 2.99 - 3.20 (m, 1.5H), 2.70 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.67 (m, 1H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.12 - 1.24 (m, 2H), 0.96 (dd, J = 7.3, 3.5 Hz, 2H). LC-MS: m/z 435.3 (M+H)⁺
- 10 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-oxoindolin-6-il)nicotinonitrilo (Compuesto 313; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.40 (s, 1H), 7.53 - 7.64 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 - 7.07 (m, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.4 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.37 (m, 2.5H), 3.68 - 3.88 (m, 2.5H), 3.49 - 3.65 (m, 2.5H), 3.34 - 3.43 (m, 3H), 3.20 - 3.31 (m, 1H), 2.95 - 3.18 (m, 1.5H), 2.51 - 2.81 (m, 2H), 2.02 - 2.15 (m, 1H), 1.38 - 1.40 (m, 1.5H), 1.26 - 1.31 (m, 1.5H), 1.07 - 1.20 (m, 2H), 0.90 - 1.04 (m, 2H). LC-MS: m/z 460.2 (M+H)⁺
- 15 (R)-6'-amino-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 314; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 6.55 - 6.64 (m, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.72 (br. s., 2H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.31 (m, 2.5H), 3.69 - 3.85 (m, 2.5H), 3.49 - 3.63 (m, 0.5H), 3.34 - 3.43 (m, 3H), 3.19 - 3.31 (m, 1H), 2.96 - 3.17 (m, 1.5H), 2.51 - 2.81 (m, 2H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 1.23 - 1.41 (m, 3H), 1.11 - 1.18 (m, 2H), 0.90 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 421.4 (M+H)⁺
- 20 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(quinolin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 315; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 7.53 - 7.61 (m, 1H), 7.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.25 - 4.45 (m, 2.5H), 3.68 - 3.91 (m, 2.5H), 3.57 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 3.29 - 3.45 (m, 4H), 3.01 - 3.27 (m, 1.5H), 2.65 - 2.84 (m, 1H), 2.51 - 2.65 (m, 1H), 1.54 (td, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.32 (t, J = 5.0 Hz, 1.5H), 1.05 - 1.21 (m, 2H), 0.74 - 0.92 (m, 2H). LC-MS: m/z 456.0 (M+H)⁺
- 25 (R)-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 316; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.11 - 4.34 (m, 2.5H), 3.67 - 3.84 (m, 8.5H), 3.47 - 3.62 (m, 0.5H), 3.32 - 3.43 (m, 3H), 2.95 - 3.24 (m, 2.5H), 2.63 - 2.84 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 1.65 - 1.72 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.00 - 1.12 (m, 2H), 0.75 - 0.86 (m, 2H). LC-MS: m/z 465.2 (M+H)⁺
- 30 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 317; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.44 (s, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.17 - 4.39 (m, 2.5H), 3.69 - 3.88 (m, 2.5H), 3.52 - 3.69 (m, 0.5H), 3.35 - 3.45 (m, 3H), 3.22 - 3.35 (m, 1H), 2.98 - 3.20 (m, 1.5H), 2.54 - 2.82 (m, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 1.38 - 1.47 (m, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.14 - 1.19 (m, 2H), 0.90 - 0.97 (m, 2H). LC-MS: m/z 540.2 (M+H)⁺
- 35 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(quinolin-8-il)nicotinonitrilo (Compuesto 342; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.94 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.38 (m, 2.5H), 3.68 - 3.87 (m, 2.5H), 3.50 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.96 - 3.17 (m, 1.5H), 2.52 - 2.82 (m, 2H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.07 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)
- 40 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)acetamida (Compuesto 284; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1) ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.11 - 4.36 (m, 2.5H), 3.67 - 3.86 (m, 2.5H), 3.54 (t, J = 10.9 Hz, 0.5H), 3.33 - 3.43 (m, 3H), 3.18 - 3.31 (m, 1H), 2.94 - 3.17 (m, 1.5H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 3H), 2.06 - 2.14 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.08 - 1.17 (m, 2H), 0.91 - 1.00 (m, 2H). LC-MS: m/z 462.2 (M+H)⁺
- 45 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)acrilamida (Compuesto 343; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.70 - 7.79 (m, 2H), 7.54 - 7.63 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 16.8, 1.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.12 - 4.36 (m, 2.5H), 3.69 - 3.88 (m, 2.5H), 3.49 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.20 - 3.33 (m, 1H), 2.96 - 3.17 (m, 1.5H), 2.54 - 2.81 (m, 2H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.25 - 1.35 (m, 1.5H), 1.15 (quin, J = 3.6 Hz, 2H), 0.89 - 1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 474.6 (M+H)⁺
- 50 (R,E)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)but-2-enamida (Compuesto 415; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.64 - 7.76 (m, 2H), 7.60 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 - 7.10 (m, 1H), 5.99 (dd, J = 15.1, 1.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.20 - 4.32 (m, 2.5H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.50 - 3.62 (m, 0.5H), 3.39(s, 3H), 3.18 - 3.34 (m, 1.5H), 2.97 - 3.16 (m, 1.5H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.53 -

2.65 (m, 1H), 2.09 - 2.16 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.29 - 1.31 (m, 2H), 1.12 - 1.19 (m, 2H), 0.92 - 1.01 (m, 2H) LC-MS: m/z 487.3 (M+H)⁺

5 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-2-oxopropanamida (Compuesto 416; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.38 - 7.66 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 3.9, 1.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.25 (m, 1H), 4.89 (s, 0.5H), 4.52 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 4.22 - 4.34 (m, 2H), 4.10 - 4.22 (m, 0.5H), 3.66 - 3.85 (m, 2.5H), 3.55 (d, J = 3.5 Hz, 0.5H), 3.39 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.20 - 3.31 (m, 1H), 3.10 - 3.14 (m, 1.5H), 2.97 - 3.09 (m, 1H), 2.66 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 1.97 - 2.07 (m, 1H), 1.55-1.58 (m, 3H), 1.35 - 1.42 (m, 2H), 1.10 - 1.17 (m, 1H), 1.05 - 1.10 (m, 1H), 0.73 - 0.96 (m, 4H). LC-MS: m/z 490.2 (M+H)⁺

10 (R)-2-cloro-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)acetamida (Compuesto 403; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.34 (s, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.50-4.54 (m, 0.5H), 4.29 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 0.5H), 3.71 - 3.84 (m, 2.5H), 3.52-3.57 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 3.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 2.66 - 2.81 (m, 1H), 2.54 - 2.65 (m, 1H), 2.07 - 2.12 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.28 - 1.31 (m, 2H), 1.14 - 1.19 (m, 2H), 0.94 - 1.00 (m, 2H). LC-MS: m/z 495.2 (M+H)⁺

20 (R)-1-cloro-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)metanosulfonamida (Compuesto 404; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.11 (br. s., 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45 - 4.63 (m, 2.5H), 4.18 - 4.40 (m, 2.5H), 3.66 - 3.89 (m, 2.5H), 3.50 - 3.57 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.99 - 3.20 (m, 1.5H), 2.65 - 2.83 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 2H), 1.15 - 1.22 (m, 2H), 0.96 - 1.03 (m, 2H). LC-MS: m/z 531.2 (M+H)⁺

25 (R)-2-cloro-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)propanamida (Compuesto 462; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.54 (s, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.44 - 4.64 (m, 1.5H), 4.16 - 4.37 (m, 2.5H), 3.68 - 3.86 (m, 2.5H), 3.50 - 3.63 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.19 - 3.32 (m, 1H), 2.96 - 3.17 (m, 1.5H), 2.53 - 2.78 (m, 2H), 2.05 - 2.12 (m, 1H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.28 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1.5H), 1.10 - 1.19 (m, 2H), 0.90 - 1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 510.2 (M+H)⁺

30 (R)-N-(4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)acetamida (Compuesto 412; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.55 - 7.67 (m, 3H), 7.31 - 7.44 (m, 3H), 4.91 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.33 (m, 2.5H), 3.65 - 3.93 (m, 2.5H), 3.46 - 3.65 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.20 - 3.30 (m, 1H), 2.98 - 3.19 (m, 1.5H), 2.51 - 2.81 (m, 1H), 2.16 - 2.31 (m, 3H), 1.98 - 2.13 (m, 1H), 1.24 - 1.44 (m, 4H), 1.08 - 1.18 (m, 2H), 0.84 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 462.6 (M+H)⁺

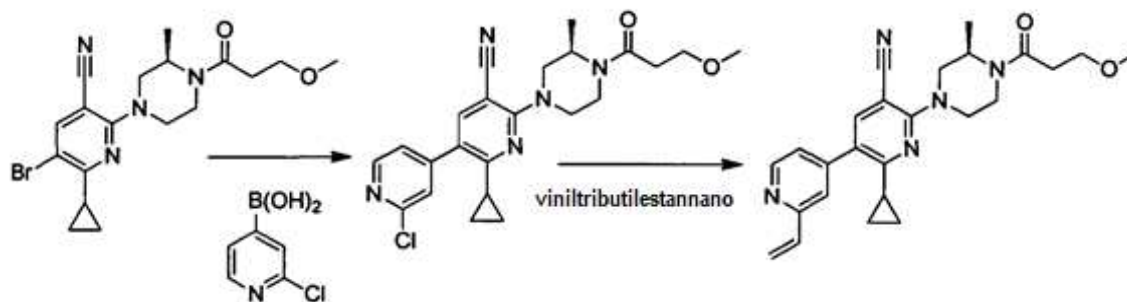
35 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)propionamida (Compuesto 424; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 0.5H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.35 (m, 2.5H), 3.67 - 3.85 (m, 2.5H), 3.49 - 3.62 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.17 - 3.32 (m, 1H), 2.93 - 3.17 (m, 1.5H), 2.63 - 2.81 (m, 1H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 2.37 - 2.49 (m, 2H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.22 - 1.31 (m, 5H), 1.14 (dt, J = 7.4, 3.6 Hz, 2H), 0.88 - 1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 476.3 (M+H)⁺

40 (R)-1-ciano-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)ciclopropanocarboxamida (Compuesto 425; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.55 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 4.17 - 4.39 (m, 2.5H), 3.71-3.76 (m, 2.5H), 3.55-3.58 (m, 0.5H), 3.36 - 3.46 (m, 3H), 3.21 - 3.33 (m, 1H), 3.14 (d, J = 13.3 Hz, 1.5H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.63-3.75 (s, 1H), 2.61-3.63 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 1.66 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.25 - 1.33 (m, 2H), 1.12 - 1.20 (m, 2H), 0.92 - 1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 513.2 (M+H)⁺

50 Compuesto 427 (Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.6, 10.3 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.41 (m, 3H), 3.69 - 3.90 (m, 3H), 3.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.01 - 3.21 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.47 - 2.65 (m, 1H), 1.88 - 2.07 (m, 1H), 1.65 (br. s., 3H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.25 - 1.35 (m, 2H), 1.09 - 1.25 (m, 2H), 0.92 - 1.09 (m, 2H). LC-MS: m/z 488.2 (M+H)⁺

55 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)propiolamida (Compuesto 428; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.12 - 4.40 (m, 2.5H), 3.72 - 3.79 (m, 2.5H), 3.51-3.57 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.23 - 3.32 (m, 1H), 3.14 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 1H), 2.54 - 2.65 (m, 1H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.14 - 1.19 (m, 2H), 0.95 - 1.01 (m, 2H), 0.88 - 0.93 (m, 2H). LC-MS: m/z 472.2 (M+H)⁺

- 5 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)etenosulfonamida (Compuesto 429; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): A una solución de (R)-5-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (20 mg, 0.048 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (8.6 mg, 0.052 mmol) en 5 mL de DCM se añadió TEA gota a gota (15 mg, 0.143 mmol) a 0°C, luego la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 15 mg del producto. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 1H), 7.15 - 7.26 (m, 3H), 6.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 16.4, 9.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.37 (m, 2.5H), 3.73 - 3.79 (m, 3H), 3.52 - 3.61 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.14 - 1.19 (m, 2H), 0.95 - 1.01 (m, 2H).
- 10 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-2-fluoroacrilamida (Compuesto 431; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 18.0 Hz, J = 3.3 Hz, 0.5H), 5.21 - 5.35 (m, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.10 - 4.38 (m, 2.5H), 3.66 - 3.86 (m, 2.5H), 3.50 - 3.64 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.19 - 3.33 (m, 1H), 2.95 - 3.18 (m, 1.5H), 2.56 - 2.78 (m, 2H), 2.04 - 2.16 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.22 (m, 2H), 0.91 - 1.03 (m, 2H). LC-MS: m/z 492.7 (M+H)⁺
- 15 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-2,2-difluoroacetamida (Compuesto 432; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.79 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.51 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.08 - 4.37 (m, 2.5H), 3.66 - 3.88 (m, 2.5H), 3.49 - 3.63 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 2.96 - 3.25 (m, 2.5H), 2.81 (s, 6H), 2.50 - 2.79 (m, 2H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 1.32 - 1.45 (m, 1.5H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.10 - 1.17 (m, 2H), 0.91 - 1.02 (m, 2H) LC-MS: m/z 498.8 (M+H)⁺
- 20 (R)-5-(4-aminofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 383; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.53 - 7.62 (m, 1H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 6.70 - 6.83 (m, 2H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.04 - 4.28 (m, 2.5H), 3.64 - 3.88 (m, 4.5H), 3.47 - 3.64 (m, 0.5H), 3.30 - 3.43 (m, 3H), 3.14 - 3.27 (m, 1H), 2.92 - 3.14 (m, 1.5H), 2.50 - 2.79 (m, 2H), 2.08 - 2.15 (m, 1H), 1.34 - 1.43 (m, 1.5H), 1.28 - 1.30 (m, 1.5H), 1.06 - 1.15 (m, 2H), 0.84 - 0.95 (m, 2H). LC-MS: m/z 420.1 (M+H)⁺
- 25 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-oxoindolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 384; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.50 - 7.64 (m, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 6.85 - 7.03 (m, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.10 - 4.37 (m, 2.5H), 3.68 - 3.86 (m, 2.5H), 3.48 - 3.64 (m, 2.5H), 3.35 - 3.44 (m, 3H), 3.19 - 3.31 (m, 1H), 2.94 - 3.17 (m, 1.5H), 2.52 - 2.82 (m, 2H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.09 - 1.20 (m, 2H), 0.91 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 460.5 (M+H)⁺
- 30 (R)-6-ciclopropil-5-(1H-indazol-6-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 385; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.14 (br. s., 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.16 - 4.39 (m, 2.5H), 3.69 - 3.85 (m, 2.5H), 3.50 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 2.98 - 3.14 (m, 1.5H), 2.52 - 2.82 (m, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 1.28 - 1.43 (m, 3H), 0.91 - 0.98 (m, 2H), 0.81 - 0.89 (m, 2H). LC-MS: m/z 445.5 (M+H)⁺
- 35 (R)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)-2-(3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 386; Procedimiento general 2, Etapa M): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.30 - 9.40 (m, 1H), 8.49 - 8.58 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 4.95 (br. s., 0.5H), 4.58 - 4.61 (m, 0.5H), 4.27 - 4.49 (m, 2H), 4.14 (br. s., 0.5H), 3.59 - 3.73 (m, 1H), 3.11 - 3.39 (m, 4.5H), 1.45 - 1.55 (m, 2.5H), 1.37 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1.5H), 1.07 - 1.19 (m, 2H), 0.77 - 0.87 (m, 2H). LC-MS: m/z 480.1 (M+H)⁺
- 45 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 387; Procedimiento general 2, Etapa M): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.40 (br. s., 1H), 8.56 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 12.5, 5.8 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 13.1, 2.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.09 - 4.26 (m, 0.5H), 3.80 - 3.86 (m, 1.5H), 3.08 - 3.44 (m, 5H), 1.49 - 1.57 (m, 1H), 1.33 (br. s., 1H), 1.08 - 1.22 (m, 2H), 0.82 - 0.91 (m, 2H), 0.41 - 0.72 (m, 4H). LC-MS: m/z 506.7 (M+H)⁺
- 50 (R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo (Compuesto 390)



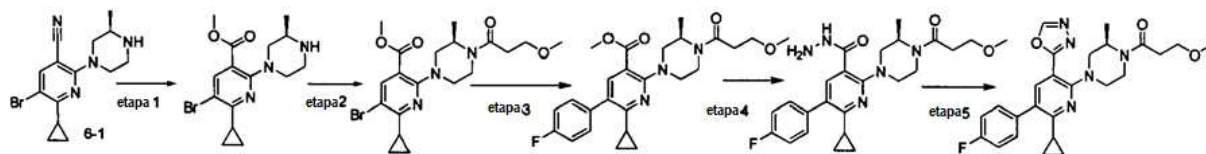
Una mezcla de 7-1 (410 mg, 1.01 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico (237 mg, 0.95 mmol), K_2CO_3 (414 mg, 3.03 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0.035 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 150°C en el reactor de microondas durante 1 hora. La mezcla resultante se sometió a partición entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró y se purificó por TLC preparativa (PE:EA=1:1) para dar 375 mg de (R)-2'-cloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropoilo)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo. 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.34 - 8.61 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.21 - 4.41 (m, 2.5H), 3.68 - 3.91 (m, 2.5H), 3.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.45 (m, 4H), 2.95 - 3.25 (m, 1H), 2.63 - 2.92 (m, 1H), 2.42 - 2.63 (m, 1H), 1.87 - 2.07 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.31 (m, 3.5H), 0.81 - 1.11 (m, 2H). LC-MS: m/z 440.1 (M+H)⁺

Una mezcla de (R)-2'-cloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropoilo)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo (40 mg, 0.09 mmol), vinil tributilestannano (30 mg, 0.09 mmol), KOAc (10 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg) en DMF (2 mL) se agitó a 120°C en el reactor de microondas durante 20 minutos. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (PE:EA=1:1) para dar 25 mg del producto del título. 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 - 7.45 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.41 - 5.71 (m, 1H), 4.90 (m, 0.5H), 5.51 (m, 0.5H), 4.16 - 4.44 (m, 3H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 3.38 (s, 4H), 3.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.14 (br. s., 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 - 2.06 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.24 - 1.33 (m, 1.5H), 1.10 - 1.24 (m, 2H), 0.83 - 1.10 (m, 2H). LC-MS: m/z 432.6 (M+H)⁺

(R)-2'-cloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropoilo)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 401): 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.34 - 8.61 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.21 - 4.41 (m, 2.5H), 3.68 - 3.91 (m, 2.5H), 3.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.45 (m, 4H), 2.95 - 3.25 (m, 1H), 2.63 - 2.92 (m, 1H), 2.42 - 2.63 (m, 1H), 1.87 - 2.07 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.31 (m, 3.5H), 0.81 - 1.11 (m, 2H). LC-MS: m/z 440.1 (M+H)⁺

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 391; Procedimiento general 1, Etapa H): 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.41 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 4.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.49 - 4.23 (m, 2.5H), 3.16 - 3.33 (m, 2.5H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 1.42 - 1.54 (m, 1H), 1.17 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.00 - 1.10 (m, 3H), 0.76 - 0.87 (m, 4H), 0.69 (br. s., 1H), 0.41 - 0.62 (m, 3H); LC-MS: m/z 464.2 (M+H)

(R)-1-(4-(6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)-3-metoxipropo-1-ona (Compuesto 392)



Etapa 1: Se disolvió (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (2 g, 6.3 mmol) en MeOH (5 mL) y NaOH (20% en peso, acuoso, 10 mL) y la solución de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La solución resultante se concentró y luego se disolvió en MeOH (10 mL), se trató con $SOCl_2$ (0.1 mL) y luego se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución resultante se concentró, se lavó con salmuera y se extrajo con EA (50 mL). La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó con una columna instantánea (EA:PE=1:3) para dar (R)-metil-5-bromo-6-ciclopropil-2-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinato como un sólido blanco (804 mg, 50% de rendimiento).

Etapa 2: Se sigue el mismo procedimiento que el Procedimiento general 1, paso F, método 1.

Etapa 3: Se sigue el mismo procedimiento que el Procedimiento general 1, paso H.

Etapa 4: Se disolvieron (R)-metil-6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropilo)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinato (500 mg, 1.1 mmol) y 2 ml de hidrato de hidrazina en 10 mL de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con etanol frío. Se obtuvieron 200 mg del compuesto del título sin purificación adicional.

5 Etapa 5: Se disolvió (R)-6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotina-hidrazida (200 mg, 0.44 mmol) en trimetoximetano (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El resto del trimetoximetano se eliminó a presión reducida y se purificó por TLC preparativa para dar 50 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.33 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.89 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.63 - 4.78 (m, 2H), 4.47 - 4.63 (m, 1H), 3.55 - 3.84 (m, 3H), 3.39 (s, 4H), 3.19 (dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 2.91 - 3.12 (m, 2H), 2.66 - 2.88 (m, 3H), 2.44 - 2.66 (m, 2H), 1.28 - 1.43 (m, 1.5H), 1.15 - 1.28 (m, 3.5H), 1.12 (br. s., 1H), 0.80 - 1.06 (m, 2H); LC-MS: m/z 466.2 (M+H).

15 2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 397; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (s, 1H), 8.54 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.76 (m, 3H), 7.35 - 7.49 (m, 1H), 5.39 (br. s., 0.5H), 4.28 - 4.86 (m, 3.5H), 3.70 - 3.97 (m, 1H), 3.44 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.39 (m, 1H), 1.68 - 1.91 (m, 1H), 1.53 (td, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 1.08 - 1.23 (m, 3H), 0.77 - 1.07 (m, 5H). LC-MS: m/z 492.2 (M+H)⁺

20 6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 398; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (br. s., 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.80 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 19.3, 5.5 Hz, 1H), 5.29 - 5.48 (m, 0.5H), 4.71 - 4.92 (m, 1.5H), 4.44 - 4.62 (m, 1H), 4.02 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.63 - 3.86 (m, 2.5H), 3.33 - 3.51 (m, 3.5H), 3.19 - 3.32 (m, 2H), 2.75 - 2.94 (m, 1H), 2.52 - 2.75 (m, 1H), 2.06 (br. s., 1H), 1.52 (tq, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.10 - 1.22 (m, 2H), 0.76 - 0.93 (m, 2H). LC-MS: m/z 510.4 (M+H)⁺

25 6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)-2-(3-(trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 399; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (s, 1H), 8.54 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.80 (m, 3H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 5.26 - 5.49 (m, 0.5H), 4.45 - 5.03 (m, 2.5H), 3.72 - 3.95 (m, 2H), 3.22 - 3.52 (m, 5H), 1.54 (tq, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 1.10 - 1.22 (m, 2H), 0.78 - 0.94 (m, 3H). LC-MS: m/z 534.2 (M+H)⁺

30 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 402; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.36 (br. s., 1H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.77 (m, 3H), 7.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.25 - 4.48 (m, 2.5H), 4.21 (br. s., 0.5H), 3.95 (br. s., 2H), 3.66 - 3.86 (m, 1.5H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 3.28 - 3.47 (m, 1H), 2.99 - 3.28 (m, 2H), 2.49 - 2.77 (m, 1H), 1.40 - 1.57 (m, 3H), 1.11 - 1.40 (m, 2H), 0.75 - 1.04 (m, 2H); LC-MS: m/z 442.2 (M+H).

35 (R)-6-ciclopropil-5-(3-(dimetilamino)fenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 413; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 - 7.69 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 6.65 - 6.83 (m, 3H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.34 (m, 2.5H), 3.70 - 3.87 (m, 2.5H), 3.56 (t, J = 11.2 Hz, 0.5H), 3.34 - 3.46 (m, 3H), 3.00 - 3.28 (m, 8.5H), 2.54 - 2.83 (m, 2H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 1.29 - 1.43 (m, 3H), 1.07 - 1.20 (m, 2H), 0.84 - 1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 448.4 (M+H)⁺

40 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(3-(metilamino)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 414; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.63 (s, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.33 (m, 2.5H), 3.70 - 3.88 (m, 2.5H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.00 - 3.28 (m, 2.5H), 2.89 (s, 3H), 2.65 - 2.83 (m, 1H), 2.51 - 2.65 (m, 1H), 2.14 - 2.21 (m, 1H), 1.30 - 1.47 (m, 3H), 1.10 - 1.19 (m, 2H), 0.89 - 0.98 (m, 2H). LC-MS: m/z 434.5 (M+H)⁺

45 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 409; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.36 (br. s., 1H), 8.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.84 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.73 (m, 0.5H), 4.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 4.07 - 4.19 (m, 0.5H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.69 - 3.83 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 1.5H), 3.13 (br. s., 1H), 2.61 - 2.70 (m, 2H), 1.52 (ddd, J = 12.0, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 1.40 (br. s., 1H), 1.12 - 1.20 (m, 2H), 0.80 - 0.90 (m, 2H), 0.48 - 0.77 (m, 4H). LC-MS: m/z 482.6 (M+H)⁺

50 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 419; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.40 (br. s., 1H), 8.48 - 8.69 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.86 (m, 3H), 7.44 - 7.55 (m, 1H), 4.70 - 4.73 (m, 0.5H), 4.57 (dd, J = 13.1, 2.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.52 (m, 1H), 4.13 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 3.94 (br. s., 2H), 3.69 - 3.82 (m, 1H), 3.13 - 3.26 (m, 3H), 2.50 - 2.71 (m, 2H), 1.48 - 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.48 (m, 1H), 1.12 - 1.21 (m, 2H), 0.86 - 0.91 (m, 2H), 0.42 - 0.69 (m, 4H). LC-MS: m/z 468.5 (M+H)⁺

55 (R)-5-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)isoquinolina 2-óxido (Compuesto 420): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.88 (br. s., 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.55 - 4.59 (m, 0.5H), 4.21 - 4.44 (m,

2.5H), 3.57 - 3.86 (m, 3H), 3.34 - 3.40 (m, 4H), 3.19 - 3.22 (m, 1.5H), 2.58 - 2.86 (m, 2H), 1.47 - 1.55 (m, 1H), 1.30 - 1.38 (m, 3H), 1.09 - 1.21 (m, 2H), 0.78 - 0.95 (m, 2H). LC-MS: m/z 472.4 (M+H)⁺

5 6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 421; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (br. s., 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.85 (m, 10H), 3.38 (s, 3H), 2.63 - 2.75 (m, 2H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.08 - 1.18 (m, 2H), 0.75 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 442.5 (M+H)⁺

10 2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-(difluorometil)piperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 422; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.37 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.79 (m, 3H), 7.43 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.09 (br. s., 1H), 4.97 - 5.45 (m, 4H), 3.12 - 3.89 (m, 3H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.87 (m, 1H), 1.00 - 1.21 (m, 4H), 0.83 - 0.92 (m, 4H). LC-MS: m/z 474.5 (M+H)⁺

15 2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 423; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.36 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.81 (m, 3H), 7.33 - 7.50 (m, 1H), 5.24 (br. s., 0.5H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.50 (m, 2.5H), 3.69 (br. s., 0.5H), 3.20 - 3.45 (m, 2H), 3.13 (br. s., 0.51H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 1.77 (br. s., 1H), 1.47 - 1.61 (m, 1H), 1.09 - 1.24 (m, 4H), 0.77 - 0.93 (m, 4H). LC-MS: m/z 506.5 (M+H)⁺

(R)-2-ciclopropil-2'-etil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 426)

20 El compuesto 390 (18 mg) en EtOH se trató con Pd/C y se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.92 (br. s., 1H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.43 (m, 3H), 3.64 - 3.89 (m, 3H), 3.57 (br. s., 1H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.94 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.83 (m, 1H), 2.39 - 2.65 (m, 1H), 2.03 (td, J = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 1.25 - 1.42 (m, 8H), 1.11 - 1.25 (m, 3H), 1.01 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 434.2 (M+H)⁺

25 Compuesto 430 (Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.41 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 - 7.84 (m, 1H), 7.57 - 7.71 (m, 2H), 4.93 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.55 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.43 (m, 3H), 3.69 - 3.90 (m, 3H), 3.53 - 3.68 (m, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 3H), 3.27 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.97 - 3.22 (m, 2H), 2.54 - 2.84 (m, 2H), 1.55 - 1.80 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.18 - 1.38 (m, 3H), 1.09 (br. s., 1H), 0.70 - 0.99 (m, 2H). LC-MS: m/z 473.2 (M+H)⁺

30 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(3-metilisoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 433): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.23 (s, 1H), 7.93 - 8.03 (m, 1H), 7.50 - 7.66 (m, 3H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.42 (m, 2.5H), 3.83 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 3.65 - 3.78 (m, 2H), 3.56 (d, J = 16.8 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.98 - 3.25 (m, 1.5H), 2.68 - 2.84 (m, 1H), 2.53 - 2.68 (m, 5H), 1.47 - 1.57 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.29 - 1.36 (m, 1.5H), 1.13 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 2H), 0.76 - 0.84 (m, 2H). LC-MS: m/z 470.2 (M+H)⁺

35 (R)-6-ciclopropil-5-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 434): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.32 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.65 (m, 3H), 6.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.20 - 4.40 (m, 2.5H), 4.15 (s, 3H), 3.66 - 3.89 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.3 Hz, 1.5H), 2.65 - 2.84 (m, 1H), 2.51 - 2.65 (m, 1H), 1.48 - 1.60 (m, 1H), 1.42 (m, 1.5H), 1.29 - 1.36 (m, 1.5H), 1.03 - 1.19 (m, 2H), 0.81 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 486.2 (M+H)⁺

40 (1R,2R)-etil-2-((R)-4-(3-ciano-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)piridin-2-il)-2-metil piperazin-1-carbonil)ciclopropanocarboxilato (Compuesto 435): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.34 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.80 (m, 3H), 7.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.87 (br. s., 0.5H), 4.38 - 4.65 (m, 1.5H), 4.33 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.85 (m, 0.5H), 3.46 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 3.10 - 3.40 (m, 2H), 2.36 (br. s., 1H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 2.09 (br. s., 1H), 1.38 - 1.45 (m, 2H), 1.22 - 1.37 (m, 6H), 1.03 - 1.22 (m, 2H), 45 0.69 - 0.94 (m, 2H). LC-MS: m/z 461.2 (M+H)⁺

50 (R)-5-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)isoquinolina 2-óxido (Compuesto 439): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.87 (br. s., 1H), 8.06 - 8.26 (m, 1H), 7.70 - 7.83 (m, 2H), 7.61 - 7.69 (m, 1H), 7.54 (br. s., 2H), 4.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.51 - 4.30 (m, 3H), 3.32 (br. s., 1H), 3.17 (br. s., 1H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.43 - 1.54 (m, 1H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 1.00 - 1.12 (m, 2H), 0.81 - 0.94 (m, 4H), 0.38 - 0.73 (m, 4H). LC-MS: m/z 480.2 (M+H)⁺

55 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N-(vinilsulfonil)etenosulfonamida (Compuesto 440; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 3H), 7.01 - 7.16 (m, 2H), 6.26 - 6.40 (m, 2H), 6.11 - 6.25 (m, 2H), 4.92 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.37 (m, 2.5H), 3.73 - 3.79 (m, 3H), 3.52 - 3.61 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.14 - 1.19 (m, 2H), 0.95 - 1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 600.2 (M+H)⁺

- 5 (R,E)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto 441; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 0.5H), 4.46 (d, J = 11.0 Hz, 0.5H), 4.22 (d, J = 9.8 Hz, 2.5H), 3.90 (s, 1.5H), 3.67 - 3.81 (m, 2.5H), 3.52 (s, 0.5H), 3.28 - 3.41 (m, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 2.94 - 3.04 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.97 - 2.08 (m, 1H), 1.33 - 1.40 (m, 2H), 1.18 - 1.30 (m, 2H), 1.02 - 1.15 (m, 2H), 0.89 (s, 2H). LC-MS: m/z 531.3 (M+H)⁺
- 10 (R)-6-ciclopropil-5-(2-hidroxiquinolin-5-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 442): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 1H), 7.43 - 7.63 (m, 3H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.57 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.45 (m, 3H), 3.66 - 3.87 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.29 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.11 - 3.22 (m, 1H), 2.66 - 2.88 (m, 1H), 2.48 - 2.66 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 1.36 - 1.56 (m, 1.5H), 1.08 - 1.36 (m, 3.5H), 0.97 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 472.3 (M+H)⁺
- 15 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 443; Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.30 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 3.58 - 3.88 (m, 1H), 3.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.20 (br. s., 2H), 1.91 - 2.09 (m, 1H), 1.38 - 1.51 (m, 1.5H), 1.11 - 1.38 (m, 2.5H), 0.87 - 1.08 (m, 6H), 0.79 - 0.87 (m, 2H). LC-MS: m/z 414.4 (M+H)⁺
- 20 (R)-2-ciclopropil-6-(3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 444; Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.59 - 7.69 (m, 1H), 7.34 - 7.43 (m, 1H), 7.15 - 7.27 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.23 - 6.37 (m, 1H), 5.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.20 - 4.48 (m, 2H), 3.51 - 3.79 (m, 1H), 3.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.05 - 3.34 (m, 4H), 1.87 - 2.07 (m, 1H), 1.42 - 1.51 (m, 2H), 1.13 - 1.42 (m, 3H), 0.95 - 1.08 (m, 2H). LC-MS: m/z 456.8 (M+H)⁺
- 25 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 485; Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.77 (br. s., 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.80 - 7.92 (m, 2H), 7.12 - 7.27 (m, 1H), 6.82 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.18 (br. s., 1H), 1.93 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 1H), 1.25 (br. s., 2H), 1.04 - 1.23 (m, 3H), 0.89 - 1.04 (m, 3H), 0.47 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 0.39 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 440.2 (M+H)⁺
- 30 Compuesto 527 (Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 1H), 3.91 (br. s., 2H), 3.65 - 3.82 (m, 1H), 3.40 - 3.53 (m, 1H), 3.02 - 3.32 (m, 3H), 2.49 - 2.69 (m, 2H), 1.98 - 2.10 (m, 1H), 1.13 - 1.38 (m, 3H), 1.01 (dd, J = 7.5, 3.4 Hz, 2H), 0.63 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.32 - 0.51 (m, 2H). LC-MS: m/z 444.3 (M+H)⁺
- 35 (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 498; Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.54 - 8.72 (m, 1H), 7.57 - 7.74 (m, 1H), 7.38 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.4, 1.1 Hz, 1H), 5.48 - 5.63 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 13.2, 1.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.65 - 3.88 (m, 2H), 3.32 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98 - 3.15 (m, 1H), 2.04 (tt, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.30 - 1.39 (m, 1H), 1.14 - 1.25 (m, 2H), 0.96 - 1.07 (m, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.56 (br. s., 1H), 0.41 - 0.54 (m, 2H). LC-MS: m/z 482.5 (M+H)⁺
- 40
- 45 (R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 500; Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.71 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.99 (m, 0.5H), 4.54 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.22 - 4.49 (m, 2H), 3.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.40 (br. s., 1H), 3.32 (td, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 2.95 - 3.25 (m, 2H), 2.68 (br. s., 1H), 2.44 - 2.65 (m, 2H), 2.00 - 2.19 (m, 1H), 1.16 - 1.45 (m, 3H), 0.95 - 1.12 (m, 3H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 1H). LC-MS: m/z 418.6 (M+H)⁺
- 50 (R)-2-ciclopropil-6-(4-(4,4-dimetoxibutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo (Compuesto 606; Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.93 (m, 1H), 6.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 0.5H), 4.24 - 4.53 (m, 1.5H), 4.24 - 4.36 (m, 2.5H), 3.78 (d, 0.5H), 3.54 (t, 0.5H), 3.27 - 3.37 (m, 4H), 3.02 - 3.18 (m, 1.5H), 2.35 - 2.56 (m, 2H), 1.92 - 2.06 (m, 4H), 1.38 (d, 1.5H), 1.28 (d, 1.5 H), 1.18 - 1.21 (m, 2H), 0.99 - 1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 476.2 (M+H)⁺
- 55 (R)-2-ciclopropil-6-(3-metil-4-(4-oxobutanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo (Compuesto 607), el cual fue obtenido como subproducto del Compuesto 606. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.90 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.88 (q, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 4.85 (br. s., 0.5H), 4.48 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.25 - 4.37 (m, 2.5H), 3.80 (br. s., 0.5H), 3.60 (br. s., 0.5H), 3.03 - 3.38 (m, 3H), 2.62-2.89

- (m, 4.5H), 2.03 (m, 1H), 1.42 (d, 1.5H), 1.28 (d, 1.5H), 1.18 - 1.21 (m, 2H), 0.99 - 1.10 (m, 2H). LC-MS: m/z 430.2 (M+H)⁺
- 5 (S)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo (Compuesto 587; Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.73 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1.5H), 4.09 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 3.93 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 1.5H), 3.43 (br. s., 1H), 3.16 - 3.32 (m, 1.5H), 3.02 - 3.16 (m, 1H), 2.43 - 2.71 (m, 2H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.16 - 1.25 (m, 2H), 0.95 - 1.08 (m, 2H), 0.40 - 0.80 (m, 4H). LC-MS: m/z 444.2 (M+H)⁺
- 10 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(quinoxalin-6-il)nicotinonitrilo (Compuesto 445; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.90 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 8.05 - 8.34 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.26 - 4.56 (m, 3H), 3.57 - 3.84 (m, 3H), 3.31 - 3.38 (m, 4H), 3.13 - 3.16 (m, 1.5H), 2.27 - 2.78 (m, 2H), 2.04 - 2.16 (m, 1H), 1.41 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.22 (br. s., 2H), 0.94 - 1.06 (m, 2H). LC-MS: m/z 457.2 (M+H)⁺
- 15 Compuesto 446 (Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 - 7.67 (m, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 6.49 (dd, J = 16.6, 10.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.41 (m, 3H), 3.71 - 3.87 (m, 2H), 3.49 - 3.63 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.21 - 3.34 (m, 4H), 2.95 - 3.21 (m, 2H), 2.51 - 2.81 (m, 2H), 1.91 - 2.17 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.23 - 1.50 (m, 5H), 0.94 - 1.23 (m, 4H). LC-MS: m/z 524.2 (M+H)⁺
- 20 (S)-2-cloro-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)propanamida (Compuesto 447; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.57 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.47 - 4.65 (m, 1.5H), 4.18 - 4.30 (m, 2.5H), 3.73 - 3.81 (m, 2.5H), 3.48 - 3.64 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.21 - 3.31 (m, 1H), 2.95 - 3.18 (m, 1.5H), 2.53 - 2.79 (m, 2H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.18 (m, 2H), 0.89 - 1.03 (m, 2H). LC-MS: m/z 510.1 (M+H)⁺
- 25 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)etanosulfonamida (Compuesto 448; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.40 (m, 2.5H), 3.67 - 3.93 (m, 2.5H), 3.51 - 3.66 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.02 - 3.32 (m, 4.5H), 2.55 - 2.84 (m, 2H), 2.00 - 2.11 (m, 1H), 1.38 - 1.44 (m, 4H), 1.24 - 1.31 (m, 2H), 1.12 - 1.21 (m, 2H), 0.90 - 1.03 (m, 2H). LC-MS: m/z 512.1 (M+H)⁺
- 30 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)methacrilamida (Compuesto 449; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.43 - 5.54 (m, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.36 (m, 2.5H), 3.68 - 3.87 (m, 2.5H), 3.55 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.35 - 3.46 (m, 3H), 3.20 - 3.31 (m, 1H), 2.96 - 3.17 (m, 1.5H), 2.81 (s, 2H), 2.51 - 2.77 (m, 2H), 2.03 - 2.19 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.10 - 1.18 (m, 2H), 0.88 - 1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 488.1 (M+H)⁺
- 35 (R)-N-(3-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)propiolamida (Compuesto 451; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 16.6, 9.8 Hz, 1H), 6.26 - 6.39 (m, 1H), 6.01 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.07-4.24 (m, 1H), 3.65 - 3.90 (m, 1H), 3.22 - 3.52 (m, 1.5H), 3.10 (s, 1.5H), 2.03 - 2.10 (m, 1H), 1.29 - 1.36 (m, 1H), 1.14 - 1.21 (m, 2H), 0.93 - 1.12 (m, 4H), 0.85 - 0.92 (m, 1H), 0.76 - 0.85 (m, 2H), 0.60 - 0.71 (m, 1H), 0.38 - 0.60 (m, 3H). LC-MS: m/z 518.2 (M+H)⁺
- 40 (R)-N-(3-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)-N-(vinilsulfonil)etanosulfonamida (Compuesto 452; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.63 (s, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 2H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (dt, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.28 - 6.38 (m, 2H), 6.14 - 6.22 (m, 2H), 4.41-4.62 (m, 2.5H), 3.98 - 4.18 (m, 1H), 3.75 - 3.90 (m, 1H), 3.09 - 3.33 (2.5, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.15 - 1.25 (m, 3H), 0.97 - 1.11 (m, 4H), 0.86 - 0.92 (m, 1H), 0.82 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 2H), 0.39 - 0.67 (m, 4H). LC-MS: m/z 608.2 (M+H)⁺
- 45 (R)-N-(3-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-2-fluoro-N-metilacrilamida (Compuesto 453; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 2H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.18 - 5.38 (m, 1H), 4.82 - 5.11 (m, 2H), 4.54 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.40 (m, 3H), 3.75 (br. s., 2H), 3.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.48 (m, 6H), 3.28 (br. s., 1H), 3.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.94 - 3.10 (m, 1H), 2.73 (br. s., 1H), 2.60 (br. s., 1H), 2.19 (s, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.23 - 1.51 (m, 8H), 1.06 - 1.23 (m, 2H), 0.78 - 1.06 (m, 3H). LC-MS: m/z 506.2 (M+H)⁺
- 50 (R)-N-(3-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)acrilamida (Compuesto 454; Procedimiento general 3, Etapa N, método 1): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.73-7.80 (m, 2H),

7.63 (s, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.40 - 6.54 (m, 1H), 6.31 (dd, $J = 16.8, 10.3$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.92-4.27 (m, 1H), 3.51-3.94 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.85-3.42 (m, 3H), 2.08 - 2.15 (m, 1H), 1.29 - 1.36 (m, 1H), 1.13 - 1.20 (m, 2H), 0.94 - 1.11 (m, 4H), 0.86 - 0.93 (m, 1H), 0.75 - 0.85 (m, 2H), 0.68 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 0.40 - 0.54 (m, 3H). LC-MS: m/z 482.2 (M+H)⁺

5

Compuesto 455 (Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.83 - 5.04 (m, 1H), 4.19 - 4.42 (m, 3H), 3.76 (br. s., 2H), 3.56 (br. s., 1H), 3.36 - 3.49 (m, 6H), 3.30 (br. s., 1H), 2.91 - 3.20 (m, 4H), 2.74 (br. s., 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 1.15 - 1.45 (m, 16H), 0.99 (dd, $J = 7.8, 2.8$ Hz, 2H), 0.76 - 0.94 (m, 2H). LC-MS: m/z 512.2 (M+H)⁺

10

Compuesto 456 (Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 4.10 - 4.39 (m, 3H), 3.70 - 3.90 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.38 (s, 5H), 3.30 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.14 (br. s., 2H), 2.71 - 2.91 (m, 2H), 2.48 - 2.71 (m, 2H), 2.05 (dt, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.13 - 1.42 (m, 8H), 0.91 - 1.08 (m, 2H). LC-MS: m/z 486.2 (M+H)⁺

15

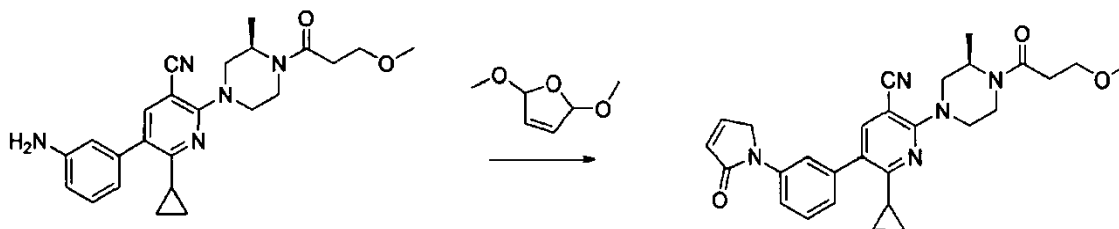
(R)-6-ciclopropil-5-(1-hidroxiisouquinolin-5-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 457; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 10.93 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 6.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.51 - 7.67 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.5H), 4.18-4.41 (m, 2.5H), 3.53 - 3.92 (m, 3.5H), 3.40 (s, 1H), 3.16 - 3.38 (m, 2.5H), 2.51 - 2.83 (m, 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.39 - 1.49 (m, 1.5H), 1.31 - 1.39 (m, 1.5H), 1.14 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 2H), 0.79 - 0.93 (m, 2H). LC-MS: m/z 472.2 (M+H)⁺

20

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(3-metilisoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 458; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.25 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 3H), 7.16 - 7.27 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.62-4.63 (m, 2H), 3.10 - 3.40 (m, 2.5H), 2.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.25 - 2.49 (m, 0.5H), 1.74 (br. s., 1H), 1.54 (dtd, $J = 12.7, 3.9, 1.9$ Hz, 2H), 1.13 - 1.23 (m, 2H), 0.95 - 1.13 (m, 2H), 0.77 - 0.91 (m, 4H), 0.70 (br. s., 1H), 0.39 - 0.60 (m, 3H). LC-MS: m/z 478.2 (M+H)⁺

25

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(3-(2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)fenil)nicotinonitrilo (Compuesto 459)



30

Una mezcla de (R)-5-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (300 mg), pentano-2,4-diona (100 mg) y TFA (1 gota) en ciclohexano se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en CH₃CN y se añadió algo de Na₂SO₄ seguido de Select-F-TEDA-BF₄ (800 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante una noche. Después de la evaporación, el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (75 mg). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.86 (s, 1H), 7.58 - 7.75 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 - 7.26 (m, 2H), 6.33 (dt, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.42 - 4.63 (m, 2.5H), 4.13 - 4.40 (m, 2.5H), 3.65 - 3.95 (m, 2.5H), 3.39 (s, 3H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 2.99 - 3.20 (m, 2H), 2.52 - 2.81 (m, 2H), 2.00 - 2.29 (m, 1H), 1.35 - 1.53 (m, 1.5H), 1.23 - 1.35 (m, 1.5H), 1.07 - 1.23 (m, 2H), 0.92 - 1.07 (m, 2H). LC-MS: m/z 486.2 (M+H)⁺

35

(R)-6-Ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-metil-1-oxoisindolin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 460; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 4.97 (ddd, $J = 13.1, 10.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.42 - 4.15 (m, 5H), 3.90 - 3.49 (m, 3H), 3.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.32 (dd, $J = 13.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 4H), 2.85 - 2.53 (m, 2H), 2.12 - 1.88 (m, 1H), 1.17 (dd, $J = 7.5, 3.1$ Hz, 3H), 0.96 (dd, $J = 7.9, 3.2$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 474.6 (M+H)⁺

40

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-metil-1-oxoisindolin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 461; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.93 - 4.21 (m, 6H), 4.21 - 2.84 (m, 6H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.29 (m, 4H), 1.17 (dd, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 2H), 1.10 - 0.97 (m, 2H), 0.95 (dd, $J = 7.8, 3.2$ Hz, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H). LC-MS: m/z 458.63 (M+H)⁺

45

(R)-2-(4-(Ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-oxoisindolin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 464; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.07 - 4.24 (m, 6H), 3.22 (d, $J = 59.5$ Hz, 2H), 2.05 (dt, $J =$

15.3, 7.7 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.19 (dd, $J = 4.4, 3.2$ Hz, 2H), 0.96 (dd, $J = 7.9, 3.2$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 2H), 0.49 (ddd, $J = 18.9, 9.9, 4.8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 468.6(M+H)⁺

5 (R)-2-(4-(Ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-metil-1-oxoisoindolin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 465; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.04 - 3.99 (m, 6H), 3.78 - 3.06 (m, 6H), 2.13 - 1.83 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.95 (dd, $J = 7.9, 3.2$ Hz, 2H), 0.83 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 466.6 (M+H)⁺

10 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2,3-dioxoindolin-7-il)nicotinonitrilo (Compuesto 513; Procedimiento general 1, Etapa I). Una mezcla de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)2-il)nicotinonitrilo (103.9 mg, 0.25 mol), 7-bromoisatina (67.8 mg, 0.30 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.03 mmol) y K₂CO₃ (86.3 mg, 0.63 mmol) suspendida en 5 mL de 1,4-dioxano se sometió a reacción por microondas a 120°C durante 1 hora. Después de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 14,1 mg (11,7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.30 - 1.16 (m, 3H), 1.16 - 0.96 (m, 4H), 0.83 (dd, $J = 7.9, 2.5$ Hz, 2H), 0.52 (dd, $J = 17.5, 12.8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 482.3 (M+H)⁺

20 (R)-5-(benzo[d]oxazol-6-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 466; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 3.91 - 4.18 (m, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.28 (br. s., 1H), 3.12 (br. s., 1H), 2.00 - 2.12 (m, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.18 - 1.24 (m, 2H), 0.94 - 1.12 (m, 4H), 0.77 - 0.87 (m, 2H), 0.68 (br. s., 1H), 0.40 - 0.61 (m, 3H). LC-MS: m/z 454.5 (M+H)⁺

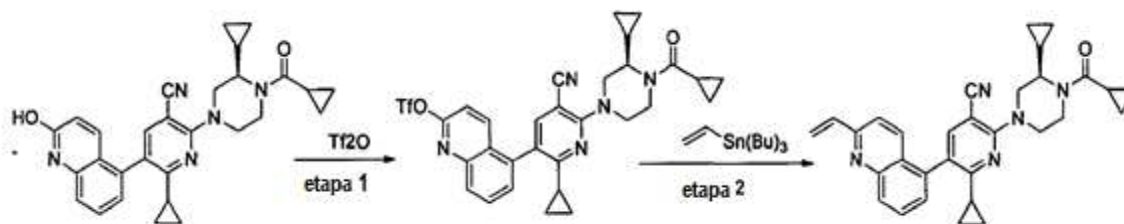
25 (R)-5-(benzo[d]oxazol-6-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 467; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.15 - 8.21 (m, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.21 - 4.46 (m, 3H), 3.43 - 3.61 (m, 1H), 3.39 (br. s., 1H), 3.18 (br. s., 1H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.25 - 1.32 (m, 3H), 1.16 - 1.24 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 2H), 0.93 - 1.00 (m, 2H), 0.83 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 428.5 (M+H)⁺

30 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(3-metilisoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 471; Procedimiento general 2, Etapa M): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.26 (s, 1H), 7.96 - 8.06 (m, 1H), 7.55 - 7.69 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.57 (dt, $J = 13.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.15 (br. s., 0.5H), 3.69 - 3.95 (m, 1.5H), 3.21 - 3.45 (m, 3H), 3.04 - 3.21 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.40 - 1.61 (m, 2H), 1.24 - 1.31 (m, 1H), 1.07 - 1.21 (m, 2H), 0.77 - 0.91 (m, 2H), 0.70 (br. s., 1H), 0.43 - 0.56 (m, 2H). LC-MS: m/z 520.2 (M+H)⁺

35 (R)-N-(3-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)etenosulfonamida (Compuesto 472; Procedimiento general 3, Etapa N, método 2): A una solución de (R)-5-(3-aminofenil)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (30 mg, 0.07 mmol) en DCM se añadió ácido propiónico (5 mg, 0.07 mmol) y DCC (18 mg, 0.084 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La TLC y la LC-MS mostraron el producto y la mezcla se purificó por TLC preparativa para dar 15 mg del compuesto. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.19 (s, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.36 - 7.47 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1.5H), 4.29 - 4.45 (m, 1.5H), 4.08 - 4.29 (m, 1H), 3.42 - 3.87 (m, 1H), 3.13 - 3.42 (m, 1H), 2.99 - 3.13 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.05 - 2.14 (m, 1H), 1.68 - 1.77 (m, 1H), 1.11 - 1.21 (m, 3H), 1.04 - 1.11 (m, 1H), 0.93 - 1.04 (m, 3H), 0.76 - 0.86 (m, 2H), 0.66 (s, 1H), 0.38 - 0.60 (m, 3H). LC-MS: m/z 480.2 (M+H)⁺

45 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-hidroxiquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 476; Procedimiento general, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.89 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 - 7.64 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.28 (br. s., 2H), 3.11 (br. s., 1H), 1.96 - 2.07 (m, 2H), 1.14 - 1.32 (m, 2H), 0.93 - 1.11 (m, 4H), 0.76 - 0.92 (m, 2H), 0.67 (br. s., 1H), 0.31 - 0.60 (m, 3H). LC-MS: m/z 490.2 (M+H)

50 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-vinilquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 475)



Etapa 1: A una solución de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-hidroxiquinolin-5-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0.104 mmol), Et₃N (12 mg, 0.12 mmol) en DCM (2 mL) se añadió gota a gota Tf₂O (30.3 mg, 0.107 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Se añadió agua y la capa orgánica se combinó, se secó, se concentró para dar 50 mg de producto después de la TLC preparativa.

Etapa 2: A una solución de (R)-5-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)quinolina-2-tilfluorometanosulfonato de etilo (50 mg, 0.082 mmol), tributil(vinil)estannano (27 mg, 0.086 mmol), LiCl (5.2 mg, 0.123 mmol) en THF (2 mL) Pd(PPh₃)₄ (4.7 mg, 0.0041 mmol) bajo N₂ y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó. El producto (9 mg) se obtuvo mediante TLC preparativa. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.16 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.72 - 7.86 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 - 7.14 (m, 2H), 6.34 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.28 (br. s., 2H), 3.11 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 2H), 0.95 - 1.16 (m, 6H), 0.77 - 0.95 (m, 6H). LC-MS: m/z 490.2 (M+H).

2-(4-(ciclopropanocarbonil)-6-fluoro-1,4-diazepan-1-il)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 477; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.36 (s, 1H), 8.48 - 8.65 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (br. s., 0.5H), 4.84 (br. s., 0.5H), 4.72 (br. s., 1.5H), 4.60 (br. s., 1H), 4.49 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.17-4.39(m, 2H), 3.76 (br. s., 0.5H), 3.32 - 3.57 (m, 2H), 3.22 (br. s., 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.14 - 1.20 (m, 2H), 1.04 - 1.12 (m, 2H), 0.83 - 0.90 (m, 4H). LC-MS: m/z 456.1 (M+H)

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 479; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.70 - 7.81 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.49 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.25 (s, 1.5H), 3.08 (s, 1.5H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 1.64 - 1.80 (m, 1H), 1.15 - 1.22 (m, 2H), 0.95 - 1.11 (m, 4H), 0.86 - 0.93 (m, 1H), 0.81 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 2H), 0.66 (s, 1H), 0.38 - 0.59 (m, 3H). LC-MS: m/z 442.2 (M+H)⁺

6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-((1S,2R)-2-(metoximetil)ciclopropanocarbonil) piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 480): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 0.5H), 4.46 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.26 (br. s., 0.5H), 4.09 (br. s., 0.5H), 3.83 (br. s., 0.5H), 3.68 (br. s., 0.5H), 3.52 (dd, J = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.29 - 3.41 (m, 4H), 3.23 (br. s., 2H), 1.67 - 1.75 (m, 2H), 1.39 - 1.59 (m, 2H), 1.26 - 1.36 (m, 3H), 1.16 - 1.19 (m, 2H), 0.82 - 0.85 (m, 3H), 0.55 (br. s., 2H), 0.48 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 508.1 (M+H)⁺

Compuesto 481: ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.38 (br. s., 1H), 8.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 3H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 4.45 - 4.59 (m, 2.5H), 4.09 - 4.19 (m, 1H), 3.86 (s, 0.5H), 3.57 - 3.68 (m, 3.5H), 3.05 - 3.45 (m, 2.5H), 1.93 (br. s., 1H), 1.51 - 1.54 (m, 1H), 1.18 - 1.25 (m, 6H), 0.83 - 0.91 (m, 4H), 0.49 - 0.68 (m, 4H). LC-MS: m/z 508.3 (M+H)⁺

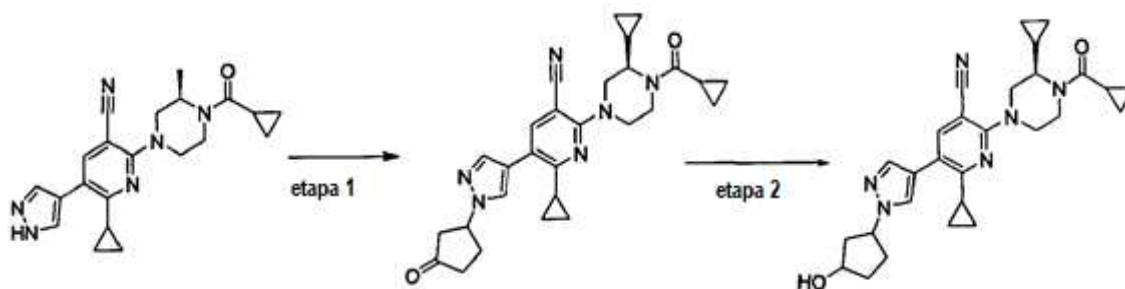
(R)-5-(benzo[d]oxazol-7-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 482; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.32 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.62 (m, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 3.21 (br. s., 2H), 1.85 - 1.93 (m, 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.31-1.45 (m, 3H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 2H), 0.89 - 0.99 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 428.5 (M+H)⁺

(R)-5-(benzo[d]oxazol-7-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 483; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 - 4.20 (m, 2H), 3.79 (br. s., 1H), 3.30 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 1H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 1.61 (br. s., 2H), 1.19 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 0.91 - 0.98 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.68 (br. s., 1H), 0.40 - 0.61 (m, 3H). LC-MS: m/z 454.5 (M+H)⁺

2-(4-(ciclopropanocarbonil)-6-fluoro-3-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 484; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.40 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 4.54-4.98 (m, 6H), 3.25 - 3.44 (m, 1H), 3.17 (br. s., 1H), 1.77 - 1.89 (m, 1H), 1.49 - 1.54 (m, 1H), 1.25 - 1.30 (m, 3H), 1.19 - 1.23 (m, 2H), 1.10 (br. s., 2H), 0.84 - 0.91 (m, 4H). LC-MS: m/z 470.2 (M+H)

(R)-5-(1-(cianometil)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 486): Para solución de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (60 mg, 0.149 mmol) en DMF se añadió K_2CO_3 (42 mg, 0.298 mmol) y 2-bromoacetoniitrilo (27 mg, 0.224 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. Luego, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 25 mg del producto. 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.32 - 4.52 (m, 2.5H), 3.65 - 3.89 (m, 1H), 4.01-4.22 (m, 1H), 3.55-4.92 (m, 1H), 2.89-3.33 (m, 2.5H), 2.10 - 2.23 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.31 - 1.47 (m, 1H), 1.14 - 1.22 (m, 2H), 0.92 - 1.09 (m, 4H), 0.75 - 0.86 (m, 2H), 0.39 - 0.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 442.2 (M+H)⁺

10 2-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 493)



Etapa 1: A una solución de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0.248 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió ciclo-pent-2-enona (51 mg, 0.621 mmol) y $ScCl_3$ (338 mg, 2.24 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 50 mg del producto. LC-MS: m/z 485.3 (M+H)⁺

Etapa 2: A una solución de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (40 mg, 0.0825 mmol) en MeOH se añadió $NaBH_4$, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 15 mg del producto. 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.56 - 7.70 (m, 3H), 4.85 (br. s., 1H), 4.25 - 4.70 (m, 4H), 4.00-4.25 (m, 1H), 3.50 - 3.90 (m, 1H), 2.95-3.41 (m, 3H), 2.12 - 2.41 (m, 6H), 1.90-2.03 (m, 1H), 1.37 - 1.54 (m, 1H), 1.23 - 1.37 (m, 1H), 1.17 - 1.28 (m, 2H), 0.94 - 1.09 (m, 4H), 0.76 - 0.85 (m, 2H), 0.39 - 0.64 (m, 4H). LC-MS: m/z 487.3 (M+H)⁺

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 502): A una solución de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (30 mg, 0.074 mmol) en DCM se añadió TEA (15 mg, 0.149 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (9.4 mg, 0.082 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con H_2O , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 15 mg del producto. 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.40-4.60 (m, 2.5H), 4.09-4.25 (m, 1H), 3.53 - 3.90 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.05-3.41 (m, 2.5H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 1.12 - 1.26 (m, 3H), 0.95 - 1.12 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 0.75 - 0.85 (m, 2H), 0.36 - 0.64 (m, 4H). LC-MS: m/z 481.2 (M+H)⁺

(R)-2-(4-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (Compuesto 501): A una solución de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (30 mg, 0.0745 mmol) en DMF se añadió K_2CO_3 (21 mg, 0.149 mmol) y 2-bromoacetamida (12 mg, 0.082 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, luego la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 concentrado para dar 25 mg del producto. 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (s, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 2H), 6.43 (br. s., 1H), 6.04 (br. s., 1H), 4.88 (s, 2H), 4.30-4.60 (m, 2.5H), 3.84-4.23 (m, 1H), 3.50-3.80 (m, 1H), 3.00-3.45 (m, 2.5H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.12 - 1.21 (m, 2H), 0.94 - 1.10 (m, 4H), 0.72 - 0.84 (m, 2H), 0.35 - 0.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 460.2 (M+H)⁺

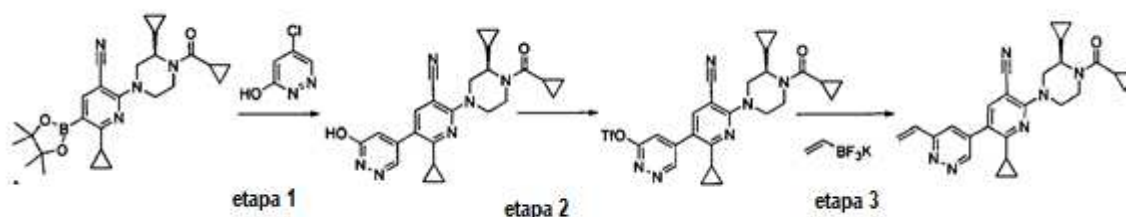
(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-(metiltio)metil)-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 510): A una solución de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0.124 mmol) en DMF se añadió NaH (10 mg, 0.248 mmol) y (clorometil)(metil)sulfano (24 mg, 0.248 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para dar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 15 mg del producto. 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.73 (s, 1H), 7.59 - 7.68 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.28 - 4.48 (m, 2.5H), 4.26-4.30 (m, 1H), 3.50-

- 3.80 (m, 1H), 2.99-3.40 (m, 2.5H), 2.22 - 2.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.30 - 1.48 (m, 1H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 0.94 - 1.10 (m, 4H), 0.75 - 0.85 (m, 2H), 0.39 - 0.64 (m, 4H). LC-MS: m/z 463.2 (M+H)⁺
- 5 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 490): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.41 (m, 3H), 3.97 - 4.18 (m, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.16 - 2.30 (m, 1H), 1.23 - 1.35 (m, 2H), 1.12 - 1.21 (m, 2H), 0.95 - 1.09 (m, 4H), 0.74 - 0.87 (m, 2H), 0.38 - 0.64 (m, 4H). LC-MS: m/z 446.2(M+H)⁺
- 10 (R)-5-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 487; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.07 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.29 (br. s., 2H), 3.13 (br. s., 1H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.29 - 1.40 (m, 2H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 0.94 - 1.12 (m, 4H), 0.77 - 0.86 (m, 2H), 0.68 (br. s., 1H), 0.40 - 0.61 (m, 3H); LC-MS: m/z 470.2 (M+H).
- 15 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 488; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.36 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.79 (m, 4H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 13.1, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (br. s., 2H), 3.98 (br. s., 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.22 - 3.36 (m, 1H), 3.07 - 3.22 (m, 1H), 1.50 - 1.57 (m, 2H), 1.12 - 1.21 (m, 2H), 0.81 - 0.89 (m, 2H), 0.65 - 0.78 (m, 1H), 0.53 - 0.62 (m, 1H), 0.47 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 490.6 (M+H)⁺
- 20 (R)-metil 4-(3-ciano-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)piridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato (Compuesto 489; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.37 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 4.37 - 4.47 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.59 (m, 2H), 3.29 (ddd, J = 12.9, 6.4, 3.8 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 12.5, 7.2, 3.5 Hz, 1H), 1.47 - 1.57 (m, 1H), 1.34 - 1.47 (m, 1H), 1.18 (dd, J = 7.3, 4.0 Hz, 2H), 0.85 - 0.93 (m, 2H), 0.60 - 0.72 (m, 1H), 0.48 - 0.60 (m, 2H), 0.36 - 0.48 (m, 1H). LC-MS: m/z 454.5 (M+H)⁺
- 25 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-[3,3'-bipiridin]-5,5'-dicarbonitrilo (Compuesto 494; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.92 (br. s., 2H), 7.99 - 8.07 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.17 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.73 (m., 1H), 1.19 - 1.31 (m, 4H), 0.94 - 1.12 (m, 4H), 0.76 - 0.88 (m, 2H), 0.36 - 0.60 (m, 4H). LC-MS: m/z 439.5 (M+H)⁺
- 30 (R)-5-(cinolin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 495; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 4.60 - 4.74 (m, 1.5H), 4.43 - 4.60 (m, 1.5H), 3.60 - 3.89 (m, 1H), 3.35 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 1H), 1.49 - 1.58 (m, 1H), 1.16 - 1.36 (m, 4H), 0.99 - 1.16 (m, 2H), 0.78 - 0.99 (m, 4H), 0.63 - 0.78 (m, 1H), 0.42 - 0.63 (m, 3H). LC-MS: m/z 465.6 (M+H)⁺
- 35 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 496). El procedimiento fue similar a la síntesis del Compuesto 390. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.67 - 8.84 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 - 7.03 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 17.4, 1.6 Hz, 1H), 5.76 - 5.88 (m, 1H), 4.68 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.88 (s, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.17 (br. s., 1H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 1.30 - 1.42 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 3H), 0.85 - 0.93 (m, 1H), 0.82 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.39 - 0.59 (m, 3H). LC-MS: m/z 441.2 (M+H)⁺
- 40 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-metilisoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 497; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.40 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 1H), 7.31 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 3.82 (br. s., 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.32 (br. s., 1H), 3.17 (br. s., 1H), 2.93 - 3.12 (m, 3H), 1.74 (br. s., 1H), 1.47 - 1.57 (m, 2H), 1.14 - 1.22 (m, 2H), 1.00 - 1.12 (m, 2H), 0.83 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 4H), 0.70 (br. s., 1H), 0.41 - 0.63 (m, 3H). LC-MS: m/z 478.3 (M+H)⁺
- 45 (R)-6'-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2'-ciclopropil-6-vinil-2,3'-bipiridin-5'-carbonitrilo (Compuesto 499; Procedimiento general 1, Etapa H). El procedimiento fue similar a la síntesis del Compuesto 390. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 6.82 - 6.96 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 17.6, 1.3 Hz, 1H), 5.49 - 5.59 (m, 1H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.19 (br. s., 0.5H), 4.06 (br. s., 0.5H), 3.78 (br. s., 0.5H), 3.60 (br. s., 0.5H), 3.28 (br. s., 2H), 3.11 (br. s., 1H), 2.29 - 2.39 (m, 1H), 1.67 - 1.79 (m, 1H), 1.32 - 1.45 (m, 1H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 0.96 - 1.12 (m, 4H), 0.74 - 0.87 (m, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.35 - 0.58 (m, 3H). LC-MS: m/z 440.6 (M+H)⁺
- 50 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)nicotinonitrilo (Compuesto 503; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.20 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 25.5, 17.4 Hz, 3H), 7.73 (s, 1H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.36 - 3.10 (m, 2H), 2.15 - 1.83 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 4H), 0.84 (m, 3H), 0.61 - 0.40 (m, 3H). LC-MS: m/z 454.1 (M+H)⁺
- 55 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2,3-dioxindolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 504; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.23 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.38 - 3.05 (m, 2H), 2.14 - 1.88 (m,

4H), 1.01 (dd, $J = 7.9, 3.4$ Hz, 3H), 0.90 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 5H), 0.86 - 0.77 (m, 3H), 0.57 - 0.40 (m, 3H). LC-MS: m/z 482.2 (M+H)⁺

5 5-(4-acriloilmorfolin-2-il)-2-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 600). Una mezcla de 2-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(morfolin-2-il)nicotinonitrilo (13 mg, 0.03 mmol), cloruro de acrililo (1 gota) y TEA (1 gota) en 10 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que la mezcla fue inactivada y manipulada, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (50% de PE/EA) para proporcionar 11 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 7.86 (s, 1H), 6.48 - 6.69 (m, 1H), 6.31 - 6.48 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.44-4.63 (m, 1.5H), 4.05 - 4.34 (m, 4H), 3.92 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.5H), 3.74 (d, $J = 9.8$ Hz, 1.5H), 3.35 - 3.52 (m, 1.5H), 3.04 - 3.29 (m, 3H), 2.62 (t, $J = 11.3$ Hz, 0.5H), 2.10 (br. s., 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 1.5H), 1.27 (br. s., 1.5H), 1.13 (br. s., 2H), 1.03 (br. s., 4H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 450.2 (M+H)⁺

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 613)



15 Etapa 1: Una mezcla de 8-4 (50 mg, 0.11 mmol), 5-cloropiridazin-3-ol (21 mg, 0.16 mmol), CsF (33 mg, 0.22 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (5 mg) en dioxano y agua se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 35 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 12.68 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 4.51-4.64 (m, 2.5H), 4.21 (br. s., 1H), 3.56 - 3.84 (m, 1H), 3.17-3.32 (m, 2.5H), 1.99 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 3H), 1.01-1.08 (m, 4H), 0.72 - 0.92 (m, 2H), 0.32-0.64 (m, 4H). LC-MS: m/z 431.1 (M+H)⁺

25 Etapa 2: Una solución de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(6-hidroxipiridazin-4-il)nicotinonitrilo, Tf₂O y TEA en DCM se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 150 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*, 400MHz) δ 9.42 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.58-4.75 (m, 2.5 H), 4.32 (br. s., 0.5 H), 4.00 (br. s., 0.5 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.25-3.39 (m, 2.5 H), 1.89 - 1.94 (m, 1 H), 1.72 (br. s., 1 H), 1.31 (br. s., 3 H), 1.00 - 1.18 (m, 4 H), 0.84 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H), 0.45 - 0.66 (m, 4 H).

30 Etapa 3: Una mezcla de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0.09 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (24 mg, 0.18 mmol), TEA (27 mg, 0.27 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (5 mg) en *i*-PrOH y agua se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 11 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 9.20 (br. s., 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.04 - 7.22 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 2.5H), 4.17 (br. s., 1H), 3.72 (br. s., 1H), 3.19-3.34 (m, 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.80 (br. s., 1H), 1.26 (br. s., 3H), 1.07 (br. s., 4H), 0.82 (br. s., 2H), 0.46-0.65 (m, 4H). LC-MS: m/z 441.2 (M+H)⁺

35 (R)-5-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)piridazin-3-il trifluorometanosulfonato (Compuesto 614): ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 9.41 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 4.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 1.5H), 4.25 - 4.40 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.5H), 3.76 (br. s., 2H), 3.57 (br. s., 0.5H), 3.36 - 3.48 (m, 4H), 3.30 (br. s., 0.5H), 3.11 - 3.24 (m, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 1.89 - 1.93 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1.5H), 1.22 - 1.32 (m, 3.5H), 1.08 - 1.22 (m, 2H). LC-MS: m/z 555.1 (M+H)⁺

40 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 615). El procedimiento es similar al Compuesto 613. ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 9.20 (br. s., 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.48 - 4.62 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1.5H), 4.31 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.5H), 3.67 - 3.80 (m, 2H), 3.51 - 3.63 (m, 0.5H), 3.30 - 3.45 (m, 4H), 3.13 - 3.28 (m, 1.5H), 2.65 - 2.82 (m, 1H), 2.51 - 2.65 (m, 1H), 1.92 - 1.96 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1.5H), 1.24-1.27 (m, 3.5H), 1.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 433.1 (M+H)⁺

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(6-hidroxipiridazin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 616). ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 12.68 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 4.51-

4.64 (m, 2.5H), 4.21 (br. s., 1H), 3.56 - 3.84 (m, 1H), 3.17-3.32 (m, 2.5H), 1.99 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 3H), 1.01-1.08 (m, 4H), 0.72 - 0.92 (m, 2H), 0.32-0.64 (m, 4H). LC-MS: m/z 431.1 (M+H)⁺

5 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 640). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.85 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 6.95 (br. s., 1H), 4.50-4.63(m, 2.5H), 4.21 (br. s., 1H), 3.84 (br. s., 3H), 3.69 (br. s., 1H), 3.17-3.30(m, 2.5H), 1.99 (br. s., 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.22 (br. s., 3H), 1.07 (br. s., 4H), 0.81 (br. s., 2H), 0.51 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 445.2 (M+H)⁺

10 (R)-5-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)piridazin-3-carbonitrilo (Compuesto 641). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.59-4.72(m, 2.5H), 4.09-4.26 (m, 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.23-3.39(m, 2.5H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 1.65 (br. s., 1H), 1.26 - 1.34 (m, 3H), 0.96 - 1.20 (m, 4H), 0.76 - 0.91 (m, 2H), 0.38 - 0.75 (m, 4H). LC-MS: m/z 440.2 (M+H)⁺

15 (R)-2-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 516; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 3H), 7.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.57 - 4.53 (d, 0.5H), 4.18 - 4.39 (m, 2.5H), 3.6 - 3.77 (m, 1H), 3.34 (br. s., 1H), 3.05 - 3.25 (m, 1.5H), 1.91 (br. s., 3H), 1.33 - 1.54 (m, 4H), 1.14 - 1.17 (m, 2H), 0.82 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 412.2 (M+H)⁺

20 6-ciclopropil-2-((R)-4-((1S,2R)-2-etoxiciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 517; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.76 (m, 3H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87 - 5.02 (m, 0.5H), 4.61 - 4.64 (m, 0.5H), 4.12 - 4.43 (m, 2.5), 3.05 - 3.70 (m, 5.5H), 2.0 (s, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 1H), 1.40 - 1.62 (m, 3H), 1.27 - 1.35 (m, 2H), 1.16 - 1.21 (m, 4H), 0.92 - 0.99 (m, 1H), 0.81 - 0.84 (m, 2H). LC-MS: m/z 482.2 (M+H)⁺

25 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-((1S,2S)-2-etoxiciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 518; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.37 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.46 (q, 1H), 4.73 (m, 0.5H), 4.43 - 4.62 (m, 2.5H), 4.13 - 4.26 (m, 2H), 3.68 - 3.87 (m, 1.5H), 3.50 - 3.60 (m, 3.5H), 3.19 - 3.30 (s, 2H), 1.97 - 2.19 (m, 2H), 1.50 - 1.54 (m, 1H), 1.16 - 1.23 (m, 6H), 0.82 - 0.91 (m, 5H), 0.64 - 0.68 (m, 2H), 0.43 - 0.51 (m, 2H). LC-MS: m/z 508.2 (M+H)⁺

30 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(4-oxobutanoil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 519; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.91 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.66 - 7.70 (m, 2H), 7.47 (q, 1H), 4.55 - 4.58 (d, 1H), 4.44 - 4.47 (d, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 1H), 3.07 - 3.40 (m, 2.5H), 2.69 - 2.91 (m, 3.5H), 2.05 (m, 2H), 14.53 (m, 1H), 0.83 - 0.92 (m, 6H), 0.44 - 0.71 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 480.2 (M+H)⁺

35 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-((1S,2R)-2-etoxiciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 526; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.74 (t, 1H), 7.64 - 7.67 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 5.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.13 - 4.27 (m, 1.5H), 3.80 (br. s., 0.5H), 3.52 - 3.59 (m, 3H), 3.22 (br. s., 2H), 1.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.47 - 1.57 (m, 2H), 1.17 - 1.20 (m, 6H), 0.82 - 0.99 (m, 5H), 0.45 - 0.65 (m, 4H). LC-MS: m/z 508.3 (M+H)⁺

40 6-ciclopropil-2-((R)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 505; Procedimiento general 4, Etapa R y S): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.39 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 4.18 - 4.89 (m, 4H), 3.25 - 3.80 (m, 5H), 2.01 - 2.08 (m, 1H), 1.46 - 1.57 (m, 2H), 1.24 - 1.39 (m, 4H), 1.10 - 1.20 (m, 2H), 0.79 - 0.91 (m, 3H). LC-MS: m/z 468.2 (M+H)⁺

45 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(quinoxalin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 531; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 2.5H), 3.05 - 3.45 (m, 2.5H), 1.74 (br. s., 1H), 1.56 - 1.65 (m, 1H), 0.97 - 1.26 (m, 6H), 0.42 - 0.87 (m, 8H). LC-MS: m/z 465.2 (M+H)⁺

50 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(quinoxalin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 532; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.89 - 8.92 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.81 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.14 (br. s., 0.5H), 3.75 - 3.89 (m, 1.5H), 3.07 - 3.37 (m, 5H), 1.62 (m, 1H), 1.19 (br. s., 2H), 0.48 - 0.84 (m, 6H). LC-MS: m/z 507.3 (M+H)⁺

55 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinoxalin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 579; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 1H), 7.01 - 7.12 (m, 1H), 6.50 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.57 (br. s., 0.5H), 4.19 - 4.40 (m, 2.5H), 3.68 - 3.78 (m, 2.5H), 3.58 (br. s., 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.02 -

3.31 (m, 2.5H), 2.58-2.75 (m, 2H), 1.86 (br. s., 1H), 1.62 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.16 (br. s., 2H), 0.81 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 485.2 (M+H)⁺

5 (R,E)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-(2-(2-vinilquinoxalin-5-il)vinil)quinoxalin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 604). Se obtuvo como el subproducto del Compuesto 579. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.17 - 8.20 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.87 (m, 5H), 7.04 - 7.11 (q, 1H), 6.53 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.26 - 4.37 (m, 2.5H), 3.75 - 3.84 (m, 2.5H), 3.59 (t, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.06 - 3.32 (m, 2.5H), 2.59 - 2.81 (m, 2H), 1.61 - 1.73 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.25 - 1.29 (m, 2H), 0.83 - 0.86 (m, 2H). LC-MS: m/z 637.3 (M+H)⁺

10 (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metboxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinoxalin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 605; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.77 (m, 2H), 6.97 - 7.13 (q, 1H), 6.50 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.73 (m, 1.5H), 4.39 - 4.48 (m, 1.5H), 3.87 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.74 (m, 2H), 3.42 - 3.60 (m, 1H), 3.39 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.93 - 3.17 (m, 2.5H), 2.53 - 2.83 (m, 2H), 2.16 - 2.33 (m, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.07 - 1.10 (m, 4H), 0.82 - 0.93 (m, 6H). LC-MS: m/z 511.2 (M+H)⁺

15 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinoxalin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 618; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 2H), 7.02 - 7.07 (m, 1H), 6.50 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.57 (br. s., 0.5H), 4.19 - 4.33 (m, 3H), 3.93 (s, 2.5H), 3.58 (br. s., 0.5H), 3.01 - 3.48 (m, 4H), 2.48 - 2.75 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.16 (br. s., 2H), 0.82 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 469.2 (M+H)⁺

25 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinoxalin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 644; Procedimiento general 1, Etapa I): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.72 (m, 2H), 7.01 - 7.12 (q, 1H), 6.50 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.12 (br. s., 0.5H), 3.89 (br. s., 0.5H), 3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.01 - 3.31 (m, 3H), 2.59 - 2.83 (m, 2H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 0.97-1.32 (m, 4H), 0.46 - 0.89 (m, 7H). LC-MS: m/z 509.1 (M+H)⁺

30 (R)-2'-bromo-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 508; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.38 (m, 1H), 3.76 (br. s., 2H), 3.31 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 1H), 1.93 - 2.08 (m, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.33 (br. s., 1H), 1.17 - 1.26 (m, 2H), 0.95 - 1.12 (m, 4H), 0.76 - 0.91 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.35 - 0.60 (m, 3H). LC-MS: m/z 493.4 (M+H)⁺

35 (R)-2'-cloro-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-3'-fluoro-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 509; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.75 (s, 1H), 7.11 - 7.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.31 (br. s., 1H), 3.16 (br. s., 1H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.13 - 1.25 (m, 2H), 0.94 - 1.13 (m, 4H), 0.75 - 0.87 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.35 - 0.60 (m, 3H). LC-MS: m/z 466.9 (M+H)⁺

40 (R)-5-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)isoquinolina-1-carbonitrilo (Compuesto 511): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.97 (m, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.2, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 11.1, 5.8, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.42-4.43(m, 2H), 3.10 - 3.40 (m, 3H), 1.75 (br. s., 1H), 1.38 - 1.47 (m, 2H), 0.95 - 1.12 (m, 2H), 0.75 - 0.93 (m, 6H), 0.70 (br. s., 1H), 0.38 - 0.61 (m, 3H). LC-MS: m/z 489.2 (M+H)⁺

45 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 547; Procedimiento general 2, Etapa M): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 10.95 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.72 (m, 3H), 7.17 (br. s., 1H), 6.31 (dd, J = 12.9, 7.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.61 (m, 2H), 4.15 (br. s., 0.5H), 3.69 - 3.95 (m, 1.5H), 3.03-3.41 (m, 5H), 1.53 - 1.77 (m, 3H), 1.16 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 2H), 0.81 - 0.98 (m, 2H), 0.47 - 0.64 (m, 3H). LC-MS: m/z 522.2 (M+H)⁺

50 (R)-5-(3-cloroisoquinolin-5-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 555; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.17 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.42-4.43(m, 2H), 3.10 - 3.40 (m, 3H), 1.69 (br. s., 1H), 1.39 - 1.57 (m, 2H), 1.15 - 1.23 (m, 2H), 1.08 (br. s., 2H), 0.79 - 0.93 (m, 4H), 0.70 (br. s., 1H), 0.38 - 0.63 (m, 3H). LC-MS: m/z 498.2 (M+H)⁺

55 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 566; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.52 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.76 (m, 3H), 7.12 - 7.24 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 12.7, 7.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.52-4.35(m, 2H), 3.05 - 3.45 (m, 3H), 1.63 (td, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 1.27 - 1.45 (m, 2H), 0.96 - 1.23 (m, 4H), 0.77 - 0.96 (m, 4H), 0.70 (br. s., 1H), 0.36 - 0.62 (m, 3H). LC-MS: m/z 480.2 (M+H)⁺

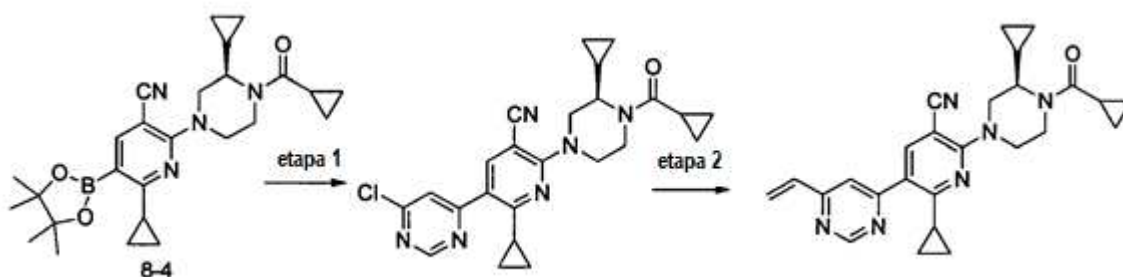
(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(3-vinilisoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 565; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.29 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz,

1H), 7.55 - 7.77 (m, 3H), 7.31 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 17.3, 10.6, 6.8 Hz, 1H), 6.38 (ddd, J = 17.2, 5.6, 1.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.59 (m, 1H), 4.59 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.55-4.35(m, 2H), 3.05 - 3.45 (m, 3H), 1.68 - 1.80 (m, 1H), 1.42 - 1.61 (m, 2H), 1.22 - 1.34 (m, 2H), 1.00 - 1.14 (m, 2H), 0.76 - 0.92 (m, 4H), 0.71 (br. s., 1H), 0.39 - 0.63 (m, 3H). LC-MS: m/z 490.2 (M+H)⁺

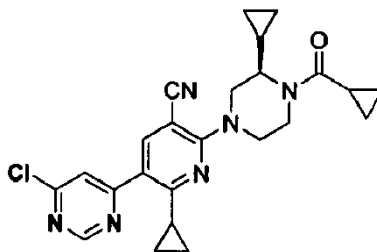
5 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(3-metilisoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 588; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 3H), 7.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.43 (m, 2.5H), 3.86 - 4.02 (m, 2H), 3.68 - 3.83 (m, 0.5H), 3.51 - 3.68 (m, 0.5H), 3.26 - 3.42 (m, 1H), 2.97 - 3.24 (m, 1.5H), 2.49 - 2.78 (m, 5H), 1.49 - 1.58 (m, 1H), 1.41 - 1.49 (m, 1.5H), 1.30 - 1.40 (m, 1.5H), 1.06 - 1.20 (m, 2H), 0.72 - 0.91 (m, 2H). LC-MS: m/z 456.2 (M+H)⁺

15 (R)-5-(5-cloro-2-vinilpirimidin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 533; Procedimiento general 1, Etapa H): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.69 - 8.87 (m, 1H), 7.70 - 7.91 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.59 - 6.78 (m, 1H), 5.71 - 5.98 (m, 1H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.09-4.42 (m, 5H), 1.76 - 1.85 (m, 1H), 1.39 - 1.46 (m, 1H), 1.21 - 1.25 (m, 2H), 0.99 - 1.10 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 0.78 - 0.85 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.41 - 0.60 (m, 3H). LC-MS: m/z 475.2 (M+H)⁺

Compuesto 541



Etapa 1: (R)-5-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo



20 A una solución de 4,6-dicloropirimidina (50 mg, 0.32 mmol) en una mezcla de dimetoxietano (3 mL) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (0.6 mL) se añadieron 8-4 (100 mg, 0.22 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0.1 eq) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó durante 2 horas a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la capa orgánica separada se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó a su vez con una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación, el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5%-20% en éter de petróleo para dar 4-cloro-6-fenilpirimidina (75 mg), 69% de rendimiento. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.67 - 8.84 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.88 (s, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.17 (br. s., 1H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 1.30 - 1.42 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 3H), 0.85 - 0.93 (m, 1H), 0.82 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.39 - 0.59 (m, 3H). LC-MS: m/z 449.2 (M+H)⁺

30 (m, 3H). LC-MS: m/z 449.2 (M+H)⁺

Etapa 2: (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(6-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 541)

35 Una mezcla de (R)-5-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (60 mg, 0.06 mmol) (60 mg, 0.13 mmol) anterior, viniltrifluoroborato de potasio- (25 mg, 0.2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0.1 eq) y CsF (40 mg, 0.26 mmol) se suspendió en 5 mL de dioxano y 1 mL de agua, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. 75% de rendimiento. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.16 - 9.30 (m, 1H), 7.93 - 8.07 (m, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 17.3, 1.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.83 (m, 1H),

4.68 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.39-3.11 (br. s., 5H), 2.34 - 2.43 (m, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 0.99 - 1.11 (m, 4H), 0.89 - 0.94 (m, 1H), 0.82 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 2H), 0.64 (br. s., 1H), 0.41 - 0.58 (m, 3H). LC-MS: m/z 441.2 (M+H)⁺

5 (S)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(6-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 578): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 17.3, 1.0 Hz, 1H), 5.73 - 5.84 (m, 1H), 4.68 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (br. s., 1H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.58 (m, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.17 (br. s., 1H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 1.29 - 1.35 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 4H), 0.89 - 0.92 (m, 1H), 0.82 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 2H), 0.64 (br. s., 1H), 0.43 - 0.58 (m, 3H). LC-MS: m/z 441.2 (M+H)⁺

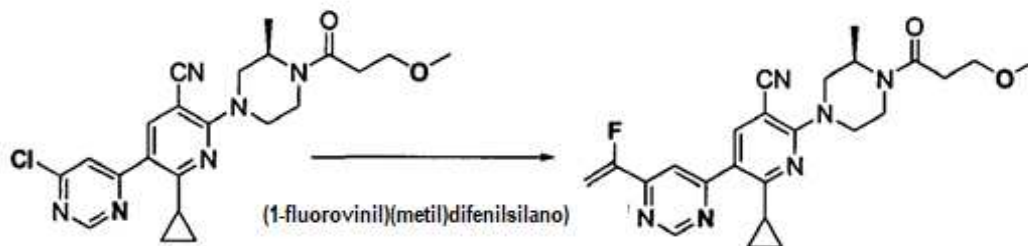
10 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(6-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 621): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 - 8.04 (m, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 1H), 6.68 - 6.93 (m, 1H), 6.42 - 6.62 (m, 1H), 5.64 - 5.88 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.29 - 4.57 (m, 3H), 4.17 (br. s., 1H), 3.93 (br. s., 2H), 3.74 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.47 - 3.63 (m, 1H), 3.29 - 3.41 (m, 1H), 3.05 - 3.25 (m, 2H), 2.51 - 2.72 (m, 2H), 2.33 - 2.42 (m, 1H), 1.32 - 1.44 (m, 2H), 1.22 - 1.28 (m, 3H), 1.02 - 1.11 (m, 2H). LC-MS: m/z 419.2 (M+H)⁺

15 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 638): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.24 (s, 1H), 7.95 - 8.11 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 6.74 - 6.87 (m, 1H), 6.48 - 6.65 (m, 1H), 5.74 - 5.89 (m, 1H), 4.67 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.10 (br. s., 0.5H), 3.83 - 3.93 (m, 0.5H), 3.61 - 3.81 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.21 - 3.35 (m, 2H), 3.08 - 3.21 (m, 1H), 2.72 (br. s., 1H), 2.65 (br. s., 1H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 1.21 - 1.36 (m, 3H), 1.03 - 1.13 (m, 2H), 0.60 (br. s., 2H), 0.45 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 459.2 (M+H)⁺

20 (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 639): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.09 - 9.32 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.76 (m, 1H), 4.50 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.79 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.39 - 3.55 (m, 1H), 3.02 - 3.24 (m, 2H), 2.85 - 3.02 (m, 1H), 2.52 - 2.82 (m, 2H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 1.92 - 2.05 (m, 1H), 1.23 - 1.31 (m, 2H), 1.00 - 1.10 (m, 5H), 0.83 - 0.92 (m, 3H). LC-MS: m/z 461.3 (M+H)⁺

25 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(6-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 597): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.44 - 6.69 (m, 1H), 5.64 - 5.92 (m, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 9.5 Hz, 0.5H), 4.28 - 4.46 (m, 2H), 3.65 - 3.95 (m, 3H), 3.44 - 3.65 (m, 1H), 3.27 - 3.44 (m, 4H), 3.00 - 3.27 (m, 2H), 2.51 - 2.81 (m, 2H), 2.25 - 2.47 (m, 1H), 1.14 - 1.44 (m, 5H), 0.93 - 1.14 (m, 2H). LC-MS: m/z 433.2 (M+H)⁺

30 (R)-6-ciclopropil-5-(6-(1-fluorovinil)pirimidin-4-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (Compuesto 602)

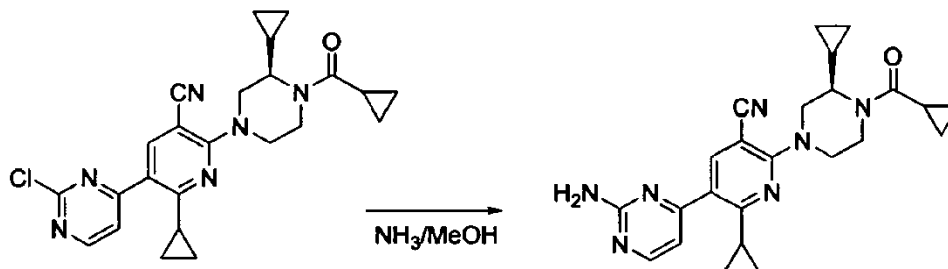


35 A una solución de (R)-5-(6-cloropirimidin-4-il)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (80 mg 0.21 mmol) se añadió (1-fluorovinil)(metil)difenilsilano (7.6 mg, 0.41 mmol), CuI (10 mg, 10%) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg) en 5 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para proporcionar 20 mg de producto puro, 30% de rendimiento. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.8, 3.0 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.49 (m, 1H), 3.71 - 3.78 (m, 1H), 3.49 - 3.63 (m, 1H), 3.31 - 3.44 (m, 4H), 3.16 - 3.28 (m, 1H), 3.13 (br. s., 1H), 2.51 - 2.81 (m, 2H), 2.30 - 2.44 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.25 (dd, J = 4.3, 2.8 Hz, 3H), 1.04 - 1.13 (m, 2H). LC-MS: m/z 451.2 (M+H)⁺

45 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-2'-(prop-1-en-2-il)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo (Compuesto 544). Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Compuesto 602, excepto que se usa trimetil (prop-1-en-2-il) silano en lugar de (1-fluorovinil)(metil) difenilsilano. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.56 - 3.74 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.14 (br. s.,

1H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 2.10 (m, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.17 - 1.27 (m, 2H), 0.97 - 1.09 (m, 4H), 0.86 - 0.95 (m, 1H), 0.76 - 0.84 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.40 - 0.59 (m, 3H). LC-MS: m/z 453.2 (M+H)⁺

(R)-5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 507)



5

A una solución de NH₃/MeOH (10 mL, 7M) se añadió (R)-5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (40 mg, 0.09 mmol), la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar 21 mg de producto puro, rendimiento del 51%. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.25 (br. s., 2H), 4.64 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.69 (br. s., 1H), 3.32 (br. s., 1H), 3.26 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 2H), 2.32 - 2.45 (m, 1H), 2.03 - 2.08 (m, 1H), 1.02 - 1.10 (m, 4H), 0.77 - 0.89 (m, 4H), 0.63 (br. s., 2H), 0.43 - 0.58 (m, 3H). LC-MS: m/z 430.2 (M+H)⁺

10

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 506). Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Compuesto 507 excepto por el uso de dimetilamina en lugar de NH₃.EtOH. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 - 8.06 (m, 1H), 6.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.09 - 4.26 (m, 1H), 3.30 - 3.58 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.16 - 3.24 (m, 1H), 3.11 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.56 (m, 1H), 1.35 (br. s., 1H), 1.19 - 1.24 (m, 3H), 0.98 - 1.08 (m, 4H), 0.86 - 0.92 (m, 1H), 0.76 - 0.84 (m, 2H), 0.64 (br. s., 1H), 0.40 - 0.58 (m, 3H). LC-MS: m/z 458.3 (M+H)⁺

15

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 534): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.00 - 4.17 (m, 1H), 3.68 - 3.87 (m, 1H), 3.17 - 3.38 (m, 3H), 3.12 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.33 - 2.45 (m, 1H), 1.35 (br. s., 1H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 0.98 - 1.10 (m, 2H), 0.64 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.38 - 0.54 (m, 2H). LC-MS: m/z 472.2 (M+H)⁺

20

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-(2-hidroxietilamino)pirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 512): Sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Compuesto 507 excepto por el uso de 2-(metilamino)etanol en lugar de NH₃.EtOH. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.83 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 4.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.96 - 4.33 (m, 1H), 3.82 - 3.92 (m, 2H), 3.63 - 3.72 (m, 2H), 3.29 (br. s., 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.34 - 2.44 (m, 1H), 1.20 - 1.35 (m, 4H), 1.04 (dd, J = 7.7, 3.4 Hz, 4H), 0.77 - 0.90 (m, 3H), 0.64 (br. s., 1H), 0.49 - 0.55 (m, 1H), 0.44 (dt, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H). LC-MS: m/z 474.2 (M+H)⁺

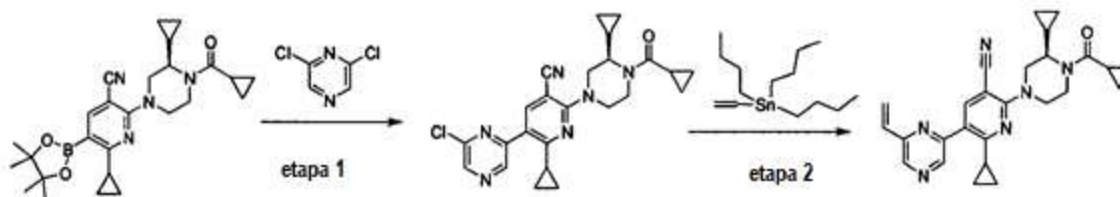
25

30

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 521): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 - 4.20 (m, 1H), 3.68 - 3.96 (m, 1H), 3.28 - 3.42 (m, 2H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.42 - 2.54 (m, 1H), 1.39 - 1.56 (m, 1H), 1.14 - 1.25 (m, 2H), 0.98 - 1.08 (m, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.56 (br. s., 1H), 0.43 - 0.53 (m, 2H). LC-MS: m/z 500.2 (M+H)⁺

35

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(6-vinilpirazin-2-il)nicotinonitrilo (Compuesto 515)



Etapa 1: A un matraz se añadió (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (70 mg, 0,151 mmol), 2,6-dicloropirazina (30 mg, 0.197 mmol),

40

Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol), K₂CO₃ (63 mg, 0.453 mmol) y 1.5 mL de DMF. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por TLC preparativa (20% de EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 25 mg de (R)-5-(6-cloropirazin-2-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo.

Etapa 2: A un matraz se añadieron (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(6-vinilpirazin-2-il)nicotinonitrilo (18 mg, 0.04 mmol), tributil(vinil)estannano (17 mg, 0.052 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (14 mg, 0.052 mmol) y 1.5 mL de DMF. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de lavar con solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por TLC preparativa (20% de EtOAc/éter de petróleo) produjo 10 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.8, 1.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99 - 4.29 (m, 1H), 3.52 - 3.91 (m, 1H), 3.32 (br. s., 1H), 3.16 (br. s., 1H), 2.22 - 2.35 (m, 1H), 1.23 - 1.38 (m, 5H), 0.97 - 1.14 (m, 4H), 0.81 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.48 - 0.55 (m, 1H), 0.45 (dt, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H). LC-MS: m/z 441.2 (M+H)⁺

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 530; Procedimiento general 5, Etapa W): ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.68 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.17 - 6.35 (m, 1H), 5.53 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 4.16 (m, 0.5H), 3.86 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.18 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.94 - 3.14 (m, 1H), 2.56 - 2.73 (m, 2H), 1.90 - 2.10 (m, 1H), 1.22 - 1.34 (m, 1H), 1.14 - 1.32 (m, 2H), 0.83 - 1.06 (m, 2H), 0.58 (br. s., 1H), 0.52 (br. s., 1H), 0.28 - 0.48 (m, 2H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H)⁺

(R)-6-(4-acetil-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 562; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.65 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.08 (br. s., 0.5H), 3.77 (br. s., 1H), 3.21 (br. s., 2H), 3.11 (br. s., 1H), 2.17 (br. s., 2H), 2.11 (br. s., 1H), 2.03 (br. s., 1H), 1.28 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.24-1.50 (br. s., 3H), 0.60 (br. s., 2H), 0.45 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 414.3 (M+H)⁺

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 561; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.56 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 3.65 - 3.78 (m, 1H), 3.17 - 3.91 (m, 1.5H), 3.04 - 3.14 (m, 1H), 2.43 - 2.57 (m, 2H), 2.02 - 2.07 (m, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.25 - 1.30 (m, 2H), 1.21 (br. s., 2H), 1.02 (dd, J = 7.5, 3.3 Hz, 2H), 0.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.42 - 0.53 (m, 2H). LC-MS: m/z 472.3 (M+H)⁺

(R)-2-ciclopropil-6-(4-(2-etoxiacetil)-3-metilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 573; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.21 - 6.35 (m, 1H), 5.57 (dd, J = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 0.5H), 4.35 (br. s., 2H), 4.27 (br. s., 1H), 4.20 (br. s., 2H), 3.89 (br. s., 0.5H), 3.53 - 3.65 (m, 2.5H), 3.24 - 3.35 (m, 1H), 3.17 (br. s., 1.5H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.29 - 1.41 (m, 3H), 1.23 - 1.28 (m, 3H), 1.15 - 1.23 (m, 2H), 0.95 - 1.07 (m, 2H). LC-MS: m/z 432.2 (M+H)⁺

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 590; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.75 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.19 - 6.37 (m, 1H), 5.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.17 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.19 - 3.25 (m, 1H), 3.04 - 3.11 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 1.89 - 2.07 (m, 2H), 1.17 - 1.27 (m, 4H), 0.95 - 1.02 (m, 2H), 0.41 - 0.54 (m, 3H). LC-MS: m/z 444.2 (M+H)⁺

2-ciclopropil-6-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 572; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.69 (m, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.26 - 4.40 (m, 2H), 4.12 - 4.23 (m, 1H), 3.93 (br. s., 2H), 3.74 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.34 (m, 1H), 3.06 - 3.18 (m, 1H), 2.50 - 2.63 (m, 1H), 2.17 - 2.25 (m, 1H), 2.02 - 2.07 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.29 - 1.33 (m, 2H), 1.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.19 - 1.22 (m, 1.5H), 1.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1.5H). LC-MS: m/z 418.2 (M+H)⁺

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 546; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.25 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.26 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.27 (br. s., 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.19 - 3.38 (m, 1H), 3.09 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 1.35 - 1.50 (m,

- 1H), 1.13 - 1.35 (m, 2H), 0.90 - 1.08 (m, 2H), 0.59 - 0.76 (m, 1H), 0.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 0.42 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 466.2 (M+H)⁺
- 5 2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-((S)-3-hidroxiobutanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 595; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.79 (m, 2H), 4.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.33 (m, 2H), 3.96 - 4.17 (m, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.02 - 3.31 (m, 2H), 2.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.32 (br. s., 3H), 0.82 - 1.12 (m, 3H), 0.72 (br. s., 1H), 0.63 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.22 - 0.51 (m, 2H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H)⁺
- 10 (R)-2-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 631; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ ¹H RMN (CLOROFORMO-d) v 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.79 (m, 2H), 4.28 - 4.50 (m, 2H), 3.85 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.79 (m, 2H), 3.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.30 - 3.49 (m, 3H), 2.99 - 3.27 (m, 2H), 2.83 - 2.98 (m, 1H), 2.49 - 2.79 (m, 1H), 2.17 (dt, J = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 1.08 - 1.30 (m, 3H), 0.78 - 1.08 (m, 7H). LC-MS: m/z 460.1 (M+H)⁺
- 15 (R)-2-ciclopropil-6-(4-(2-hidroxiacetil)-3-metilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 632; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 - 7.50 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.4, 0.9 Hz, 1H), 5.42 - 5.72 (m, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.20 - 4.40 (m, 3H), 4.00 - 4.20 (m, 1H), 3.36 - 3.65 (m, 2H), 3.20 - 3.36 (m, 2H), 2.97 - 3.20 (m, 1H), 2.70 - 2.96 (m, 4H), 1.86 - 2.06 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.09 - 1.36 (m, 4H), 0.79 - 1.09 (m, 2H). LC-MS: m/z 404.0 (M+H)⁺
- 20
- 2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-((R)-3-hidroxiobutanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 585; Procedimiento general 5, Etapa W). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.79 (m, 2H), 4.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.33 (m, 2H), 3.96 - 4.17 (m, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.02 - 3.31 (m, 2H), 2.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.32 (br. s., 3H), 0.82 - 1.12 (m, 3H), 0.72 (br. s., 1H), 0.63 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.22 - 0.51 (m, 2H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H)⁺
- 25
- (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 539; Procedimiento general 2, Etapa M). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 10.76 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 7.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.3 Hz, 0.5H), 3.66 - 3.95 (m, 1.5H), 3.15 - 3.44 (m, 4.5H), 2.40 (br. s., 1H), 2.05 - 2.15 (m, 1H), 1.39 - 1.48 (m, 1H), 1.17 - 1.25 (m, 2H), 0.94 - 1.04 (m, 2H), 0.44 - 0.81 (m, 4H). LC-MS: m/z 495.3 (M+H)⁺
- 30
- 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-((1S,2S)-2-etoxiciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)nicotinonitrilo (Compuesto 548; Procedimiento general 3, Etapa R y S). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 4.39 - 4.50 (m, 2.5H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 3.82 (br. s., 0.5H), 3.50 - 3.72 (m, 4H), 2.97 - 3.29 (m, 3H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 1.14 - 1.27 (m, 7H), 0.93 - 1.00 (m, 2H), 0.38 - 0.72 (m, 4H). LC-MS: m/z 475.3 (M+H)⁺
- 35
- (R)-5-(2-cloroquinolin-5-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 549). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.09 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=11.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.82 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 1 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.78 (dq, J=13.5, 6.8 Hz, 0.5 H), 4.57 (d, J=11.8 Hz, 1.5 H), 4.45 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 3.92 - 4.07 (m, 0.5 H), 3.57 - 3.76 (m, 0.5 H), 3.40 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 3.18 - 3.35 (m, 2 H), 1.65 - 1.82 (m, 1 H), 1.20 - 1.31 (m, 4 H), 1.07 - 1.20 (m, 2 H), 0.64 - 0.91 (m, 4 H), 0.38 - 0.60 (m, 4 H). LC-MS: m/z 498.2 (M+H)⁺
- 40
- (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)nicotinonitrilo (Compuesto 550). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 4.55 (br. s., 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.25 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 3.40 (br. s., 1H), 3.31 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 1H), 1.95 - 2.10 (m, 1H), 1.77 (br. s., 2H), 1.64 (br. s., 2H), 1.39 - 1.53 (m, 2H), 1.34 (br. s., 2H), 0.90 - 1.12 (m, 5H), 0.69 - 0.90 (m, 2H). LC-MS: m/z 405.2 (M+H)⁺
- 45
- 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-((1R,2S)-2-etoxiciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)nicotinonitrilo (Compuesto 564). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.69 - 4.72 (m, 0.5H), 4.31 - 4.58 (m, 2H), 4.20 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.16 - 3.82 (m, 7.5H), 1.98 - 2.09 (m, 1H), 1.77 - 1.90 (m, 1H), 1.08 - 1.32 (m, 7H), 0.86 - 1.08 (m, 2H), 0.31 - 0.62 (m, 4H). LC-MS: m/z 475.3 (M+H)⁺
- 50
- (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 556; Procedimiento general 2, Etapa M). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.36 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 - 5.55 (m, 3H), 4.15 - 4.58 (m, 4H), 1.56 - 1.68 (m, 1H), 1.42 - 1.56 (m, 1H), 1.12 - 1.21 (m, 2H), 0.97 - 1.09 (m, 4H), 0.75 - 0.96 (m, 6H). LC-MS: m/z 438.3 (M+H)⁺
- 55

- 5 (R)-5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 575; Procedimiento general 1, Etapa I). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.49 (s, 1H), 6.47 - 6.77 (m, 1H), 6.22 - 6.44 (m, 1H), 5.88 (br. s., 1H), 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.01 - 4.86 (m, 11H), 2.40 (br. s., 2H), 1.95 - 2.16 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.29 - 1.38 (m, 3H), 1.08 - 1.19 (m, 2H), 0.92 - 1.08 (m, 4H), 0.71 - 0.86 (m, 2H). LC-MS: m/z 448.0 (M+H)⁺
- 10 5-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-((R)-4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo (Compuesto 576; Procedimiento general 1, Etapa I). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.51 - 7.57 (m, 1H), 6.53 - 6.73 (m, 1H), 6.25 - 6.41 (m, 1H), 5.65 - 5.80 (m, 1H), 4.02 - 5.02 (m, 6H), 2.94 - 4.00 (m, 5H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.92 - 2.13 (m, 1H), 1.57 - 1.80 (m, 6H), 0.96 - 1.22 (m, 6H), 0.69 - 0.88 (m, 2H). LC-MS: m/z 448.2 (M+H)⁺
- 15 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-3,3'-bipiridin-5,6'-dicarbonitrilo (Compuesto 583; Procedimiento general 1, Etapa H). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.09 - 4.85 (m, 4H), 3.22 - 3.64 (m, 3H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.19 - 1.27 (m, 2H), 0.96 - 1.12 (m, 4H), 0.73 - 0.92 (m, 2H). LC-MS: m/z 413.2 (M+H)⁺
- 20 (R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-5,6'-dicarbonitrilo (Compuesto 584; Procedimiento general 1, Etapa I). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 9.8 Hz, 0.5H), 4.19 - 4.44 (m, 2.5H), 3.65 - 3.78 (m, 2.5H), 3.54 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.28 - 3.43 (m, 4H), 3.03 - 3.27 (m, 1.5H), 2.50 - 2.80 (m, 2H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.23 - 1.28 (m, 1.5H), 1.17 - 1.23 (m, 2H), 0.94 - 1.06 (m, 2H); LC-MS: m/z 431.2 (M+H)
- 25 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-2'-ethynil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 593; Procedimiento general 1, Etapa H). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.90 (m, 4H), 3.13 - 3.75 (m, 4H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.28 - 1.39 (m, 3H), 1.21 (dt, J = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 0.95 - 1.09 (m, 4H), 0.76 - 0.88 (m, 2H). LC-MS: m/z 413.9 (M+H)⁺
- 30 (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-propiloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)nicotinonitrilo (Compuesto 594; Procedimiento general 1, Etapa H). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.01 - 4.85 (m, 7), 3.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.03 - 3.80 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.06 - 2.12 (m, 1H), 1.31 - 1.37 (m, 3H), 0.97 - 1.17 (m, 6H), 0.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 444.1 (M+H)⁺
- 35 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-3'-fluoro-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 520; Procedimiento general 1, Etapa I). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.19 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 17.4, 11.0, 1.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.9, 1.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.22 (br. s., 0.5H), 4.05 (br. s., 0.5H), 3.76 (dt, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 3.47 - 3.70 (m, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.14 (br. s., 1H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 1.57 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.14 - 1.24 (m, 2H), 0.88 - 1.11 (m, 4H), 0.73 - 0.86 (m, 2H), 0.59 - 0.73 (m, 1H), 0.36 - 0.59 (m, 3H). LC-MS: m/z 458.5 (M+H)⁺
- 40 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-((1S,2S)-2-etoxiciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo (Compuesto 514; Procedimiento general 2, Etapa M). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.35 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.59 (m, 2.5H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 3.86 (br. s., 0.5H), 3.53 - 3.74 (m, 3H), 3.21 - 3.32 (m, 2H), 1.87 - 2.06 (m, 2H), 1.49 - 1.58 (m, 1H), 1.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.14 - 1.28 (m, 7H), 0.81 - 0.90 (m, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.36 - 0.59 (m, 3H). LC-MS: m/z 508.2 (M+H)⁺
- 45 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-3,4'-bipiridin-2',5'-dicarbonitrilo (Compuesto 522; Procedimiento general 1, Etapa H). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.35 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.63 (br. s., 0.5H), 3.53 (br. s., 1H), 3.25 (br. s., 1.5H), 1.85 - 1.99 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.60 (br. s., 3H), 1.17 - 1.34 (m, 4H), 1.07 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 4H). LC-MS: m/z 413.5 (M+H)⁺
- 50 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 523; Procedimiento general 1, Etapa H). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.04 (br. s., 1H), 3.75 (br. s., 1.5H), 3.28 (br. s., 1.5H), 3.12 (br. s., 1H), 2.58 - 2.68 (m, 3H), 1.97 - 2.07 (m, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 0.93 - 1.10 (m, 4H), 0.74 - 0.85 (m, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.36 - 0.58 (m, 3H). LC-MS: m/z 428.5 (M+H)⁺
- 55 (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5,5'-dicarbonitrilo (Compuesto 525; Procedimiento general 2, Etapa M). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.90 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.51 (s, 1H), 3.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.03 (dt, J = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 1.01 - 1.12 (m, 3H), 0.82 - 0.95 (m, 4H), 0.66 (br. s., 1H), 0.45 - 0.53 (m, 1H)

LC-MS: m/z 481.4 (M+H)⁺

Compuesto 540 (Procedimiento general 2, Etapa M)

(R)-5'-ciano-2'-ciclopropil-6'-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

5 ¹H RMN (METANOL-d) δ9.05 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.26 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.77 (m, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.01 - 4.25 (m, 1H), 3.65 - 3.88 (m, 2H), 3.12 - 3.38 (m, 4H), 2.03 - 2.24 (m, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.15 - 1.28 (m, 4H), 0.97 - 1.06 (m, 2H), 0.28 - 0.58 (m, 4H)

LC-MS: m/z 499.5 (M+H)⁺

Compuesto 554 (Procedimiento general, Etapa I)

10 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-5'-(1H-tetrazol-5-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ9.47 (br. s., 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.59 - 4.47 (m., 7H), 1.19 - 1.30 (m, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 3H), 0.84 - 0.98 (m, 10H), 0.42 - 0.57 (m, 4H) LC-MS: m/z 482.5 (M+H)⁺

Compuesto 601 (Procedimiento general, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-5-(5-fluoro-4-vinilpirimidin-2-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ8.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.44 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.82 (m, 1H), 5.81 - 5.92 (m, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (m, 3.5H), 4.28 - 4.47 (m, 3H), 3.68 - 3.86 (m, 3H), 3.54 (br. s., 1H), 3.01 - 3.21 (m, 3H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 1.23 - 1.26 (m, 4H), 1.18 - 1.23 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)

LC-MS: m/z 451.5 (M+H)⁺

20 Compuesto 538 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-5-(2-aminoquinazolin-5-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.84 (m, 1H), 7.55 - 7.70 (m, 2H), 7.11 - 7.23 (m, 1H), 5.52 (br. s., 2H), 4.39 - 4.67 (m, 2.5H), 4.16-4.32 (m, 1H), 3.60-3.85 (m, 1H), 3.10-3.41 (m, 2.5H), 1.73 (s, 1H), 1.53 - 1.65 (m, 1H), 1.27 - 1.33 (m, 1H), 1.18 - 1.24 (m, 1H), 1.11 - 1.18 (m, 1H), 0.98 - 1.10 (m, 2H), 0.79 - 0.90 (m, 4H), 0.61 - 0.74 (m, 1H), 0.40 - 0.61 (m, 3H)

LC-MS: m/z 480.2 (M+H)⁺

Compuesto 567 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-6'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.87 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.40-4.72 (m, 2.5H), 3.97 - 4.20 (m, 1H), 3.51-3.78 (m, 1H), 3.08-3.62(m, 2.5H), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.34 - 1.45(m, 1H), 1.20 - 1.28 (m, 2H), 0.97 - 1.10 (m, 4H), 0.76 - 0.87 (m, 2H), 0.40 - 0.67 (m, 3H)

LC-MS: m/z 482.2 (M+H)⁺

Compuesto 586 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-2',6'-dicloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 4.91 (s, 0.5H), 4.50-4.56 (m, 0.5H), 4.22 - 4.50 (m, 2.5H), 3.68 - 3.89 (m, 2.5H), 3.49 - 3.62 (m, 0.5H), 3.28 - 3.43 (m, 4H), 3.06 - 3.27 (m, 1.5H), 2.64 - 2.83 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 1.92 - 2.01 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.21 - 1.31 (m, 3H), 1.01 - 1.12 (m, 2H)

LC-MS: m/z 474.1 (M+H)⁺

Compuesto 622

40 (R)-2-ciclopropil-2'-metoxi-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-6'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

45 La mezcla de (R)-2'-cloro-2-ciclopropil-6'-metoxi-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo (40 mg, 0.085 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (18 mg, 0.128 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0.0043 mmol), CsF (39 mg, 0.255 mmol) en dioxano/H₂O se agitó a 100°C durante 16 horas, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por columna para dar 15 mg del producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.60 (s, 1H), 6.86 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 17.1, 10.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 0.5H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.22 - 4.38 (m, 2.5H), 4.02 (s, 3H), 3.78 - 3.84 (m, 0.5H), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.58 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.00 - 3.19 (m, 1.5H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 2.03 - 2.10 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13 - 1.21 (m, 2H), 0.94 - 1.03 (m, 2H)

LC-MS: m/z 461.2 (M+H)⁺

Compuesto 623

(R)-2'-cloro-2-ciclopropil-6'-metoxi-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

A una solución de (R)-2',6'-dicloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropilo)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo (300 mg, 0.623 mmol) MeOH se añadió NaOMe (69 mg, 1.26 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró para dar el producto crudo que se purificó por HPLC preparativa Para obtener 150 mg del producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.54 - 7.63 (m, 1H), 6.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.23 - 4.39 (m, 2.5H), 3.96 (s, 3H), 3.79 - 3.85 (m, 0.5H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.26 - 3.36 (m, 1H), 3.04 - 3.20 (m, 1.5H), 2.64 - 2.82 (m, 1H), 2.50 - 2.63 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.13 - 1.21 (m, 2H), 0.97 - 1.06 (m, 2H)

LC-MS: m/z 470.2 (M+H)⁺

Compuesto 624

(R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-2',6'-divinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

La mezcla de (R)-2',6'-dicloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropilo)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo (50 mg, 0.105 mmol), vinilfluorofluoroborato de potasio (50 mg, 0.316 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0.0043 mmol), CsF (50 mg, 0.316 mmol) en dioxano/H₂O, se agitó a 100°C durante 16 horas, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por columna para dar 25 mg del producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.63 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.77 - 6.98 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.55 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 0.5H), 4.53 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 4.21 - 4.36 (m, 2.5H), 3.68 - 3.85 (m, 3H), 3.50 - 3.61 (m, 0.5H), 3.38 (s, 4H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 15.7, 6.4 Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 1.90 - 2.12 (m, 1H), 1.36 - 1.42 (m, 1H), 1.22 - 1.30 (m, 2H), 1.18 (s, 2H), 0.94 - 1.05 (m, 2H)

LC-MS: m/z 458.2 (M+H)⁺

Compuesto 634 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-5-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.15 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.76 (m, 1H), 4.42 - 4.49 (m, 1H), 3.88 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 9.8 Hz, 0.5H), 3.39 - 3.50 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.05 - 3.25 (m, 2H), 2.85 - 3.10 (m, 0.5H), 2.50-2.85 (m, 2H), 2.18 - 2.33 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 0.99 - 1.22 (m, 6H), 0.82 - 0.94 (m, 5H)

LC-MS: m/z 511.3 (M+H)⁺

Compuesto 635 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-5-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.56 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.33-4.80 (m, 2.5H), 4.07 - 4.22 (m, 0.5H), 3.85 - 4.02 (m, 1H), 3.60 - 3.81 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.98 - 3.26 (m, 2H), 2.37 - 2.76 (m, 2H), 1.98 - 2.28 (m, 1H), 1.51 - 1.61 (m, 1H), 1.11 - 1.26 (m, 2H), 0.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.40 - 0.55 (m, 4H)

LC-MS: m/z 509.3 (M+H)⁺

Compuesto 636 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-vinilquinazolin-5-il)nicotinonitrilo

ES 2 694 160 T3

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.56 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.95 (m, 1H), 4.49 - 4.66 (m, 2.5H), 4.05 - 4.25 (m, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 3.06 - 3.32 (m, 2.5H), 2.29 (s, 1H), 1.50 - 1.57 (m, 1H), 1.34 - 1.47 (m, 1H), 1.14 - 1.22 (m, 2H), 0.98 - 1.09 (m, 2H), 0.77 - 0.91 (m, 4H), 0.39 - 0.67 (m, 4H)

5 LC-MS: m/z 491.2 (M+H)⁺

Compuesto 645 (Procedimiento general 1, Etapa I) (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,8-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo (método de síntesis de Core 1 que utiliza 4-cloro-2-vinil-1,8-naftiridina como material de partida)

10 En un tubo sellado se añadieron 120 mg de 4-cloro-2-vinil-1,8-naftiridina, 242 mg de 8-3 (0.5 mmol), 230 mg de CsF (1.5 mmol), 41 mg de Pd(dppf)₂Cl₂ (0.05 mmol) y 10 mL de dioxano, luego la mezcla se calentó en un reactor de microondas (100°C, 30 minutos), cuando la LC-MS indicó la formación del producto. Luego, la mezcla resultante se filtró, el filtrado se concentró, se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) para dar 45 mg del compuesto del título.

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.17 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.15 (br. s., 0.5H), 3.91 (br. s., 0.5H), 3.65 - 3.85 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.27 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.67 (br. s., 2H), 1.20 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.82 - 0.98 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.59 (br. s., 1H), 0.49 (d, J = 5.0 Hz, 2H)

LC-MS: m/z 509.1 (M+H)⁺

20 Compuesto 629 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,8-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.99 - 9.21 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 12.4, 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.72 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.78 (m, 1.5H), 4.35 - 4.56 (m, 2H), 3.74 - 3.99 (m, 2.5H), 3.37 - 3.60 (m, 1H), 3.06 - 3.28 (m, 2H), 2.92 - 3.06 (m, 1H), 2.53 - 2.83 (m, 3H), 2.12 (dt, J = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.55 (m, 1H), 0.98 - 1.15 (m, 4H), 0.72 - 0.97 (m, 5H)

LC-MS: m/z 497.3 (M+H)⁺

Compuesto 625 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,8-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.05 - 9.19 (m, 1H), 7.98 (ddd, J = 6.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.03 - 7.17 (m, 1H), 6.52 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.72 - 5.84 (m, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.82 - 4.00 (m, 2.5H), 3.01 - 3.24 (m, 2H), 2.46 - 2.76 (m, 3H), 1.06 - 1.19 (m, 2H), 0.75 - 0.94 (m, 3H)

LC-MS: m/z 469.2 (M+H)⁺

Compuesto 626 (Procedimiento general 1, Etapa I)

35 (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,8-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.12 (s, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.52 - 7.69 (m, 2H), 7.36 - 7.50 (m, 1H), 7.00 - 7.19 (m, 1H), 6.53 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1.5H), 4.35 - 4.52 (m, 2H), 3.58 - 3.81 (m, 3.5H), 3.37 (d, J = 3.0 Hz, 4H), 3.18 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz, 2H), 2.52 - 2.82 (m, 2H), 1.08 (dt, J = 12.0, 5.7 Hz, 4H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

40 LC-MS: m/z 511.2 (M+H)⁺

Compuesto 599 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,8-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.14 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.44 - 6.62 (m, 1H), 5.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.55 (br. s., 0.5H), 4.42 (br. s., 3H), 3.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3.39 (s, 4H), 3.15 (br. s., 2H), 2.63 (br. s., 2H), 1.10 - 1.22 (m, 3H), 0.72 - 0.97 (m, 4H) LC-MS: m/z 483.1 (M+H)⁺

Compuesto 596 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-2'-ciclopropil-6'-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-vinil-2,3'-bipiridin-5'-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 6.63 - 6.82 (m, 1H), 6.04 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.51 (br. s., 1H), 4.34 (br. s., 3H), 3.65 - 3.83 (m, 2.5H), 3.33 - 3.44 (m, 4H), 3.29 (br. s., 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.62 (br. s., 2H), 1.33 - 1.43 (m, 3H), 1.15 - 1.25 (m, 4H)

LC-MS: m/z 431.2 (M+H)⁺

5 Compuesto 612 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-5-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.48 - 7.56 (m, 1H), 6.31 - 6.57 (m, 2H), 5.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.65 - 5.88 (m, 1H), 4.01 - 4.90 (m, 8H), 3.02 - 3.81 (m, 3H), 2.09 - 2.34 (m, 1H), 1.75 (br. s., 2H), 1.25 - 1.37 (m, 3H), 1.09 - 1.22 (m, 2H), 0.95 - 1.09 (m, 4H), 0.67 - 0.94 (m, 2H) LC-MS: m/z 432.2 (M+H)⁺

10 Compuesto 620 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-6'-vinil-3,3'-bipiridin-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 10.8, 1.0 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.17 - 4.41 (m, 2.5H), 3.66 - 3.88 (m, 2.5H), 3.54 (t, J = 11.2 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.99 - 3.20 (m, 1.5H), 2.52 - 2.81 (m, 2H), 1.94 - 2.06 (m, 1H), 1.33 - 1.41 (m, 1.5H), 1.24 - 1.29 (m, 1.5H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 0.91 - 1.04 (m, 2H)

LC-MS: m/z 432.1 (M+H)⁺

Compuesto 619 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,3'-bipiridin-5-carbonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.54 - 8.72 (m, 1H), 7.45 - 7.58 (m, 2H), 7.18 - 7.34 (m, 1H), 6.53 - 6.69 (m, 1H), 6.38 - 6.47 (m, 1H), 5.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.39 (m, 2.5H), 3.68 - 3.88 (m, 2.5H), 3.54 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.23 - 3.33 (m, 1H), 2.99 - 3.21 (m, 1.5H), 2.51 - 2.80 (m, 2H), 1.55 - 1.69 (m, 1H), 1.39 (br. s., 1.5H), 1.29 (br. s., 1.5H), 1.04 - 1.19 (m, 2H), 0.79 - 1.00 (m, 2H)

LC-MS: m/z 432.2 (M+H)⁺

25 Compuesto 630 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-5-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.45 (s, 1H), 6.64 (td, J = 16.1, 10.7 Hz, 1H), 6.29 - 6.42 (m, 1H), 5.67 - 5.86 (m, 2H), 4.00 - 5.00 (m, 6H), 3.85 - 3.93 (m, 1H), 3.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.00 - 3.63 (m, 3H), 2.39 - 2.52 (m, 2H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.28 - 1.51 (m, 3H), 1.08 - 1.17 (m, 2H), 0.94 - 1.08 (m, 4H), 0.76 - 0.86 (m, 2H)

LC-MS: m/z 446.0 (M+H)⁺

Compuesto 557 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-metil-1,8-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 0.39 - 0.53 (m, 1 H) 0.56 (d, J=4.52 Hz, 3 H) 0.79 - 0.94 (m, 4 H) 0.94 - 1.14 (m, 3 H) 1.22 (br. s., 2 H) 1.27 (br. s., 2 H) 1.33 (br. s., 2 H) 3.01 (s, 3 H) 4.53 (d, J=12.55 Hz, 2.5 H) 7.46 (s, 1 H) 7.58 (br. s., 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.14 (br. s., 1 H) 9.22 (br. s., 1 H) LC-MS: m/z 479.3 (M+H)⁺

Compuesto 552 (Procedimiento general 2, Etapa M)

5-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxilato de (R)-tert-butilo

40 A 70 mg de (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-(1H-indazol-5-il)nicotinonitrilo (NB247-78) (0.18 mmol), 83 mg de HATU (0.22 mmol), 37 mg de TEA en 10 mL de DCM se agregaron 23 mg de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0.18 mmol), luego la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, purificada por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar 31.5 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CLOROFORMO-d)

45 7.98 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 - 7.62 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.13 (br. s., 0.5H), 3.84 (br. s., 1.5H), 3.35 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 3.12 (br. s., 1H), 1.94 (s, 1H), 1.15 - 1.32 (m, 5H), 0.94 (dd, J = 7.8, 3.3 Hz, 2H), 0.52 (d, J = 5.3 Hz, 2H)

ES 2 694 160 T3

LC-MS: m/z 495.2 (M+H)⁺

Compuesto 537 (Procedimiento general 2, Etapa M)

(R)-5-(benzo[d]tiazol-6-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.07 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.98 - 4.21 (m, 0.5H), 3.67 - 3.95 (m, 1.5H), 3.26 - 3.38 (m, 2H), 3.15 - 3.26 (m, 2H), 3.09 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.42 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.17 - 1.24 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.45 - 0.53 (m, 2H)

LC-MS: m/z 512.1 (M+H)⁺

Compuesto 536 (Procedimiento general 2, Etapa M)

10 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.45 - 8.58 (m, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 2H), 7.47 - 7.59 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.12 (br. s., 0.5H), 3.78 (br. s., 1H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 3.03 - 3.16 (m, 0.5H), 1.92 (br. s., 1H), 1.69 - 1.80 (m, 1H), 1.20 - 1.28 (m, 2H), 1.07 - 1.19 (m, 2H), 0.81 - 0.95 (m, 2H), 0.67 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.43 - 0.54 (m, 2H)

LC-MS: m/z 536.2 (M+H)⁺

Compuesto 580 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.56 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.70 (m, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.7, 1.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 0.5H), 4.58 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 4.42 (d, J = 11.3 Hz, 1.5H), 4.31 (br. s., 1H), 3.86 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 3.72 - 3.81 (m, 2H), 3.55 - 3.68 (m, 0.5H), 3.4(s, 3H) 3.34 - 3.39 (m, 0.5H), 3.04 - 3.30 (m, 2H), 2.53 - 2.83 (m, 2H), 1.47 - 1.55 (m, 1H), 1.37 - 1.46 (m, 1.5H), 1.29 - 1.37 (m, 1.5H), 1.20 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 0.84 - 0.96 (m, 2H) LC-MS: m/z 483.2 (M+H)⁺

Compuesto 609 (Procedimiento general 1, Etapa I)

25 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.50 - 9.65 (m, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.50 - 4.64 (m, 0.5H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 1H), 4.22 (br. s., 0.5H), 3.91 - 4.01 (m, 2H), 3.78 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.61 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 3.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.10 - 3.31 (m, 1.5H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 1.43 - 1.54 (m, 3H), 1.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.21 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 2H), 0.87 - 0.98 (m, 2H)

LC-MS: m/z 469.2 (M+H)⁺

Compuesto 611 (Procedimiento general 1, Etapa I)

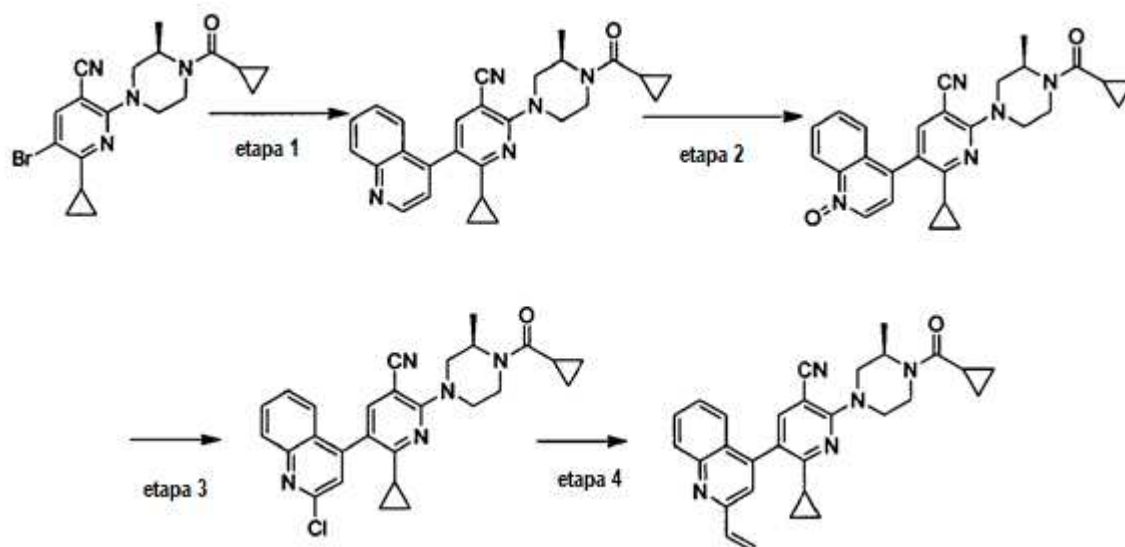
(R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.57 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 4.8, 3.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 1H), 7.04 - 7.17 (m, 1H), 6.44 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.81 (m, 1.5H), 4.42 - 4.56 (m, 1.5H), 3.92 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.83 (m, 2H), 3.44 - 3.56 (m, 0.5H), 3.37 - 3.43 (m, 3H), 3.08 - 3.31 (m, 2H), 2.90 - 3.05 (m, 0.5H), 2.55 - 2.85 (m, 2H), 1.49 (dd, J = 7.4, 4.4 Hz, 1H), 1.14 - 1.32 (m, 2H), 1.11 (ddd, J = 15.2, 6.5, 4.1 Hz, 4H), 0.83 - 0.98 (m, 5H)

LC-MS: m/z 511.3 (M+H)⁺

40 Compuesto 542

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-vinilquinolin-4-il)nicotinonitrilo



Etapa 1: A 10 mg de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ en un tubo de reacción bajo nitrógeno, se añadieron 5 mL de dioxano, 3 mL de agua, 150 mg (0.98 mmol) CsF, 75 mg (0.43 mmol) de ácido quinolin-4-ilborónico y 150 mg (0.36 mmol) (R)-5-bromo-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo. La solución de reacción se calentó a 100°C durante media hora con irradiación de microondas. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó varias veces con agua y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para dar 50 mg del compuesto deseado (32% de rendimiento). LC-MS: m/z 438.22 (M+H)⁺

Etapa 2: A una solución en agitación de (R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(quinolin-4-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0.108 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (37 mg, 0.216 mmol) en porciones durante 1 minuto. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se añadió Na₂SO₃ acuoso saturado (10 mL) a la reacción. La reacción se extrajo con acetato de etilo para dar el compuesto deseado (R)-4-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)quinolina 1-óxido 48 mg (93%). LC-MS: m/z 453.22 (M+H)⁺

Etapa 3: A una solución de (R)-4-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)quinolina 1-óxido (35 mg, 0.07 mmol) en 20 mL de CHCl₃ se añadió POCl₃ (32 mg, 0.209) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón 30 mg (83.3%). LC-MS: m/z 472.18 (M+H)⁺

La etapa 4 es similar a la del Compuesto 390 etapa 2: Compuesto 542

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.5 Hz, 1.5H), 4.49 (d, J = 12.3 Hz, 1.5H), 4.12 (br. s., 1H), 3.67-3.82 (m, 1H), 3.34 (br. s., 1.5H), 3.19 (br. s., 1.5H), 1.58 (ddd, J = 12.0, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 1.14 - 1.35 (m, 4H), 1.00 - 1.13 (m, 2H), 0.76 - 0.93 (m, 4H), 0.71 (br. s., 1H), 0.38 - 0.63 (m, 3H)

LC-MS: m/z 490.6 (M+H)⁺

Compuesto 543

(R)-5-(2-cloroquinolin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.53 - 7.61 (m, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.97 - 4.20 (m, 1H), 3.82 (br. s., 1H), 3.59 - 3.78 (m, 1H), 3.34 (br. s., 1H), 3.20 (br. s., 1H), 1.74 (br. s., 2H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.14 - 1.26 (m, 2H), 0.97 - 1.14 (m, 2H), 0.79 - 0.97 (m, 4H), 0.70 (br. s., 1H), 0.42 - 0.63 (m, 3H)

LC-MS: m/z 499.0 (M+H)⁺

Compuesto 571

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-4-il)nicotinonitrilo

ES 2 694 160 T3

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

5 ^1H RMN (CLOROFORMO- d): 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.46 - 7.64 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 17.7, 10.9$ Hz, 1H), 6.28 - 6.39 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 3.94 (br. s., 2H), 3.82 (br. s., 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.43 (br. s., 1H), 3.21 - 3.37 (m, 1.5H), 3.15 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.55 - 2.70 (m, 2H), 1.67 (br. s., 1H), 1.59 (tt, $J = 8.1, 4.3$ Hz, 1H), 1.10-1.24 (m, 2H), 0.80 - 0.94 (m, 2H), 0.69 (br. s., 1H), 0.58 (br. s., 1H), 0.51 (br. s., 2H)

LC-MS: m/z 494.2 (M+H) $^+$

Compuesto 574

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-4-il)nicotinonitrilo

10 La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

15 ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.02 - 7.14 (m, 1H), 6.32 (dd, $J = 17.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.71 - 4.74 (m, 0.5H), 4.53 - 4.66 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.06 - 4.24 (m, 0.5H), 3.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.5H), 3.68 - 3.84 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.26 (br. s., 1.5H), 3.07 - 3.21 (m, 1H), 2.61 - 2.85 (m, 2H), 1.53 - 1.64 (m, 1H), 1.32 - 1.44 (m, 1H), 1.11 - 1.24 (m, 2H), 0.80 - 0.94 (m, 2H), 0.48 - 0.78 (m, 1H)

LC-MS: m/z 508.1 (M+H) $^+$

Compuesto 591

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-4-il)nicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

20 ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 17.7, 10.9$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 17.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.48 - 4.68 (m, 0.5H), 4.26 - 4.45 (m, 2H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.74 - 3.87 (m, 0.5H), 3.61 (t, $J = 12.3$ Hz, 0.5H), 3.31 - 3.48 (m, 2H), 3.05 - 3.29 (m, 1H), 2.49 - 2.79 (m, 2H), 1.53 - 1.63 (m, 1H), 1.46 (dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz, 1.5H), 1.32 - 1.40 (m, 1.5H), 1.15 - 1.23 (m, 2H), 0.80 - 0.93 (m, 2H)

25 LC-MS: m/z 468.2 (M+H) $^+$

Compuesto 592

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-4-il)nicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

30 ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 17.7, 10.9$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.95 (br. s., 0.5H), 4.50 - 4.70 (m, 0.5H), 4.24 - 4.47 (m, 2.5H), 3.71 - 3.89 (m, 2.5H), 3.59 (d, $J = 9.8$ Hz, 0.5H), 3.31 - 3.45 (m, 4H), 3.07 - 3.28 (m, 1.5H), 2.67 - 2.85 (m, 1H), 2.54 - 2.67 (m, 1H), 1.52 - 1.62 (m, 1H), 1.33 - 1.49 (m, 3H), 1.11 - 1.21 (m, 2H), 0.78 - 0.93 (m, 2H)

LC-MS: m/z 482.2 (M+H) $^+$

35 Compuesto 553 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-metil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

40 ^1H RMN (CLOROFORMO- d): 9.53 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.0$ Hz, 2.5H), 3.08 - 3.48 (m, 4.5H), 2.87 (s, 3H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.46 - 1.53 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.05 - 1.11 (m, 2H), 0.92 - 0.98 (m, 2H), 0.87 - 0.92 (m, 2H), 0.84 (dd, $J = 7.9, 2.6$ Hz, 2H), 0.70 (br. s., 1H), 0.42 - 0.63 (m, 3H)

LC-MS: m/z 479.6 (M+H) $^+$

Compuesto 551

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-5-il)nicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

ES 2 694 160 T3

5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.18 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=12.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.46 (dd, J=6.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.97 - 7.17 (m, 1 H), 6.34 (d, J=17.8 Hz, 1 H), 5.75 (d, J=10.7 Hz, 1 H), 4.56 (dd, J=13.0, 1.7 Hz, 1 H), 4.45 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 4.15 (m, 0.5 H), 3.87 (m, 1.5 H), 3.26 - 3.44 (m, 2.5 H), 3.01 - 3.20 (m, 2.5 H), 1.42 - 1.52 (m, 1 H), 1.07 - 1.21 (m, 2 H), 0.79 - 0.92 (m, 3 H), 0.66 - 0.76 (m, 2 H), 0.46 - 0.56 (m, 2 H)

LC-MS: m/z 532.2 (M+H)⁺

Compuesto 570

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-5-il)nicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

10 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.11 - 8.17 (m, 1 H), 7.85 - 7.95 (m, 1 H), 7.78 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 1 H), 7.60 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.00 - 7.13 (m, 1 H), 6.32 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 5.72 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.72 (m, 0.5 H), 4.54 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.43 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=7.8 Hz, 0.5 H), 3.91 (d, J=11.8 Hz, 0.5 H), 3.75 (t, J=5.6 Hz, 2.5 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.01 - 3.17 (m, 1 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.03 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 1.56 (td, J=7.8, 4.0 Hz, 1 H), 1.11 - 1.20 (m, 3 H), 0.78 - 0.86 (m, 2 H),
15 0.58-0.66 (m, 2 H), 0.42 - 0.52 (m, 2 H)

LC-MS: m/z 508.2 (M+H)⁺

Compuesto 569

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-5-il)nicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

20 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.10 - 8.19 (m, 1 H), 7.90 (dd, J=12.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.74 - 7.82 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.45 (ddd, J=7.0, 3.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=17.6, 10.9 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=17.5 Hz, 1 H), 5.73 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=9.5 Hz, 0.5 H), 4.55 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.43 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 0.5 H), 3.87 - 3.99 (m, 2 H), 3.73 - 3.84 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.26 (m, 1.5 H), 3.13 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 2.59 - 2.68 (m, 1.5 H), 2.03 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 1.54 - 1.59 (m, 1 H), 1.11 - 1.19 (m, 3 H), 0.86 - 0.94 (m, 2 H), 0.80 - 0.86 (m, 2 H),
25 0.51-0.57 (m, 2 H)

LC-MS: m/z 493.3 (M+H)⁺

Compuesto 608 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-5-il)nicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

30 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 1 H), 7.76 - 7.83 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 2 H), 7.46 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=17.6, 10.9 Hz, 1 H), 6.35 (d, J=17.5 Hz, 1 H), 5.76 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.95 (m, 0.5 H), 4.58 (d, J=12.5 Hz, 0.5 H), 4.19 - 4.44 (m, 2.5 H), 3.67 - 3.91 (m, 1.5 H), 3.40 (s, 3 H), 3.15 - 3.26 (m, 1.5 H), 2.67 - 2.82 (m, 1.5 H), 2.03 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 1.55 (td, J=8.0, 4.1 Hz, 1 H), 1.31 - 1.37 (m, 3 H), 1.11 - 1.18 (m, 2 H) 0.77 - 0.86 (m, 2 H)

LC-MS: m/z 482.2 (M+H)⁺

35 Compuesto 633 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-5-il)nicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

40 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.21 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.87 - 7.99 (m, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.12 (dd, J=17.0, 11.0 Hz, 1 H), 6.35 (d, J=17.5 Hz, 1 H), 5.76 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.93 (m, 0.5 H), 4.51 - 4.61 (m, 0.5 H), 4.37 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.21-4.29 (m, 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 2 H), 3.77 (d, J=12.0 Hz, 0.5 H), 3.60 (t, J=12.3 Hz, 0.5 H), 3.27 - 3.44 (m, 2 H), 3.02 - 3.26 (m, 1 H), 2.49 - 2.79 (m, 2 H), 1.96 - 2.07 (m, 1 H), 1.51 - 1.60 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H), 1.08 - 1.17 (m, 2 H), 0.77 - 0.87 (m, 2 H)

LC-MS: m/z 468.2 (M+H)⁺

Compuesto 637

45 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-4-il)nicotinonitrilo

La síntesis fue similar a la del Compuesto 542.

ES 2 694 160 T3

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.96 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.79 - 5.94 (m, 1H), 4.82 - 4.98 (m, 0.5H), 4.54 (d, J = 12 Hz, 0.5H), 4.29 - 4.48 (m, 2H), 3.93 (br. s., 2H), 3.69 - 3.82 (m, 0.5H), 3.52 - 3.66 (m, 0.5H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.31 - 3.43 (m, 1H), 3.01 - 3.30 (m, 1.5H), 2.47 - 2.77 (m, 2H), 1.64 - 1.79 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.24 (m, 2H), 0.90 (d, J = 5.8 Hz, 2H)

LC-MS: m/z 469.2 (M+H)⁺

Compuesto 334 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-6-ciclopropil-5-(2-etil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹HRMN (METANOL-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.33-7.36 (d, J=4.4Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.12-7.13(d, J=7.6Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.92-3.96 (d, J=14.4Hz, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.99-3.14(m, 0.5H), 2.60-2.81 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.37-1.41 (q, J=7.2Hz, 1.3H), 1.26-1.30 (t, J=6.4Hz, 1.7H), 1.02-1.11 (m, 5H), 0.82-0.91 (m, 2H); LC-MS: m/z 433.6 (M+H)

Compuesto 357 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹HRMN (METANOL-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.21-4.24 (d, J=12.8Hz, 1.5H), 4.13-4.17 (d, J=13.2Hz, 0.5H), 3.91-3.95 (d, J=13.6Hz, 0.5H), 3.66-3.69 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.55-3.61 (t, J=7.2Hz, 0.5H), 3.34 (s, 4H), 3.10-3.21 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 0.5H), 2.69-2.80(m, 1H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.01-2.02 (d, J=2.8Hz, 6H), 1.51-1.57 (m, 1H), 1.38-1.39 (d, J=6.4Hz, 1.3H), 1.26-1.28 (d, J=6.8Hz, 1.7H), 1.08-1.11 (m, 1H), 0.75-0.91 (m, 2H) LC-MS: m/z 433.2 (M+H)

20 Compuesto 344 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-6-ciclopropil-5-(2-hidroximetil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹HRMN (METANOL-d) δ 7.63 (s, 1H), 7.58-7.60 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.40-7.44 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.33-7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.16-7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.36-4.49 (m, 3H), 4.13-4.24 (m, 2H), 3.91-3.95 (d, J=13.2Hz, 0.5H), 3.66-6.69 (m, 2H), 3.54-3.61 (m, 0.5H), 3.33-3.34 (m, 4H), 3.25-3.28 (m, 0.5H), 3.13-3.15(m, 1H), 2.96-3.02 (m, 0.5H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.60-2.65(m, 1H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1.5H), 1.25-1.28 (m, 1.5H), 1.11-1.12(m, 2H), 0.83-0.92(m, 2H); LC-MS: m/z 435.2 (M+H)

Compuesto 328 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-2-ciclopropil-2'-metoxi-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-[3,3']bipiridinil-5-carbonitrilo

¹HRMN (METANOL-d) δ 8.17-8.18 (dd, J=4.8Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61-7.63 (dd, J=7.2Hz, 1H), 7.04-7.07 (dd, J=7.2Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 0.5H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.69 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.54-6.60 (m, 0.5H), 3.33 (s, 3H), 3.15-3.19 (m, 0.5H), 3.12-3.13 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 0.5H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.37-1.38 (d, J=6.4Hz, 1H), 1.25-1.27 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.10-1.11 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H) LC-MS: m/z 436.2 (M+H)

Compuesto 338 (Procedimiento general 1, Etapa H)

35 (R)-6-ciclopropil-5-[2-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹HRMN (METANOL-d) δ 7.63 (s, 1H), 7.51-7.53 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.22-7.23 (dd, J=6.8Hz, 1H), 4.15-4.45 (m, 4H), 3.93-3.96 (m, 0.5H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.34(s, 4H), 3.16-3.17 (d, J=4.0Hz, 3H), 3.13-3.14 (m, 0.5H), 3.00-3.04 (m, 0.5H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.61-2.64 (m, 1H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.12-1.25 (m, 2H), 0.83-0.94(m, 2H) LC-MS: m/z 449.2 (M+H)

40 Compuesto 360 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-5-(2-cloro-quinolin-3-il)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) δ 8.38 (S, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 7.85 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.81 (S, 1H), 7.68 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 1H), 3.95 (d, J=14.0Hz, 0.5H), 3.67 (t, J=18.0Hz, 2h), 3.54-3.60 (m, 0.5H), 3.32-3.45 (m, 4.5H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 0.5H), 2.71-2.79(m, 1H), 2.60-2.65 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.39-1.41(m, 1H), 1.30 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.18-1.24 (m, 1H), 1.12-1.17 (m, 1H), 0.95-1.15 (m, 1H), 0.85-0.95 (m, 1H). LC-MS: m/z 490.1 (M+H)⁺.

Compuesto 371 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-nicotinonitrilo

ES 2 694 160 T3

¹H RMN (METANOL-d) δ 7.77 (s, 1H), 7.55 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.78 (m, 0.5H), 4.21-4.44 (m, 3H), 3.94 (d, J=12.6Hz, 0.5H), 3.66-3.69 (m, 4.5H), 3.54-3.62 (m, 0.5H), 3.33 (m, 3.5H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.27 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.14-1.24 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 409.2 (M+H)⁺.

5 Compuesto 345 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-6-ciclopropil-5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

10 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.70 (s, 1H), 4.77-4.80 (m, 0.5H), 4.42 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 3.94 (d, J=13.2Hz, 0.5H), 3.68 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 3H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 0.5H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.25 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.15-1.20 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 424.2 (M+H)⁺.

Compuesto 394 (Procedimiento general 1, Etapa H)

(R)-6-ciclopropil-5-(1H-indol-2-il)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.65 (t, J=1.2Hz, 1H), 4.89 (s, 0.5H), 4.52 (d, J=13.2Hz, 0.5H), 4.23-4.35 (m, 2.5H), 3.72-3.77 (m, 2.5H), 3.54-3.60 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 2.55-2.72 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 1H), 1.37 (d, J=5.6Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.18-1.20 (m, 2H), 1.03-1.04 (m, 2H). LC-MS: m/z 444.2 (M+H)⁺.

Compuesto 361 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-5-(1H-benzimidazol-5-il)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (METANOL-d) 8.226 (s, 1H), 7.764 (s, 1H), 7.697-7.614 (m, 2H), 7.333 - 7.313 (d, J=8 Hz, 2H), 4.775 - 4.856 (m, 0.5H), 4.459 - 4.389 (m, 1H), 4.268 - 4.147 (m, 2H), 3.968 - 3.929 (m, 0.5H), 3.688 - 3.567 (m, 3H), 3.342 (s, 3H), 3.193 - 3.022 (m, 2H), 2.814 - 2.626 (m, 2H), 2.125 - 2.076 (m, 1H), 1.402 - 1.274 (m, 3H), 1.175 (s, 2H), 1.54 - 0.928 (m, 2H). LC-MS: m/z 445.1 (M+H)⁺.

Compuesto 352 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-5-benzotiazol-5-il-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (METANOL-d) 9.301 (s, 1H), 8.163 - 8.142 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.102-8.099 (d, J=1.2, 1H), 7.807 (s, 1H), 7.559 - 7.535 (dd, J1=9.6 Hz, J2=1.6 Hz, 1H), 4.792 (m, 0.5H), 4.453 - 4.418 (m, 1H), 4.282 - 4.170 (m, 2H), 3.959 - 3.926 (m, 0.5H), 3.682 - 3.667 (m, 2H), 3.616 - 3.561 (m, 0.5H), 3.338 (s, 3H), 3.212 - 3.004 (m, 2H), 2.806 - 2.594 (m, 2H), 2.085 - 2.022 (m, 1H), 1.392 - 1.262 (m, 3H), 1.211 - 1.176 (m, 2H), 1.000 - 0.900 (m, 2H). LC-MS: m/z 462.1 (M+H)⁺.

Compuesto 364 (Procedimiento general 1, Etapa I)

30 (R)-5-benzotiazol-6-il-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) 9.292 (s, 1H), 8.131 (s, 2H), 7.806 (s, 1H), 7.624 - 7.606 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.775 - 4.856 (m, 0.5H), 4.412 - 4.172 (m, 3H), 3.960 - 3.931 (m, 0.5H), 3.555 - 3.688 (m, 3H), 3.345 (s, 3H), 3.188 - 3.038 (m, 2H), 2.762 - 2.640 (m, 2H), 2.047 - 2.035 (m, 1H), 1.379 - 1.266 (m, 3H), 1.192 (s, 2H), 0.965 (s, 2H). LC-MS: m/z 462.0 (M+H)⁺.

Compuesto 417 (Procedimiento general 1, Etapa I)

35 (R)-5-(2-amino-benzotiazol-6-il)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.844 (s, 1H), 7.719 - 7.715 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.547 (s, 2H), 7.402 - 7.381 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.266 - 7.242 (d, J=9.6, 1H), 4.631 - 4.664 (m, 0.5H), 4.297 - 4.017 (m, 3H), 3.869 - 3.838 (m, 0.5H), 3.564 - 3.453 (m, 3H), 3.349 - 3.228 (m, 3H), 3.109 - 2.929 (m, 2H), 2.669 - 2.500 (m, 2H), 2.081 - 2.058 (m, 1H), 1.236 (s, 1H), 1.135 - 1.079 (m, 4H), 0.964 - 0.936 (m, 2H). LC-MS: m/z 477.1 (M+H)⁺.

40 Compuesto 370 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-tetrazolo[1,5-a]piridin-6-il-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) 9.213-9.215 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.131-8.154 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.917-7.947 (m, 2H), 4.784 (s, 0.5H), 4.220-4.782 (m, 3H), 3.973-3.939 (d, J=13.6Hz, 0.5H), 3.680 (s, 0.5H), 3.051-3.40 (m, 6H), 2.595-2.821 (m, 2H), 1.973-2.033 (m, 1H), 1.231-1.369 (m, 5H), 0.90-1.120 (s, 2H). LC-MS: m/z 447.1 (M+H)⁺.

45 Compuesto 367 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-5-isoquinolin-8-il-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) 9.342-9.356(d, J=5.6Hz,1H), 8.626-8.642 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.530-8.546 (d, J=6.4Hz 1H), 8.347-8.368 (d, J=8.4Hz 1H), 8.263-8.284 (d, J=8.4Hz 1H), 7.976-7.994 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.912 (s, 1H), 4.814 (s, 0.5H), 4.265-4.808 (m, 3H), 3.968-4.002 (m, 2.5H), 3.151-3.441 (m, 5H), 2.622-2.804 (m, 2H), 1.182-1.496 (m, 5H), 0.801-0.981 (m, 2H).LC-MS: m/z 456.1 (M+H)⁺.

5 Compuesto 373 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-5-(1H-indol-7-il)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) 7.759 (s, 1H), 7.579-7.599 (d, J=8Hz, 1H), 7.218 (s,1H), 7.080-7.099 (d, J=7.6Hz 1H), 7.000-7.018 (d, J=7.2Hz 1H), 6.506-6.513 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.417-4.466 (dd, J=8Hz, 1H), 4.191-4.261 (m, 3H), 3.940-3.976 (d, J=1.44Hz, 0.5H), 3.603-3.642 (m, 3H), 2.617-3.346 (m, 7H), 1.717-1.828 (m, 1H), 1.155-1.421 (m, 5H), 0.832-0.851 (dd, J=4.4HZ, 2H). LC-MS: m/z 444.2(M+H)⁺.

Compuesto 353 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-quinolin-6-il-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) 9.170-9.183(d, J=5.2Hz,1H), 9.076-9.097 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.304-8.333 (t, 2H), 8.194-8.216 (d, J=8.8Hz 1H), 8.017-8.050 (m, 1H), 7.918 (s, 1H), 4.787 (s, 0.5H), 4.214-4.447 (m, 3H), 3.974-4.214(d, J=96Hz, 0.5H), 3.336-3.397(m, 3H), 3.076-3.3.250 (m, 5H),2.599-2.811(m, 2H), 2.023-2.043 (m, 1H), 1.363-1.379 (d, J=6.4Hz 1H), 1.244-1.263 (d, J=7.6Hz 4H), 0.99-1.026(m,2H).LC-MS: m/z 456.1 (M+H)⁺.

Compuesto 374 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) 8.313 (s,1H), 8.280 (s, 1H), 7.831 (s, 1H), 7.563-7.572 (d, J=3.6Hz 1H), 6.682-6.690 (d, J=3.2Hz 1H), 4.795 (s, 0.5H), 4.183-4.455 (m, 3H), 3.929-3.969 (m, 0.5H), 3.568-3.687 (m, 3H), 3.179-3.342 (m, 4H), 3.046-3.078 (m, 1H), 2.609-2.810 (m, 2H), 2.020 (s, 1H), 1.194-1.392 (m, 5H), 0.964-0.991 (m,2H). LC-MS: m/z 445.2 (M+H)⁺.

Compuesto 395 (Procedimiento general 1, Etapa I)

25 Éster de tert-butilo del ácido (R)-(4-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-tiazol-2-il)-carbámico

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 8.282 (s, 1H), 7.884-7.889 (d, J=2Hz, 1H), 6.947-6.951 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.888 (s, 0.5H), 4.493-4.524 (d, J=12.4Hz, 0.5H), 4.205-4.371 (m, J=44.8Hz, 2.5H), 3.719-3.790 (m, J=28.4Hz, 2.5H), 3.499-3.550 (m, J=20.4, 0.5H), 3.367-3.372 (d, J=2Hz, 3H), 3.218-3.246 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.006-3.118 (m, J=44.8Hz, 1.5H), 2.544-2.745 (m, J=80.4Hz, 2H), 2.404-2.465 (m, J=24.4Hz, 1H), 1.532 (s, 9H), 1.243-1.355 (q, J=44.8Hz, 3H), 1.153-1.158 (d, J=2Hz, 2H),0.969-0.985 (t, J=6.4Hz, 2H). LC-MS: m/z 527.2 (M+H)⁺.

Compuesto 418 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-il)-nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 8.506-8.526 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.617-7.658 (t, J = 16.4 Hz, 1H), 7.596 (s, 1H), 7.529 - 7.569 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.209-7.240 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 7.036 (s, 1H), 4.916 (s, 0.5H), 4.534 - 4.642 (m, J = 43.2 Hz, 3H), 4.208 - 4.351 (m, J = 57.2Hz, 3H), 3.836 - 3.869 (m, J = 13.2Jz, 0.5H), 3.681 - 3.739 (t, J = 23.2Hz, 2H), 3.589 (s, 3H), 3.287 - 3.371 (m, J = 33.6Hz, 1H), 3.155 - 3.192 (m, 1.5H), 2.594 - 2.773 (m, 2H), 1.678 - 1.740 (m, J = 24.8 Hz, 1H), 1.301 - 1.423 (d, J = 48.8 Hz, 3H), 1.089 - 1.143 (m, 2H), 0.809 - 0.909 (m, 2H). LC-MS: m/z 486.2 (M+H)⁺.

Compuesto 354 (Procedimiento general 1, Etapa I)

40 (R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-(4-morpholin-4-il-fenil)-nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.665 (s, 1H), 7.348 -7.327 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.129 - 7.107 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.824 - 4.780 (m, 1H), 4.440 - 4.408 (m, 1H), 4.220 - 4.109 (m, 2H), 3.884 - 3.860 (m, 4H), 3.693 - 3.520 (m, 3H), 3.361 - 3.4 (s, 3H), 3.230- 3.298 (m, 4.5H), 3.183 - 2.988 (m, 1.5H), 2.798 - 2.600 (m, 2H), 2.115 - 2.076 (m, 1H), 1.382 - 1.253 (m, 3H), 1.162 - 1.128 (m, 2H), 0.986 - 0.957 (m, 2H). LC-MS: m/z 490.2 (M+H)⁺.

45 Compuesto 396 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 8.201-8.207 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.531 (s, 2H), 6.718-6.739 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.867 (m,1H), 4.477-4.507 (m,4H), 4.149-4.302 (m, 3H), 4.17 - 4.39 (m, 3H), 3.601-3.807(m, 6H), 3.494-3.549 (m, 1H),

ES 2 694 160 T3

3.349(s, 3H), 2.992-3.213 (m, 6H), 2.531-2.734 (m, 2H), 1.974-2.030 (m, 1H), 1.352-1.367 (d, J=6Hz, 1H), 1.235-1.265 (t, 2H), 0.967-0.992 (m, 2H).LC-MS: m/z 490.2 (M+H)+.

Compuesto 406 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-nicotinonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 8.030 (s, 2H), 7.735 (s, 1H), 7.589-7.613 (m, 2H), 7.423-7.462 (m, 1H), 7.242-7.269 (m, 1H), 4.781 (m, 0.5H), 4.376-4.441 (m, 1H), 4.131-4.243 (m, 2H), 3.908-3.940 (d, J =12.8Hz, 1H), 3.660-3.675 (m, 2H), 3.540-3.602 (m, 0.5H), 3.334 (s, 3H), 3.253-3.262 (d, J =3.6Hz, 0.5H), 3.122-3.183 (t, 1H), 2.966-3.022 (t, 0.5H), 2.631-2.810 (m, 1H), 2.586-2.615 (m, 1H), 2.061-2.124 (m, 1H), 1.362-1.379 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.249-1.266 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.165-1.182 (m, 2H), 0.900-0.970 (m, 2H).LC-MS: m/z 471.2 (M+H)+.

10 Compuesto 363 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-[3-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.820-7.824 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.767-7.795 (t, 2H), 7.686-7.692 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.490-7.528 (t, 1H), 7.374-7.393 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.720-6.725 (d, J=2Hz, 1H), 4.790 (m, 0.5H), 4.396-4.452 (m, 1H), 4.153-4.264 (m, 2H), 3.920-3.953 (d, J=13.2Hz, 0.5H), 3.608-3.680 (m, 2H), 3.554-3.582 (t, 0.5H), 3.337 (s, 3H), 3.220 (m, 0.5H), 3.140-3.197 (t, 1H), 2.986-3.043 (t, 0.5H), 2.751-2.803 (m, 1H), 2.591-2.729 (m, 1H), 2.069-2.120 (m, 1H), 1.372-1.388 (d, J=6.4Hz, 1H), 1.259-1.276 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.156-1.191 (m, 2H), 0.982 (m, 2H). LC-MS: m/z 471.4 (M+H)+.

Compuesto 436 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-5-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 8.126 (s, 1H), 7.952 (bs, 1H), 7.681-7.684 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.621 (s, 1H), 7.547 (s, 1H), 7.257-7.280 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.823 (br, 0.5H), 4.436-4.467 (d, J = 12.4Hz, 0.5H), 4.149 - 4.278 (m, 3H), 3.649-3.717 (m, 2.5H), 3.446 - 3.501 (m, 0.5H), 3.299 (s, 3H), 3.219 - 3.254 (m, 1H), 3.019- 3.121 (m, 2H), 2.628-2.646 (m, 1H), 2.501 - 2.531 (m, 1H), 1.842 - 1.897 (m, 1H), 1.293-1.308 (d, J = 6 Hz, 1.5H), 1.183-1.204 (d, J = 8.4 Hz, 1.5H), 1.097 - 1.115 (m, 2H), 0.902- 0.933 (m, 2H). LC-MS: m/z 445.1 (M+H)+.

Compuesto 437 (Procedimiento general 1, Etapa I)

25 (R)-5-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.785-7.808 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.646 (s, 1H), 7.433-7.473 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.335-7.353 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.835 (m, 0.5H), 4.441 (m, 0.5H), 4.201 - 4.320 (m, 3H), 3.669-3.725 (m, 2.5H), 3.478 - 3.487 (m, 0.5H), 3.312 (s, 3H), 3.103 - 3.106 (m, 1H), 3.402- 3.705(m, 2H), 2.596- 2.654 (m, 1H), 2.484 - 2.537 (m, 1H), 1.769 - 1.800 (m, 1H), 1.308 (m, 1.5H), 1.204-1.219 (d, J = 6 Hz, 1.5H), 1.127 - 1.145 (m, 2H), 0.870- 0.889 (m, 2H). LC-MS: m/z 447.1 (M+H)+.

Compuesto 438 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-5-(1H-indazol-4-il)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.887 (bs, 1H), 7.646 (s, 1H), 7.462-7.483 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.391-7.429 (t, J = 15.2 Hz, 1H), 7.055-7.071 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.859 (m, 0.5H), 4.465-4.500 (d, J = 14 Hz, 0.5H), 4.166 - 4.281 (m, 3H), 3.671-3.733 (m, 2.5H), 3.486 - 3.510 (m, 0.5H), 3.312 (s, 3H), 3.200 - 3.252 (m, 1H), 2.992- 3.103 (m, 2H), 2.614-2.670 (m, 1H), 2.527 - 2.557 (m, 1H), 1.819 - 1.840 (m, 1H), 1.340-1.355 (d, J = 6 Hz, 1.5H), 1.238-1.253 (d, J = 6 Hz, 1.5H), 1.101 - 1.117 (m, 2H), 0.819- 0.846 (m, 2H). LC-MS: m/z 445.1 (M+H)+.

Compuesto 473 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-nicotinonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 8.492 (s, 1H), 7.568-7.569 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.277 (s, 1H), 7.121-7.125 (t, 1H), 7.064-7.068 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.720-6.725 (d, J=2Hz, 1H), 4.897 (m, 0.5H), 4.510-4.549 (m, 0.5H), 4.175 (m, 2.5H), 3.780 (m, 2.5H), 3.543 (t, 0.5H), 3.369 (s, 3H), 3.246-3.273 (m, 1H), 3.113-3.119 (m, 1H), 3.019-3.048 (t, 0.5H), 2.649-2.759 (m, 1H), 2.556-2.609 (m, 1H), 1.998-2.006 (m, 1H), 1.268-1.387 (m, 3H), 1.129-1.155 (m, 2H), 0.928-0.955 (m, 2H).LC-MS: m/z 462.1(M+H)+.

45 Compuesto 474 (Procedimiento general 1, Etapa I)

(R)-6-ciclopropil-5-(1-metoxi-isoquinolin-4-il)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 8.350-8.325 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.913 (s, 1H), 7.660 - 7.415 (m, 4H), 4.915 (s, 0.5H), 4.562-4.530 (m, 0.5H), 4.278 - 4.228 (m, 2.5H), 4.261 (s, 3H), 3.797 - 3.553 (m, 3H), 3.797 (s, 3H), 3.577 - 3.044 (m,

ES 2 694 160 T3

2.5H), 2.750 - 2.568 (m, 2H), 1.633 - 1.625 (m, 1H), 1.429 - 1.322 (m, 3H), 1.137 - 1.093 (m, 2H), 0.842 - 0.765 (m, 2H). LC-MS: m/z 486.1 (M+H)+.

Compuesto 299

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-4-metilnicotinonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.10 - 7.16 (m, 4H), 4.62 - 4.65 (m, 0.5H), 4.23 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 3.61 - 3.88 (m, 3.5H), 3.31 - 3.38 (m, 3H), 3.25 (br. s., 0.5H), 3.02 - 3.17 (m, 1H), 2.89 - 3.02 (m, 1H), 2.51 - 2.73 (m, 2H), 2.09 - 2.18 (m, 3H), 1.53 - 1.59 (m, 1H), 1.33 - 1.44 (m, 1H), 0.99 - 1.08 (m, 2H), 0.75 - 0.86 (m, 2H), 0.29 - 0.63 (m, 4H)

LC-MS: m/z 463.4 (M+H)+

10 Compuesto 300

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-4-metilnicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 4.70 (br. s., 0.5H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.27 (m, 1H), 4.12 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 3.81 - 3.94 (m, 1H), 3.66 - 3.78 (m, 1H), 3.32 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 3.08 - 3.21 (m, 1H), 2.97 - 3.08 (m, 1H), 2.14 - 2.25 (m, 3H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.04 - 1.14 (m, 2H), 0.81 - 0.89 (m, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.56 (br. s., 1H), 0.37 - 0.52 (m, 2H)

LC-MS: m/z 487.2 (M+H)+

Compuesto 627 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(6-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 6.64 - 6.49 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 14.9, 4.1 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 33.1, 13.9 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 18.0, 11.5 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 12.8, 9.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.34 - 2.95 (m, 3H), 2.82 - 2.49 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.88 - 1.49 (m, 8H), 1.57 (ddd, J = 12.5, 8.0, 4.5 Hz, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 1.14 (dt, J = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 0.96 - 0.81 (m, 3H).

LC-MS: m/z 447.2 (M+H)+

25 Compuesto 628 (R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.53 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 3H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 23.8, 17.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31 - 2.95 (m, 3H), 2.68 (ddd, J = 33.7, 17.4, 11.1 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.57 (ddd, J = 12.5, 8.1, 4.6 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 4H), 1.10 (s, 2H), 0.94 - 0.74 (m, 3H).

LC-MS: m/z 446.2 (M+H)+

Compuesto 411 (R)-5-(4-aminofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6.97 - 7.10 (m, 2H), 6.87 - 6.97 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.23 (br. s., 0.5H), 3.95 - 4.18 (m, 2H), 3.71 - 3.83 (m, 2.5H), 3.58 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.11 - 3.27 (m, 1.5H), 2.88 - 3.10 (m, 1H), 2.53 - 2.82 (m, 2H), 2.16 - 2.28 (m, 3H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.38 - 1.47 (m, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 0.98 - 1.13 (m, 2H), 0.75 - 0.93 (m, 2H)

LC-MS: m/z 433.5 (M+H)+

40 Compuesto 278 (R)-6-ciclopropil-5-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.05 - 4.21 (m, 2.5H), 3.91 - 4.00 (m, 3H), 3.69 - 3.87 (m, 2.5H), 3.52 - 3.69 (m, 0.5H), 3.33 - 3.46 (m, 3H), 3.13 - 3.29 (m, 1.5H), 2.97 - 3.11 (m, 1H), 2.65 - 2.83 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 3H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.39 - 1.49 (m, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 0.99 - 1.17 (m, 2H), 0.69 - 0.84 (m, 2H)

LC-MS: m/z 499.1 (M+H)+

Compuesto 282 (R)-6-ciclopropil-5-(2-fluorobifenil-4-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

ES 2 694 160 T3

- 5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.57 (m, 3H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.04 - 4.32 (m, 2.5H), 3.69 - 3.89 (m, 2.5H), 3.58 (t, J = 10.8 Hz, 0.5H), 3.34 - 3.42 (m, 3H), 3.12 - 3.30 (m, 1.5H), 2.93 - 3.12 (m, 1H), 2.64 - 2.82 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.04 - 1.15 (m, 2H), 0.87 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 2H)
- LC-MS: m/z 513.1 (M+H)⁺
- Compuesto 318 (Procedimiento general 6, Etapa G')
- (R)-6-ciclopropil-5-(3-metil-piridil-5-il)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo
- 10 ¹H RMN (METANOL-d) δ 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J=0.4Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 0.5H), 4.42 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.22-4.24 (m, 1.5H), 4.14 (d, J=13.2Hz, 0.5H), 3.94 (d, J=13.2Hz, 0.5H), 3.68 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.55-3.62 (m, 0.5H), 3.31-3.33 (m, 3H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 0.5H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.26 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H), 0.91-0.94 (m, 2H)
- LC-MS: m/z 434.2 (M+H)⁺
- Compuesto 319 (Procedimiento general 6, Etapa G')
- 15 (R)-6-ciclopropil-5-(4-metanosulfonil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo
- ¹H RMN (METANOL-d) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 3H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.43 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H)
- 20 LC-MS: m/z 497.2 (M+H)⁺
- Compuesto 320 (Procedimiento general 6, Etapa G')
- (R)-2-ciclopropil-2'-metoxi-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-[3,3']bipiridinil-5-carbonitrilo
- 25 ¹H RMN (METANOL-d) δ 8.22 (dd, J1=2.0 Hz, J2=4.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J1=2.0 Hz, J2=7.2 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.78 (s, 0.5H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 3.5H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 0.5H), 3.33 (s, 3H), 3.09-3.25 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 0.5H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.49-1.52 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 1.3H), 1.28 (dd, J1=2.4 Hz, J2=6.4 Hz, 1.7H), 0.99-1.10 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H)
- LC-MS: m/z 450.2 (M+H)⁺
- Compuesto 321 (Procedimiento general 6, Etapa G')
- (R)-5-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo
- 30 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.71 (dd, J1 = 2.0 Hz, J2=6.4 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.50 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 0.5H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.67-3.69 (m, 2H), 3.57-3.58 (m, 0.5H), 3.33 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 2.96-2.97 (m, 0.5H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 1.3H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 1.7H), 1.09-1.10 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H)
- LC-MS: m/z 462.1 (M+H)⁺
- 35 Compuesto 322 (Procedimiento general 6, Etapa G')
- (R)-6-ciclopropil-5-(3-metoximetil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo
- 40 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 0.5H), 4.50 (s, 2H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 0.5H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 0.6H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.04-3.29 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 0.5H), 2.59-2.81 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 1.4H), 1.31 (d, J=6.4 Hz, 1.6 H), 1.02-1.09 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H)
- LC-MS: m/z 463.2 (M+H)⁺
- Compuesto 323 (Procedimiento general 6, Etapa G')
- (R)-6-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo
- 45 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.99 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 3.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87

ES 2 694 160 T3

- 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H)

LC-MS: m/z 467.2 (M+H)⁺

Compuesto 324 (Procedimiento general 6, Etapa G')

5 (R)-6-ciclopropil-5-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) δ 7.25 - 7.34 (m, 2H), 6.75 - 6.79 (m, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 3.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H)

10 LC-MS: m/z 467.2 (M+H)⁺.

Compuesto 325 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 3.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

LC-MS: m/z 472.2 (M+H)⁺.

Compuesto 326 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-N-(4-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il]-fenil)-acetamida

20 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

LC-MS: m/z 476.2 (M+H)⁺.

25 Compuesto 327 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-3-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il}-N-metil-benzamida

30 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 3.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

LC-MS: m/z 476.2 (M+H)⁺.

Compuesto 329 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-5-(3-metanosulfonil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (METANOL-d) δ 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 5H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

LC-MS: m/z 497.1 (M+H)⁺.

Compuesto 330 (Procedimiento general 6, Etapa G')

40 (R)-N-(4-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il}-bencil)-metanosulfonamida

45 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 3H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 3.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

LC-MS: m/z 526.2 (M+H)+.

Compuesto 331 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-4-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il}-N-metil-bencenosulfonamida

- 5 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.43 (s, 3H), 3.16 - 3.25 (m, 1.5H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

LC-MS: m/z 512.2 (M+H)+.

- 10 Compuesto 332 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-5-[3-(pirrolidino-1-carbonil)-fenil]-nicotinonitrilo

- 15 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.57 - 7.59 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.45 - 3.62 (m, 4.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 - 1.99 (m, 4H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 516.2 (M+H)+.

Compuesto 333 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-5-[4-(pirrolidino-1-carbonil)-fenil]-nicotinonitrilo

- 20 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 4.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 - 1.99 (m, 4H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

LC-MS: m/z 516.2 (M+H)+.

Compuesto 335 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-N-(3-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il}-bencil)-metanosulfonamida

- 25 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.87 (s, 3H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 526.2 (M+H)+.

- 30 Compuesto 336 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-5-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

- 35 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 3.88 - 4.12 (m, 5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.21 - 1.41 (m, 4H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H), 0.61 - 0.69 (m, 2H), 0.35 - 0.41 (m, 2H).

LC-MS: m/z 489.2 (M+H)+.

Compuesto 337 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-5-(4-propoxi-fenil)-nicotinonitrilo

- 40 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 3.98 - 4.12 (m, 4H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.78 - 1.89 (m, 2H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 5H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

LC-MS: m/z 477.2 (M+H)+.

Compuesto 340 (Procedimiento general 6, Etapa G')

- 45 (R)-N-(4-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il}-bencil)-acetamida

1H RMN (METANOL-d) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 3H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

5 LC-MS: m/z 490.1 (M+H)+.

Compuesto 346 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-5-(4-fluoro-piridil-3-il)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

10 1H RMN (METANOL-d) δ 8.10 - 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 4.79 - 4.78 (d, J = 1.2 Hz, 0.5H), 4.44 - 4.41 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.68 - 3.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (t, J=11.6 Hz, 0.5H), 3.33 (s, 3H), 3.26 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 0.5H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.56 - 1.54 (m, 1H), 1.39 - 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.27 - 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.11 - 1.09 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 0.89 - 0.87 (m, 2H). LC-MS: m/z 438.1 (M+H)+.

Compuesto 347 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

15 1H RMN (METANOL-d) δ 7.87 - 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (d, J = 13.2 Hz, 0.5H), 3.69 - 3.66 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 0.5H), 3.33 (s, 3H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 0.5H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 3H), 1.12 - 1.09 (m, 1H), 0.89 - 0.86 (m, 2H). LC-MS: m/z 444.1 (M+H)+.

Compuesto 348 (Procedimiento general 6, Etapa G')

20 (R)-6-ciclopropil-5-(2-metoximetil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

1H RMN (METANOL-d) δ 7.53-7.55 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 4.79 (s, 0.5H), 4.42 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 4.04-4.15 (m, 4H), 3.93 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 3.59-3.69 (m, 2.5H), 3.33 (s, 3H), 3.20 (d, J=4.8 Hz, 4H), 2.95-3.18 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.40-1.5 (m, 2.3H), 1.27-1.38 (m, 1.7H), 1.02-1.09 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H).

25 LC-MS: m/z 463.2 (M+H)+.

Compuesto 349 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-nicotinonitrilo

30 1H RMN (METANOL-d) δ 7.60 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.21 - 4.38 (m, 2H), 3.88 - 3.95 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 1H), 2.97 - 3.08 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.19 (m, 2H), 0.78 - 0.95 (m, 2H). LC-MS: m/z 423.2 (M+H)+.

Compuesto 350 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-N-(3-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il}-fenil)-metanosulfonamida

35 1H RMN (METANOL-d) δ 7.45 - 7.48 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 512.1 (M+H)+.

Compuesto 351 (Procedimiento general 6, Etapa G')

40 (R)-6-ciclopropil-5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

1H RMN (METANOL-d) δ 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.12 (m, 2H), 0.85 - 0.95 (m, 2H).

45 LC-MS: m/z 438.2 (M+H)+.

Compuesto 358 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

ES 2 694 160 T3

¹H RMN (METANOL-d) 7.742 (s, 1H), 7.499 (s, 1H), 4.365-7.255 (m, 5H), 5.410 (s, 2H), 4.773 (s, 0.5H), 4.429 - 4.359 (m, 1H), 4.109 - 4.004 (m, 2H), 3.924 - 3.891 (m, 0.5H), 3.683 - 3.655 (m, 2H), 3.592 - 3.535 (m, 0.5H), 3.328 (s, 3H), 3.255 - 3.041 (m, 2H), 2.954 - 2.898 (m, 0.5H), 2.801 - 2.588 (m, 2H), 2.260 (s, 3H), 1.909 -1.869 (m, 1H), 1.375 - 1.246 (m, 3H), 1.071 (s, 2H), 0.90 - 0.80 (m, 2H). LC-MS: m/z 499.2(M+H)+.

5 Compuesto 359 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-5-(2-etil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

10 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 4.80 - 4.79 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.60 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.26 - 3.06 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (d, J = 12 Hz, 0.5H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H), 1.08 - 1.03 (m, 5.5H) 0.82 - 0.80 (m, 2H). LC-MS: m/z 447.2 (M+H)+.

Compuesto 362 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-6-ciclopropil-5-(3-dimetilamino-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (METANOL-d) δ 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 2H), 3.91-3.95 (m, 0.5H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 4H), 3.21-3.31 (m, 1.5H), 3.16 (s, 7H), 2.96-2.98 (m, 0.5H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.38-1.40 (d, J=6.4 Hz, 1.3H), 1.27-1.28 (d, J=6.4 Hz, 1.7H), 1.07-1.09 (m, 2H), 0.81-0.84 (m, 2H). LC-MS: m/z 462.1 (M+H)+.

Compuesto 365 (Procedimiento general 6, Etapa G')

20 (R)-6-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) δ 7.64 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 3.88 - 4.12 (m, 5.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 423.1 (M+H)+.

25 Compuesto 366 (Procedimiento general 6, Etapa G')

Metil éster del ácido (R)-3-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il]-benzoico

30 ¹H RMN (METANOL-d) δ 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 3.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 477.1 (M+H)+.

Compuesto 369 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-2-ciclopropil-2'-fluoro-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-[3,3']bipiridinil-5-carbonitrilo

35 ¹H RMN (METANOL-d) δ 8.31 - 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 0.5H), 4.45 - 4.37 (m, 0.5H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 3.68 - 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (t, J=12 Hz, 0.5H), 3.34 - 3.33 (m, 3.5H), 3.18 - 3.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.28 - 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.13 - 0.90 (m, 1H), 0.90 - 0.88 (m, 1H). LC-MS: m/z 438.2 (M+H)+.

Compuesto 372 (Procedimiento general 6, Etapa G')

40 (R)-6-ciclopropil-5-(2-hidroximetil-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 - 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.10 - 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 0.5H), 4.53 - 4.34 (M, 2.5H), 4.22 - 4.05 (m, 2.5H), 3.79 - 3.71 (m, 2.5H), 3.60 - 3.54 (M, 0.5H), 3.48 (S, 1H), 3.37 (S, 3H), 3.19 - 3.14 (M, 1.5H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (M, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.31 - 1.30 (d, J = 4.8 Hz, 1.5H), 1.10 - 1.07 (m, 2H). LC-MS: m/z 449.1 (M+H)+.

45 Compuesto 380 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-N-(4-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il}-fenil)-metanosulfonamida

¹H RMN (METANOL-d) δ 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.43 (s, 3H), 3.16 - 3.25 (m, 1.5H),

3.03 (s, 3H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 512.2 (M+H)⁺.

Compuesto 393 (Procedimiento general 6, Etapa G')

(R)-4-{5-ciano-2-ciclopropil-6-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

- 5 [0820] ¹H RMN (METANOL-d) δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 0.5H), 4.35 - 4.48 (m, 3H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 0.5H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.52 - 3.62 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 0.5H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H). LC-MS: m/z 498.1 (M+H)⁺.

Compuesto 405 (Procedimiento general 6, Etapa G')

- 10 (R)-6-ciclopropil-5-(2,3-difluoro-fenil)-2-[4-(3-metoxi-propionil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-metil-nicotinonitrilo

¹H RMN (METANOL-d) δ 7.26-7.39 (m, 2H), 7.07 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.72 (s, 0.5H), 4.41-4.45 (m, 1H), 4.07-4.19 (m, 2H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 0.5H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 0.5H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 0.5H), 2.60-2.81 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 1.3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 1.7H), 1.06-1.1 (m, 2H), 0.82-0.89 (m, 2H). LC-MS: m/z 455.1 (M+H)⁺.

- 15 Compuesto 589

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

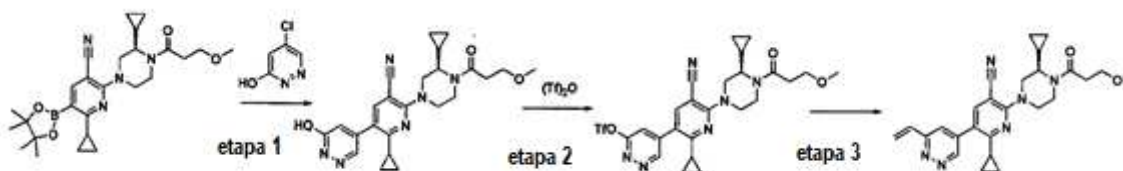
Fue obtenido por el mismo procedimiento del Compuesto 527.

- 20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.76 (m, 0.5H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 3.92 (br. s., 2H), 3.78 (br. s., 1H), 3.39 - 3.56 (m, 1H), 3.23 (br. s., 1H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.05 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 2H), 2.17 - 2.29 (m, 3H), 1.55 - 1.60 (m, 1H), 1.38 - 1.47 (m, 1H), 1.27-1.33(br. s., 1H), 1.12 (br. s., 2H), 0.64 (br. s., 2H), 0.33 - 0.54 (m, 2H)

LC-MS: m/z 458.3 (M+H)⁺

Compuesto 674

- 25 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo



Etapa 1 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-hidroxi-piridazin-4-il)nicotinonitrilo

- 30 Una mezcla de (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropilo)piperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (200 mg, 0.42 mmol), 5-cloropiridazin-3-ol (109 mg, 0.625 mmol), CsF (127 mg, 0.84 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (17 mg) en dioxano y agua se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 120 mg del compuesto del título.

LC-MS : m/z 449.2 (M+H)⁺

Etapa 2 (R)-5-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)piridazin-3-iltrifluorometanosulfonato

- 35 Una solución de (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-hidroxi-piridazin-4-il)nicotinonitrilo (120 mg, 0.27 mmol), Tf₂O (100 mg, 0.48 mmol) y TEA (0.1 mL) en DCM se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 60 mg del compuesto del título.

- 40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 1.5H), 4.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.14 (brs, 0.5H), 3.93 (br. s., 0.5H), 3.75 (br. s., 2.5H), 3.39 (s, 3H), 3.21 - 3.36 (m, 3H), 2.54 - 2.83 (m, 2H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.08 - 1.28 (m, 5H), 0.48-0.63 (m, 4H).

LC-MS: m/z 580.7 (M+H)⁺

Etapa 3 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo (Compuesto 674)

5 Una mezcla de (R)-5-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)piridazin-3 trifluorometanosulfonato de etilo (25 mg, 0.043 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (12 mg, 0.083 mmol), TEA (20 mg, 0.215 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (3.5 mg) en i-PrOH y agua se calentó a 100°C por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 11 mg del compuesto del título.

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.21 (br. s., 1H), 7.68(s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.8 Hz, 1.5H), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.05 - 4.18 (m, 0.5H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.63 - 3.83 (m, 2.5H), 3.38 (s, 3H), 3.18 - 3.33 (m, 2H), 3.15 (br. s., 1H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 1.29 - 1.40 (m, 3H), 1.07 (dd, J = 7.4, 2.9 Hz, 2H), 0.61 - 0.44 (m, 4H).

LC-MS : m/z 459.0 (M+H)⁺

Compuesto 675

15 (R)-5-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)piridazin-3-il trifluorometanosulfonato

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 1.5H), 4.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.14 (brs, 0.5H), 3.93 (br. s., 0.5H), 3.75 (br. s., 2.5H), 3.39 (s, 3H), 3.21 - 3.36 (m, 3H), 2.54 - 2.83 (m, 2H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.08 - 1.28 (m, 5H), 0.48-0.63 (m, 4H).

LC-MS : m/z 580.7 (M+H)⁺

20 Compuesto 687

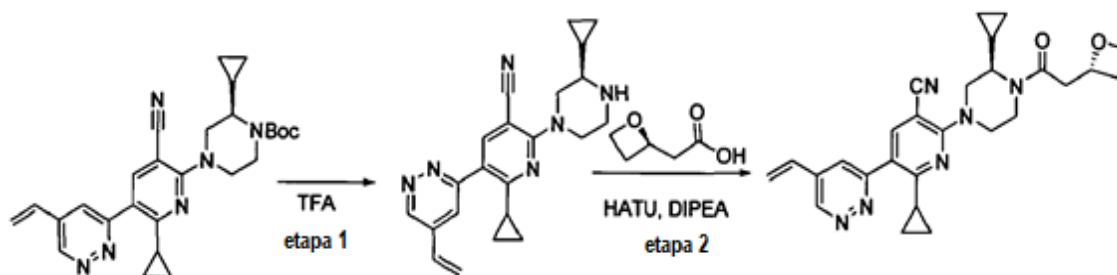
(R)-5-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)piridazin-3-il trifluorometanosulfonato

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.42 (br. s., 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1.5H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (brs, 0.5H), 4.05 (brs, 0.5H), 3.76 (br. s., 1H), 3.24-3.40 (m, 2.5H), 1.89 - 1.97 (m, 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.29 - 1.34 (m, 3H), 0.99 - 1.20 (m, 4H), 0.78 - 0.90 (m, 2H), 0.41 - 0.66 (m, 4H).

LC-MS : m/z 563.0 (M+H)⁺

Compuesto 766

6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo



30 Etapa 1 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

35 Una solución en agitación de 4-(3-ciano-6-ciclopropil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)piridin-2-il)-2-ciclopropiloiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (100 mg, 0.2 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, y salmuera. La capa orgánica se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo que se usó sin purificación adicional (70 mg)

Etapa 2. Compuesto 766

A un ácido 2-(oxetan-2-il)acético agitado (20 mg) en CH₂Cl₂ se añadió HATU (72 mg, 0.19 mmol) seguido de DIPEA, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo (70 mg). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se

ES 2 694 160 T3

apagó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturada, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por TTPT para dar el producto.

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.23 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.11 - 5.36 (m, 1H), 4.48 - 4.77 (m, 4H), 4.08 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 0.5H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 0.5H), 3.32 (br. s., 1H), 3.05 - 3.27 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1.5H), 2.79 - 2.90 (m, 2H), 2.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 1.25 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 3H), 0.94 - 1.12 (m, 2H), 0.51 - 0.72 (m, 2H), 0.35 - 0.49 (m, 2H)

LC-MS: m/z 471.6 (M+H)⁺

Compuesto 769

10 (R,E)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(5-hidroxipent-2-enoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.26 - 6.48 (m, 1H), 6.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.89 - 4.21 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (br. s., 1H), 3.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.08 (td, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 2.50 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.18 - 2.29 (m, 3H), 1.36 - 1.50 (m, 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.88 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.51 (br. s., 1H), 0.44 (br. s., 2H)

LC-MS: m/z 485.6 (M+H)⁺

Compuesto 768

6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.71 - 5.86 (m, 1H), 5.27 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.76 (m, 1H), 4.49 - 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.37 (m, 1H), 4.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.86 (m, 1H), 3.20 - 3.36 (m, 1H), 2.93 - 3.20 (m, 3H), 2.74 - 2.93 (m, 2H), 2.46 - 2.66 (m, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 3H), 1.78 (br. s., 1H), 1.41 - 1.51 (m, 2H), 1.33 - 1.41 (m, 1H), 1.10 - 1.20 (m, 2H), 0.89 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 2H), 0.58 - 0.72 (m, 1H), 0.53 (br. s., 1H), 0.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H)

25 LC-MS: m/z 485.6 (M+H)⁺

Compuesto 767

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.28 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.47 (m, 1H), 4.26 - 4.36 (m, 1H), 4.01 - 4.13 (m, 1H), 3.83 - 3.98 (m, 2H), 3.65 - 3.83 (m, 1H), 3.13 - 3.29 (m, 2H), 2.98 - 3.13 (m, 1H), 2.46 - 2.68 (m, 2H), 2.19 - 2.29 (m, 3H), 1.84 - 2.10 (m, 1H), 1.42 - 1.55 (m, 1H), 1.15 (br. s., 1H), 0.81 - 0.95 (m, 3H), 0.63 (br. s., 1H), 0.53 (br. s., 1H), 0.32 - 0.48 (m, 2H)

LC-MS: m/z 459.6 (M+H)⁺

Compuesto 749

35 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.99 (m, 2H), 3.71 - 3.83 (m, 1H), 3.07 - 3.36 (m, 3H), 2.42 - 2.71 (m, 2H), 1.88 - 2.02 (m, 1H), 1.20 - 1.40 (m, 3H), 1.01 - 1.12 (m, 2H), 0.45-0.78 (m, 4H)

40 LC-MS :m/z 473.3 (M+H)⁺

Compuesto 724

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.22 (s, 1H), 7.93 - 8.03 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.80-4.02 (m, 2H), 3.58 - 3.74 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.26 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.32 (m, 1H), 1.23 - 1.30 (m, 3H), 0.98 - 1.08 (m, 2H), 0.41- 0.72 (m, 4H)

LC-MS : m/z 445.2 (M+H)⁺

Compuesto 723

(6-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)piridazin-4-il)carbamato de (R)-tert-butilo

5 La mezcla de ((R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (67 mg, 0.157 mmol), (6-cloropiridazin-4-il)carbamato de tert-butilo (30 mg, 0.131 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.007 mmol) y CsF (40 mg, 0.216 mmol) en dioxano/H₂O se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró. El filtrado se sometió a partición entre EtOAc (30 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en crudo que se purificó mediante TLC preparativa para dar 20 mg del producto.

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 4.64 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.66 - 3.84 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 2.50 - 2.61 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.21 - 1.28 (m, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.41 - 0.80 (m, 4H)

LC-MS: m/z 534.3 (M+H)⁺

Compuesto 716

15 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.71 - 5.84 (m, 1H), 4.64 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.01 - 4.16 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.65 - 3.83 (m, 1H), 3.05 - 3.25 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.50 - 2.68 (m, 2H), 2.12 - 2.30 (m, 1H), 1.19 - 1.27 (m, 3H), 1.00 - 1.11 (m, 2H), 0.39 - 0.62 (m, 1H)

20 LC-MS : m/z 445.2 (M+H)⁺

Compuesto 715

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.20 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.80 - 4.12 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 3.07 - 3.18 (m, 1H), 1.87 - 2.04 (m, 1H), 1.19 - 1.29 (m, 3H), 1.06 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 2H), 0.47 - 0.65 (m, 4H)

LC-MS : m/z 445.2 (M+H)⁺

Compuesto 696

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.9 Hz, 2.5H), 3.98 - 4.54 (m, 1H), 3.51 - 3.88 (m, 1H), 3.00 - 3.45 (m, 1H), 2.16 - 2.28 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.17 - 1.30 (m, 3H), 0.95 - 1.11 (m, 4H), 0.77 - 0.87 (m, 2H), 0.39 - 0.64 (m, 1H) LC-MS : m/z 441.2 (M+H)⁺

Compuesto 686

35 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo

40 La mezcla de (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0.235 mmol), 5-cloro-3-vinilpiridazina (30 mg, 0.213 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0.011 mmol) y CsF (98 mg, 0.640 mmol) en dioxano/H₂O se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró. El filtrado se sometió a partición entre EtOAc (30 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 25 mg del producto.

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.87 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.87 (m, 1H), 3.07 - 3.36 (m, 3H), 2.46 - 2.70 (m, 2H), 1.81 - 2.03 (m, 1H), 1.20 - 1.34 (m, 3H), 1.03 - 1.13 (m, 2H), 0.60 - 0.69 (m, 1H), 0.46 - 0.57 (m, 4H)

LC-MS: m/z 445.2 (M+H)⁺

Compuesto 671

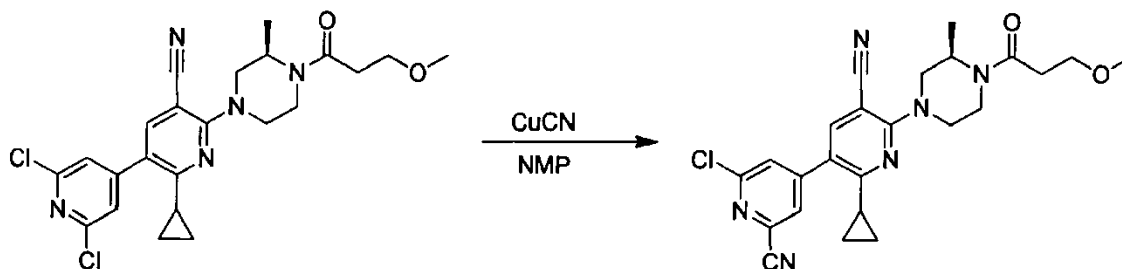
(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-hidroxi-3-piridazin-4-il)nicotinonitrilo

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 12.36 (br. s., 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.01 - 4.19 (m, 1H), 3.89 - 3.98 (m, 2H), 3.60 - 3.85 (m, 1H), 3.01-3.29 (m, 3H), 2.60 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 2H), 1.87 - 2.05 (m, 1H), 1.14- 1.26 (m, 3H), 0.31 - 1.14 (m, 4H).

LC-MS : m/z 435.2 (M+H)⁺

5 Compuesto 673

(R)-6'-cloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-2',5-dicarbonitrilo



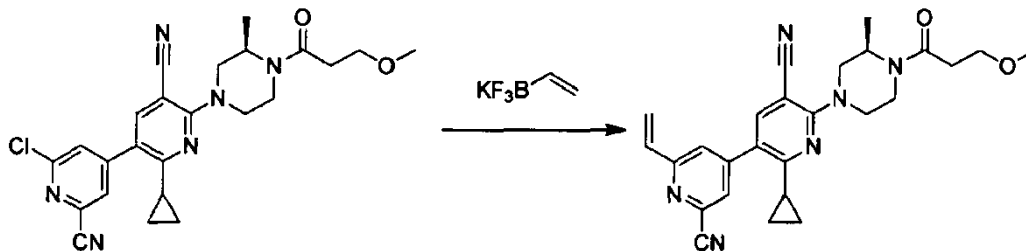
10 La mezcla de (R)-2'-6'-dicloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo (40 mg, 0.084 mmol), CuCN (15 mg, 0.169 mmol), CuI (1 mg) en NMP (2 mL) se agitó a 230°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc (30 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante Pre-TLC para dar 20 mg del producto.

15 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 4.91 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 4.24 - 4.48 (m, 2.5H), 3.69 - 3.79 (m, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 0.5H), 3.33 - 3.44 (m, 4H), 3.18 - 3.29 (m, 1.5H), 3.10-3.25 (m, 1.5H), 2.63 - 2.82 (m, 1H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.23 - 1.28 (m, 4H), 1.04 - 1.15 (m, 2H)

LC-MS: m/z 465.2 (M+H)⁺

Compuesto 672

(R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-6'-vinil-[3,4'-bipiridin]-2',5-dicarbonitrilo



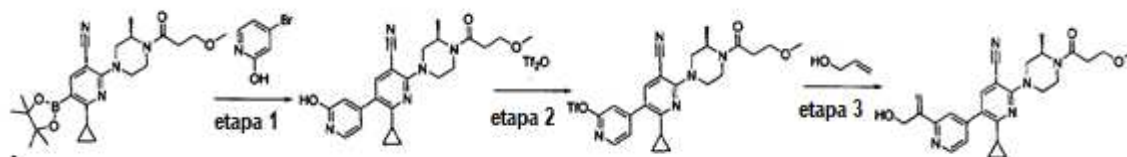
20 La mezcla de (R)-6'-cloro-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-2',5-dicarbonitrilo (10 mg, 0.0215 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (5 mg, 0.032 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1 mg, 0.001 mmol) y CsF (10 mg, 0.064 mmol) en dioxano/H₂O se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró. El filtrado se sometió a partición entre EtOAc (30 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 5 mg del producto.

25 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7.63 (s, 2H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 9.5 Hz, 0.5H), 4.25 - 4.46 (m, 2.5H), 3.71 - 3.86 (m, 3.5H), 3.35 - 3.42 (m, 3.5H), 3.03 - 3.29 (m, 1.5H), 2.63 - 2.82 (m, 1H), 2.53 - 2.62 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 1.34 - 1.40 (m, 2H), 1.20 - 1.26 (m, 3H), 1.00 - 1.11 (m, 2H).

LC-MS: m/z 457.2 (M+H)⁺

Compuesto 653

(R)-2-ciclopropil-2'-(3-hidroxi-prop-1-en-2-il)-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo



Etapa 1 (R)-2-ciclopropil-2'-hidroxi-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

Una mezcla de (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0.22 mmol), 4-bromopiridin-2-ol (38 mg, 0.22 mmol), CsF (66 mg, 0.44 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (5 mg) en dioxano y agua se calentó a 100°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 52 mg del compuesto del título.

LC-MS: m/z 422.1 (M+H)⁺

Etapa 2 (R)-5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-2'-il trifluorometanosulfonato

Una solución de (R)-2-ciclopropil-2'-hidroxi-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo (100 mg, 0.24 mmol), Tf₂O (40 mg) y TEA (1 gota) en DCM (5 mL) se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 60 mg del compuesto del título.

LC-MS: m/z 554.1 (M+H)⁺

Etapa 3 (R)-2-ciclopropil-2'-(3-hidroxi-prop-1-en-2-il)-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo Compuesto 653

Una mezcla de (R)-5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-2'-il trifluorometanosulfonato (150 mg, 0.27 mmol), prop-2-en-1-ol (31 mg, 0.54 mmol), TEA (30 mg, 0.30 mmol), Pd(OAc)₂ (15 mg, 0.0675 mmol) y Dppf (72 mg, 0.13 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa y HPLC preparativa para proporcionar 16 mg del compuesto del título.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.92 (brs, 0.5H), 4.65 (s, 2H), 4.54 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.20 - 4.46 (m, 2.5H), 3.68 - 3.88 (m, 2.5H), 3.49 - 3.65 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.01 - 3.27 (m, 1.5H), 2.64 - 2.85 (m, 1H), 2.51 - 2.64 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.25 - 1.36 (m, 1.5H), 1.17 - 1.25 (m, 2H), 0.95 - 1.09 (m, 2H). LC-MS: m/z 462.1 (M+H)⁺

Compuesto 765

6-ciclopropil-2-((R)-3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(2-vinilquinoxalin-5-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.00 (s, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 7.80 - 7.91 (m, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 7.00 - 7.13 (m, 1H), 6.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 10.0 Hz, 0.5H), 4.47 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 4.40 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 3.85 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 3.71 - 3.81 (m, 2H), 3.59 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 3.46 - 3.55 (m, 0.5H), 3.40 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.05 - 3.14 (m, 2H), 3.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.55 - 2.83 (m, 3H), 2.28 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 2.10 (m, 3H), 1.02 - 1.12 (m, 6H), 0.84 - 0.95 (m, 2H), 0.72 - 0.81 (m, 1H), 0.59 - 0.70 (m, 1H)

LC-MS : m/z 525.6 (M+H)⁺

Compuesto 760

2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.22 - 5.34 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 1H), 4.52 - 4.63 (m, 1H), 4.22 - 4.41 (m, 2H), 4.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.91 (br. s., 1H), 3.38 (s, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.94 - 3.09 (m, 2H), 2.68 - 2.94 (m, 3H), 2.49 - 2.63 (m, 1H), 2.14 - 2.28 (m, 3H), 1.27 (s, 1H), 1.12 (br. s., 2H), 0.88 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 2H), 0.62 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.34 - 0.51 (m, 2H)

LC-MS : m/z 484.7 (M+H)⁺

Compuesto 761

2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((S)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.22 - 5.34 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 1H), 4.52 - 4.63 (m, 1H), 4.22 - 4.41 (m, 2H), 4.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.91 (br. s., 1H), 3.38 (s, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.94 - 3.09 (m, 2H), 2.68 - 2.94 (m, 3H), 2.49 - 2.63 (m, 1H), 2.14 - 2.28 (m, 3H), 1.27 (s, 1H), 1.12 (br. s., 2H), 0.88 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 2H), 0.62 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.34 - 0.51 (m, 2H)

LC-MS : m/z 484.7 (M+H)⁺

Compuesto 664

10 (R)-2-ciclopropil-6-(4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.50 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.66 (m, 2H), 1.99 - 2.07 (m, 1H), 1.30 - 1.50 (m, 3H), 1.21 (dt, J = 7.2, 3.5 Hz, 2H), 1.11 - 1.17 (m, 1H), 0.91 - 1.09 (m, 5H).

15 LC-MS : m/z 430.2 (M+H)⁺

Compuesto 739

(R)-metil 4-(4-(2'-cloro-5-ciano-2-ciclopropil-3,4'-bipiridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoate

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.81 - 3.94 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.06 - 3.36 (m, 1.5H), 2.84 (br. s., 1.5H), 2.71 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 2.50 - 2.66 (m, 1H), 1.91 - 2.07 (m, 1H), 1.33 (br. s., 1H), 1.27 (br. s., 1H), 1.14 - 1.25 (m, 2H), 1.05 (dd, J = 7.5, 3.4 Hz, 2H), 0.61 (br. s., 1H), 0.54 (br. s., 1H), 0.45 (d, J = 4.1 Hz, 2H).

LC-MS : m/z 494.2 (M+H)⁺

Compuesto 738

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

25 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.55 - 8.78 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.22 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 4.01 (br. s., 0.5H), 3.68 (br. s., 1.5H), 3.34 - 3.53 (m, 1H), 3.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.32 (br. s., 1H), 1.27 (br. s., 1H), 1.21 (br. s., 2H), 1.02 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.48 (br. s., 1H).

30 LC-MS : m/z 430.2 (M+H)⁺

Compuesto 747

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(4-metoxibutanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

35 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.67 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.31 (br. s., 1H), 6.95 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.70-4.12 (br. s., 2H), 3.46 (br. s., 2H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (br. s., 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.49 (br. s., 2H), 1.89 - 2.14 (m, 4H), 1.27 - 1.31 (m, 1H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 1.00 - 1.08 (m, 2H), 0.59 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 0.47 (d, J = 5.0 Hz, 2H).

LC-MS : m/z 472.5 (M+H)⁺

Compuesto 753

40 (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(4-hidroxibutanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

45 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 0.5H), 3.73 (br. s., 2H), 3.05 - 3.32 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.57 (br. s., 3H), 2.00 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.98 (m, 2H), 1.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 1.21 (br. s., 2H), 1.01 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 0.61 (br. s., 1H), 0.54 (br. s., 1H), 0.30 - 0.50 (m, 2H).

LC-MS : m/z 458.6 (M+H)⁺

Compuesto 726

(R)-2-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.21 - 6.33 (m, 1H), 5.50 - 5.60 (m, 1H), 4.54 - 4.71 (m, 1H), 4.33 - 4.49 (m, 1.5H), 4.02 - 4.22 (m, 2H), 3.87 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 3.33 - 3.50 (m, 4H), 3.03 - 3.23 (m, 2.5H), 2.21 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 1.96 - 2.16 (m, 2H), 1.11 - 1.24 (m, 2H), 0.94 - 1.11 (m, 5H), 0.84 - 0.92 (m, 3H).

LC-MS: m/z 446.1 (M+H)⁺

Compuesto 721

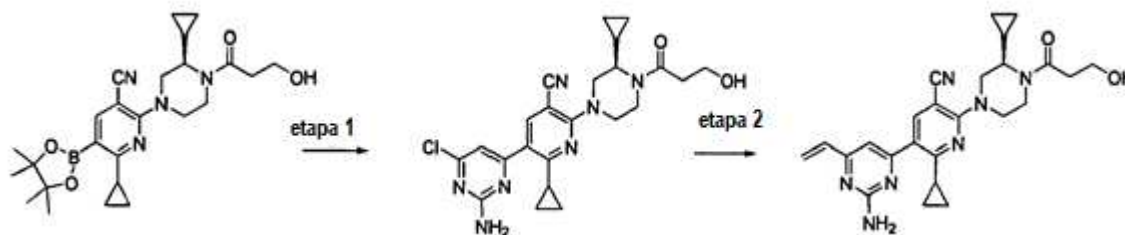
(R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

10 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.23 - 6.35 (m, 1H), 5.55 - 5.63 (m, 1H), 4.58 - 4.74 (m, 1.5H), 4.38 - 4.50 (m, 1.5H), 3.87 - 4.00 (m, 2H), 3.78 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.55 (m, 1H), 3.05 - 3.24 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 2H), 1.25 - 1.33 (m, 6H), 0.84 - 0.95 (m, 4H)

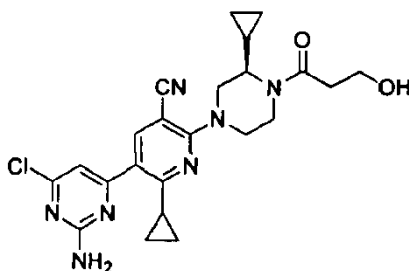
LC-MS: m/z 446.1 (M+H)⁺

15 Compuesto 719

(R)-5-(2-amino-6-vinilpirimidin-4-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

Etapa 1
il)nicotinonitrilo

(R)-5-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo



20 A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (270 mg, 0.58 mmol) en una mezcla de dimetoxietano (5 mL) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (0.8 mL) se añadieron (R)-6-ciclopropilo-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil) piperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (100 mg, 0.22 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0.1 eq) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó durante 2 horas a 25 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la capa orgánica separada se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó a su vez con una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación, el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5%-20% en éter de petróleo para dar (R)-5-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (140 mg en crudo).

30 LC-MS: m/z 468.2 (M+H)⁺

Etapa 2: Compuesto 719

(R)-5-(2-amino-6-vinilpirimidin-4-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

Una mezcla de (R)-5-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo anterior (60 mg, 0.13 mmol), vinilfluoroborato de potasio (25 mg, 0.2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0.1 eq) y

ES 2 694 160 T3

CsF (40 mg, 0.26 mmol) se suspendió en 5 mL de dioxano y 1 mL de agua, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. Una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. (70% de rendimiento)

5 LC-MS: m/z 460.2 (M+H)⁺

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.44 (br. s., 2H), 4.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.63 - 3.84 (m, 2H), 3.17 - 3.31 (m, 2H), 3.00 - 3.17 (m, 1H), 2.50 - 2.66 (m, 2H), 2.30 - 2.45 (m, 1H), 1.17 - 1.28 (m, 3H), 0.97 - 1.13 (m, 2H), 0.61 (br. s., 1H), 0.54 (br. s., 1H), 0.46 (br. s., 2H).

10 LC-MS: m/z 460.2 (M+H)⁺

Compuesto 663

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-vinilpirimidin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.19 - 9.32 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.51 - 6.63 (m, 1H), 5.80 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.66 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.97 (m, 2H), 3.67 - 3.82 (m, 2H), 3.32 (br. s., 1H), 3.20 - 3.29 (m, 2H), 3.02 - 3.20 (m, 2H), 2.49 - 2.66 (m, 2H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.02 - 1.10 (m, 2H), 0.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.47 (br. s., 2H).

LC-MS : m/z 445.2 (M+H)⁺

Compuesto 701

20 (R)-5-(2-amino-6-(2-aminoetil)pirimidin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.97 - 8.12 (m, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 6.21 (br. s., 2H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.52 (br. s., 3H), 3.31 (br. s., 3H), 3.22 (br. s., 2H), 2.38 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.19 - 1.28 (m, 3H), 0.96 - 1.14 (m, 4H), 0.75 - 0.87 (m, 2H), 0.62 (br. s., 1H), 0.51 (br. s., 2H), 0.38 - 0.48 (m, 1H).

25 LC-MS : m/z 473.3 (M+H)⁺

Compuesto 759

(R)-5-(2-amino-6-vinilpirimidin-4-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.27 (br. s., 2H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.16 (br. s., 3H), 4.01 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 1H), 3.65 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.18 - 3.32 (m, 2H), 3.02 - 3.18 (m, 1H), 2.32 - 2.47 (m, 1H), 1.18 - 1.32 (m, 3H), 1.00 - 1.11 (m, 2H), 0.63 (br. s., 2H), 0.46 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 460.2 (M+H)⁺

Compuesto 727

35 (R)-5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.51 (br. s., 1H), 6.66 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.88 (br. s., 1H), 5.66 - 5.83 (m, 1H), 4.44 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.38 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.98 - 4.10 (m, 1H), 3.91 (br. s., 2H), 3.84 (br. s., 1H), 3.60 - 3.79 (m, 3H), 3.08 - 3.25 (m, 2H), 2.89 - 3.08 (m, 1H), 2.47 - 2.65 (m, 2H), 2.40 (br. s., 2H), 2.01 - 2.08 (m, 1H), 1.27 (br. s., 1H), 1.14 (br. s., 2H), 0.98 - 1.10 (m, 2H), 0.62 (br. s., 1H), 0.53 (br. s., 1H), 0.34 - 0.50 (m, 2H).

LC-MS : m/z 476.6 (M+H)⁺

Compuesto 728

(R)-5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.44 - 7.56 (m, 1H), 6.49 - 6.74 (m, 1H), 6.35 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.88 (br. s., 1H), 5.67 - 5.82 (m, 1H), 4.46 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.39 (m, 2H), 4.07 - 4.23 (m, 3H), 3.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.10 - 3.21 (m, 1H), 3.02 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.39 (br. s., 2H), 2.00 - 2.16 (m, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.30 - 1.37 (m, 1H), 1.14 (br. s., 2H), 0.97 - 1.09 (m, 2H), 0.64 (br. s., 1H), 0.51 (br. s., 1H), 0.45 (br. s., 1H).

LC-MS : m/z 476.6 (M+H)⁺

Compuesto 680

(R)-5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

- 5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6.65 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.65 - 5.84 (m, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.25 - 4.38 (m, 0.5H), 4.01 - 4.25 (m, 4H), 3.87 - 4.01 (m, 1H), 3.67 - 3.86 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 2.95 - 3.09 (m, 1H), 2.54 - 2.71 (m, 2H), 2.36 - 2.48 (m, 5H), 2.03 (br. s., 1H), 1.20 - 1.35 (m, 4H), 0.84 - 1.08 (m, 4H).

LC-MS : m/z 478.6 (M+H)⁺

10 Compuesto 745

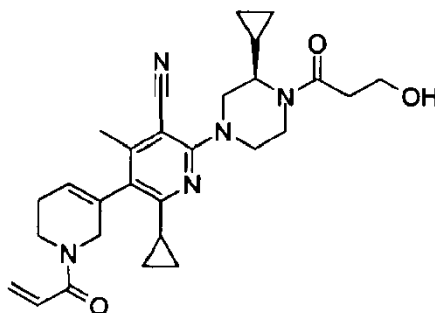
(R)-5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

- 15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6.67 (dd, J = 16.3, 10.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.65 - 5.85 (m, 2H), 4.13 - 4.34 (m, 3H), 4.03 - 4.11 (m, 1H), 3.95 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.89 (m, 1H), 3.62 - 3.78 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (br. s., 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 1H), 2.36 - 2.47 (m, 5H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 1.23 - 1.39 (m, 3H), 0.81 - 1.07 (m, 4H), 0.60 (br. s., 1H), 0.52 (br. s., 1H), 0.43 (br. s., 2H).

LC-MS : m/z 504.6 (M+H)⁺

Compuesto 755

- 20 (R)-5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo



- 25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6.67 (dd, J = 16.7, 10.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.64 - 5.85 (m, 1H), 4.10 - 4.38 (m, 3H), 4.04 (br. s., 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.91 (br. s., 2H), 3.61 - 3.83 (m, 3H), 3.04 - 3.34 (m, 2H), 2.59 (br. s., 1H), 2.52 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.48 (m, 5H), 2.06 (br. s., 1H), 1.34 - 1.50 (m, 1H), 1.16 (br. s., 1H), 0.93 - 1.10 (m, 3H), 0.62 (br. s., 1H), 0.27 - 0.56 (m, 3H)

LC-MS: m/z 490.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 762

(R)-1'-acriloil-2-ciclopropil-6-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-1',2',5',6'-tetrahidro-[3,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo

- 30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6.36 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.68 - 5.98 (m, 2H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.04 (br. s., 1H), 3.92 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 3.64 - 3.78 (m, 2H), 3.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.96 - 3.09 (m, 2H), 2.52 - 2.65 (m, 2H), 2.38 - 2.48 (m, 5H), 2.04 (br. s., 2H), 0.95 - 1.07 (m, 6H), 0.83 - 0.95 (m, 4H)

LC-MS : m/z 492.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 649

- 35 2-ciclopropil-6-((3R)-3-metil-4-(2-(oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.42 (m, 1H), 4.89 (m, 0.5H), 4.73 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.62 (m, 1.5H), 4.34 (m, 2H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.85 (t, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.50 - 3.67 (m, 0.5H),

ES 2 694 160 T3

3.21 - 3.32 (m, 1H), 2.99 - 3.20 (m, 1.5H), 2.76 - 2.94 (m, 3H), 2.46 - 2.60 (m, 1H), 1.87 - 2.09 (m, 1H), 1.24 - 1.32 (m, 3H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 0.93 - 1.10 (m, 3H).

LC-MS: m/z 444.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 648

5 2-ciclopropil-6-((R)-3-metil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.13 - 7.27 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.13 - 6.40 (m, 1H), 5.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.18 - 5.34 (m, 1H), 4.81 - 5.03 (m, 0.5H), 4.65 - 4.79 (m, 1H), 4.48 - 4.65 (m, 1.5H), 4.30 - 4.42 (m, 2H), 4.26 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 3.86 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.49 - 3.66 (m, 0.5H), 3.23 - 3.40 (m, 1H), 3.01 - 3.20 (m, 1.5H), 2.71 - 3.01 (m, 3H), 2.37 - 2.64 (m, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 1H), 1.24 - 1.34 (m, 3H), 1.13 - 1.24 (m, 2H), 0.93 - 1.09 (m, 2H)

10

LC-MS: m/z 444.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 654

(R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.07 - 4.26 (m, 2.5H), 3.93 (br. s., 2H), 3.66 - 3.79 (m, 0.5H), 3.58 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.46 (br. s., 1H), 3.13 - 3.29 (m, 1.5H), 2.95 - 3.13 (m, 1H), 2.47 - 2.75 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.74 (br. s., 1H), 1.50 - 1.63 (m, 1H), 1.37 - 1.46 (m, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.01 - 1.14 (m, 2H), 0.79 - 0.95 (m, 2H).

15

LC-MS : m/z 431.5 (M+H)⁺

20 COMPUESTO 655

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,8-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.94 - 8.05 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.1 Hz, 1.5H), 4.48 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 3.86 - 3.99 (m, 2H), 3.82 (br. s., 1.5H), 3.28 (br. s., 1.5H), 3.15 (dd, J = 15.7, 8.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.68 (m, 2H), 1.13 - 1.23 (m, 2H), 0.80 - 0.97 (m, 3H), 0.68 (br. s., 1H), 0.59 (br. s., 1H), 0.51 (br. s., 2H).

25

LC-MS: m/z 495.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 650

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-5-il)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.20 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 1H), 7.06 - 7.23 (m, 1H), 6.86 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.80 (m, 1.5H), 4.43 - 4.54 (m, 1.5H), 3.87 - 4.03 (m, 2H), 3.73 - 3.86 (m, 1H), 2.91 - 3.31 (m, 3H), 2.54 - 2.67 (m, 2H), 2.09 - 2.25 (m, 1H), 1.54 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.11 (dd, J = 13.7, 6.4 Hz, 4H), 0.79 - 0.94 (m, 6H).

30

LC-MS : m/z 497.3 (M+H)⁺

35 COMPUESTO 652

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-5-il)nicotinonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.17 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.90 (m, 1H), 5.89 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 0.5H), 4.57 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.28 - 4.47 (m, 2H), 4.21 (br. s., 0.5H), 3.94 (s, 2H), 3.71 - 3.84 (m, 0.5H), 3.50 - 3.68 (m, 0.5H), 3.29 - 3.44 (m, 1H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 2.49 - 2.78 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.14 - 1.22 (m, 2H), 0.83 - 0.98 (m, 2H)

40

LC-MS : m/z 469.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 651

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-5-il)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 17.1, 10.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 10.7, 1.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J =

ES 2 694 160 T3

13.1, 7.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.55 (m, 1H), 4.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.67-3.82 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 3H), 2.49 - 2.68 (m, 2H), 1.56 (td, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.14 - 1.24 (m, 2H), 0.84 - 0.95 (m, 2H), 0.51-0.69 (m, 4H)

LC-MS : m/z 495.2 (M+H)⁺

5 COMPUESTO 657

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinoxalin-5-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.00 (s, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 1H), 7.79 - 7.90 (m, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 1.5H), 3.86 - 3.99 (m, 2.5H), 3.76 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.33 (m, 1H), 3.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.09 (br. s., 1H), 2.55 - 2.69 (m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 1.17 - 1.37 (m, 3H), 1.08 (br. s., 2H), 0.83 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.48 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

LC-MS: m/z 495.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 740

15 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(6-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 10.15 (br. s., 1H), 7.69 - 7.87 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 17.3, 11.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (br. s., 2H), 3.63 - 3.87 (m, 2H), 3.13 - 3.27 (m, 2H), 2.54 - 2.69 (m, 2H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 1.54 - 1.74 (m, 1H), 1.22 (br. s., 2H), 0.97 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 2H), 0.67 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.50 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 483.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 735

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-5-il)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.53 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.1-4.2 (m, 0.5H), 3.93 (br. s., 2H), 3.82 (m, 1.5H), 3.44 (m, 1H), 3.05-3.35 (m, 3H), 2.54 - 2.70 (m, 2H), 1.47 - 1.64 (m, 2H), 1.13 - 1.23 (m, 2H), 0.90 - 0.96 (m, 2H), 0.68 (br. s., 1H), 0.58 (br. s., 1H), 0.51 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 495.2 (M+H)⁺

30 COMPUESTO 744

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(1-metil-6-vinil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.58 - 5.73 (m, 1H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 2H), 3.65-3.85 (m, 1H), 3.44 (br. s., 1H), 3.18 - 3.36 (m, 2H), 3.13 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.70 (m, 2H), 1.88 - 2.01 (m, 1H), 1.31 - 1.42 (m, 1H), 1.24 (dt, J = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 0.93 - 1.04 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.32 - 0.53 (m, 2H)

LC-MS : m/z 498.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 670

40 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-4-il)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.76 - 5.93 (m, 1H), 4.65 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 3.93 (br. s., 2H), 3.7-3.85 (m, 1.5H), 3.48 (br. s., 1H), 3.26 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.52 - 2.68 (m, 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.66 - 1.80 (m, 1H), 0.81 - 0.99 (m, 4H), 0.62 - 0.79 (m, 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H)

LC-MS : m/z 495.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 669

ES 2 694 160 T3

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-vinilquinazolin-4-il)nicotinonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.97 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.90 (m, 1H), 5.78 - 5.94 (m, 1H), 4.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.62 (m, 1H), 4.15 - 4.35 (m, 1H), 3.53 - 3.77 (m, 1H), 3.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 1.60 - 1.83 (m, 2H), 1.43 (br. s., 1H), 1.16 - 1.29 (m, 2H), 1.04 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 0.77 - 0.97 (m, 4H), 0.59 - 0.77 (m, 1H), 0.37 - 0.59 (m, 3H)

LC-MS : m/z 491.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 720

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil) piperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-7-il)nicotinonitrilo

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.15 - 8.23 (m, 1H), 8.08 - 8.15 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 4.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 3.93 (br. s., 2H), 3.69 - 3.86 (m, 1H), 3.16 - 3.36 (m, 2H), 2.99 - 3.16 (m, 1H), 2.48 - 2.69 (m, 2H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 1.16 - 1.31 (m, 3H), 0.93 - 1.05 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.56 (br. s., 1H), 0.39 - 0.52 (m, 2H)

15 LC-MS: m/z 494.9(M+H)⁺

COMPUESTO 709

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-vinilquinolin-7-il)nicotinonitrilo
(Ejemplificado por el procedimiento del COMPUESTO 720)

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.29 (br. s., 2H), 3.12 (br. s., 1H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 0.94 - 1.04 (m, 3H), 0.81 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 2H), 0.67 (br. s., 1H), 0.41 - 0.58 (m, 3H).

LC-MS: m/z 490.9 (M+H)⁺

25 COMPUESTO 746

6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

30 [0891] ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.58 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 17.6, 2.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.49 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.69 - 3.82 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.02 - 3.17 (m, 1H), 2.72 (br. s., 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.11 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.45 (br. s., 1H), 1.06 - 1.18 (m, 2H), 0.79 - 0.90 (m, 1H), 0.69 - 0.79 (m, 2H), 0.64 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.41 - 0.55 (m, 2H).

LC-MS : m/z 522.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 741

(R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.58 (s, 1H), 8.60 (br. s., 1H), 7.79 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.83 - 5.94 (m, 1H), 4.63 - 4.80 (m, 1.5H), 4.37 - 4.58 (m, 2H), 4.04 - 4.26 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.10 - 3.33 (m, 2H), 2.09 - 2.30 (m, 0.5H), 1.92 - 2.08 (m, 1H), 1.11 (dd, J = 16.3, 6.6 Hz, 4H), 0.85 - 0.98 (m, 6H).

LC-MS : m/z 496.3 (M+H)⁺

40 COMPUESTO 717

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.56 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 17.6, 2.1 Hz, 1H), 5.72 - 5.90 (m, 1H), 4.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 1H), 4.18 (br. s., 2H), 4.06 (br. s., 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.60 - 3.85 (m, 1H), 3.44 - 3.49 (m, 3H), 3.23 - 3.34 (m, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 1.97 (br. s., 1H), 1.48 - 1.56 (m, 1H), 1.22 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 2H), 0.86 - 0.94 (m, 2H), 0.70 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1.5H), 0.51 (br. s., 1.5H).

LC-MS : m/z 494.6 (M+H)⁺

ES 2 694 160 T3

COMPUESTO 689

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.58 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.12 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.7, 2.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.69-3.81 (br. s., 1H), 3.38 (d, J = 15.3 Hz, 1.5H), 3.21 (br. s., 1.5H), 1.75 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.23 (br. s., 2H), 0.99 - 1.14 (m, 2H), 0.87 - 0.96 (m, 2H), 0.84 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 2H), 0.71 (br. s., 1H), 0.52 - 0.62 (m, 2H), 0.43 - 0.52 (m, 1H).

LC-MS : m/z 490.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 688

10 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.59 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 17.7, 2.1 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 2H), 3.67 - 3.87 (m, 1H), 3.30 (br. s., 2H), 3.18 (br. s., 1H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 1.43 - 1.54 (m, 1H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.19 - 1.26 (m, 2H), 0.87 - 0.97 (m, 2H), 0.67 (br. s., 1H), 0.60 (br. s., 1H), 0.40 - 0.55 (m, 2H).

LC-MS : m/z 494.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 658

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.57 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.68 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 4.15 (br. s., 0.5H), 3.92 (br. s., 0.5H), 3.66 - 3.84 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 1H), 3.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.56 (br. s., 1H), 1.46 - 1.54 (m, 1H), 1.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.19 - 1.24 (m, 2H), 0.84 - 0.99 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.60 (br. s., 1H), 0.49 (br. s., 2H).

LC-MS : m/z 508.6 (M+H)⁺

25 COMPUESTO 681

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9.55 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 5.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.5, 2.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 17.6, 10.9, 1.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.79 (m, 1H), 4.41 - 4.60 (m, 2H), 3.86 - 4.01 (m, 2H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.53 - 3.60 (m, 0.5H), 3.10 - 3.30 (m, 2H), 3.01 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 2.73 - 2.84 (m, 0.5H), 2.56 - 2.68 (m, 2H), 2.09 - 2.37 (m, 1H), 1.47 - 1.55 (m, 1H), 1.05 - 1.17 (m, 4H), 0.80 - 1.01 (m, 6H).

LC-MS : m/z 496.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 710

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-vinilisquinolin-7-il)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 6.64 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.01 - 4.31 (m, 1H), 3.61 - 3.89 (m, 1H), 3.33 (d, J = 17.3 Hz, 1.5H), 3.15 (br. s., 1.5H), 2.02 - 2.09 (m, 1H), 1.42 - 1.47 (m, 1H), 1.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.25 - 1.30 (m, 3H), 1.06 - 1.11 (m, 1H), 0.98 - 1.02 (m, 2H), 0.90 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 0.80 - 0.84 (m, 2H), 0.68 (br. s., 1H), 0.52 - 0.56 (m, 1H), 0.46 - 0.49 (m, 1H)

LC-MS : m/z 492.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 685

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)metil)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 4.47 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.30-4.50 (m, 2.5H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.60-3.90 (s, 1H), 2.90-3.45 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.09 - 1.17 (m, 2H), 0.93 - 1.09 (m, 4H), 0.74 - 0.86 (m, 2H), 0.37-0.65 (m, 4H)

LC-MS : m/z 462.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 684

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-((2-vinilpiridin-4-il)metil)nicotinonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) : 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.89 - 6.99 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.16 - 6.29 (m, 1H), 5.44 - 5.57 (m, 1H), 4.25-4.60 (m, 2.5H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.49 - 3.90 (m, 1H), 2.95-3.29 (m, 2.5H), 1.85 - 1.98 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.35 - 1.45 (m, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 2H), 0.92 - 1.07 (m, 4H), 0.76 - 0.82 (m, 2H), 0.30-0.63 (m, 4H)

LC-MS : m/z 454.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 708

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

10 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.52 (m, 2H), 4.33 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 - 3.97 (m, 2H), 3.66 - 3.81 (m, 1H), 3.01-3.22 (m, 3H), 2.51 - 2.65 (m, 2H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.31 - 1.39 (m, 1H), 1.08 - 1.15 (m, 2H), 0.93 - 1.03 (m, 2H), 0.46-0.63 (m, 4H)

LC-MS : m/z 466.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 697

15 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)metil)nicotinonitrilo

Una mezcla de (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)metil)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (80 mg, 0.172 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (46 mg, 0.343 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 0.009 mmol) y CsF (79 mg, 0.515 mmol) en dioxano/H₂O se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró. El filtrado se sometió a partición entre EtOAc (30 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 25 mg del producto.

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) : 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.87 - 6.97 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.41 - 5.53 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.80 - 3.92 (m, 2H), 3.51 - 3.79 (m, 2H), 2.99-3.18 (m, 3H), 2.42 - 2.66 (m, 2H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.03 - 1.12 (m, 2H), 0.88 - 1.00 (m, 2H), 0.30-0.59 (m, 4H)

25 LC-MS: m/z 458.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 698 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

30 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 9.48 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.68 - 7.77 (m, 1H), 7.35 - 7.48 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.26 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.98 (m, 0.5H), 4.51-4.62(d,0.5H) 4.14 - 4.38 (m, 3H), 3.94 (br. s., 2H), 3.70 - 3.81 (m, 0.5H), 3.59 (t, J = 10.8 Hz, 0.5H), 3.27 - 3.41 (m, 1H), 3.01 - 3.24 (m, 2H), 2.48 - 2.78 (m, 2H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.10 - 1.20 (m, 2H), 0.94 - 1.06 (m, 2H).

LC-MS : m/z 483.2 (M+H)⁺

35 COMPUESTO 679 (Procedimiento general 7)

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

40 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.57 - 6.47 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 0.5H), 4.49 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 0.5H), 3.89 (ddd, J = 7.5, 3.5, 2.5 Hz, 0.5H), 3.81 - 3.64 (m, 2.5H), 3.39 (s, 3H), 3.31 - 3.17 (m, 1.5H), 3.10 (td, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 22.8, 14.8, 9.9 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 20.7, 9.1 Hz, 0.5H), 2.06 (ddd, J = 7.5, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 1.28 (m, J = 4.7 Hz, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.72 - 0.52 (m, 2H), 0.52 - 0.39 (m, 2H).

LC-MS: m/z NB250-076-2 481.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 678 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

45 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.49 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 0.5H), 4.46 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 0.5H), 3.92 - 3.85 (m, 0.5H), 3.83 - 3.62

ES 2 694 160 T3

(m, 2.5H), 3.39 (s, 3H), 3.31 - 3.16 (m, 1.5H), 3.09 (td, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 2.82 - 2.58 (m, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 0.5H), 2.10 (dt, J = 4.5, 3.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.02 (ddd, J = 9.9, 6.4, 3.2 Hz, 2H), 0.73 - 0.53 (m, 2H), 0.53 - 0.39 (m, 2H).

LC-MS: m/z 473.2 (M+H)⁺

5 COMPUESTO 661 (Procedimiento general 7)

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 13.4 Hz, 0.5H), 4.35 - 4.16 (m, 2.5H), 3.93 (s, 2H), 3.74 (d, J = 13.4 Hz, 0.5H), 3.58 (d, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.30 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 0.5H), 2.74 - 2.51 (m, 2H), 2.07 (ddd, J = 12.6, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H), 1.13 (dt, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 1.05 (ddd, J = 10.3, 6.6, 3.5 Hz, 2H).

LC-MS: m/z 441.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 677 (Procedimiento general 7)

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.66 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (d, J = 13.2 Hz, 0.5H), 3.72 (d, J = 11.6 Hz, 0.5H), 3.56 (m, 0.5H), 3.27 - 3.01 (m, 2.5H), 2.59 (dd, J = 17.2, 5.2 Hz, 1.5H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.98 (m, 0.5H), 1.43 - 1.27 (m, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (m, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 0.58 - 0.28 (m, 3H).

20 LC-MS: m/z 467.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 676 (Procedimiento general 6)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.0 Hz, 0.5H), 4.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.7 Hz, 0.5H), 3.92 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 21.2, 17.7, 8.0 Hz, 1.5H), 3.30 - 3.17 (m, 1.5H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.69 - 2.48 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.14 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.76 - 0.62 (m, 1H), 0.62 - 0.32 (m, 3H).

LC-MS: m/z 459.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 718 (Procedimiento general 7)

30 (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 52.6, 11.8 Hz, 2.5H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (s, 1.5H), 3.67 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 13.0, 3.4 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.7, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.15 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 2H), 1.08 - 1.00 (m, 2H), 0.67 (s, 1H), 0.63 - 0.39 (m, 3H).

35 LC-MS: m/z 467.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 711 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.4, 1.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.47 (dd, J = 10.8, 0.9 Hz, 1H), 4.81 - 4.26 (m, 2.6H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (d, J = 43.6 Hz, 1.5H), 3.70 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 13.0, 3.4 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.41 (s, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 1.02 (ddd, J = 10.2, 6.6, 3.4 Hz, 2H), 0.67 (s, 1H), 0.61 - 0.37 (m, 3H).

LC-MS: m/z NB295-002-01 459.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 743

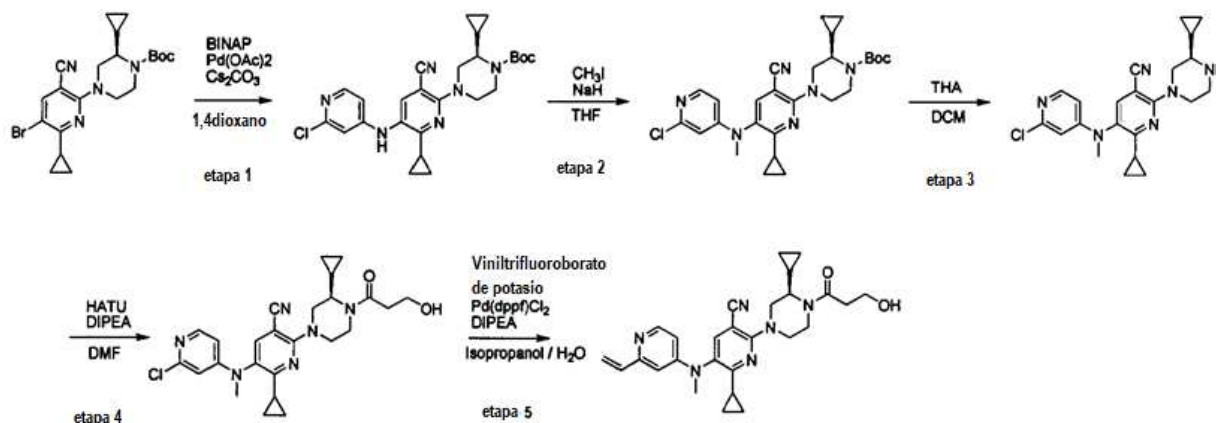
45 (R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.23 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 1.5H), 4.37 (t, J = 12.7 Hz, 1.5H), 4.28 (d, J = 13.4 Hz, 0.5H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.08 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 3.88 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.56 (d, J = 10.6 Hz, 0.5H), 3.47 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.42 (dd, J = 13.3, 2.9 Hz, 0.5H), 3.24 - 2.95 (m, 2.5H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.28 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.91 (dd, J = 15.7, 6.8 Hz, 3H).

LC-MS: m/z NB295-018-01 461.4 (M+H) $^+$

COMPUESTO 731

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo



Etapa 1: 4-(5-(2-cloropiridin-4-ilamino)-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo

A una solución de 4-(5-bromo-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (1.5 g, 3.363 mmol) y 2-cloropiridin-4-amina (518.6 mg, 4.036 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadieron Pd(OAc) $_2$ (76 mg, 0.34 mmol), BINAP (314.3 mg, 0.505 mmol) y Cs $_2$ CO $_3$ (2.2 g, 6.726 mmol) a temperatura ambiente bajo N $_2$. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 155°C bajo N $_2$ en microondas durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 66.2%) como un sólido amarillo.

LC-MS: m/z 495.0 (M+H) $^+$

Etapa 2: 4-(5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo

A una solución de 4-(5-(2-cloropiridin-4-ilamino)-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (550 mg, 1.1 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añadió NaH (89 mg, 2.22 mmol) y yodometano (2 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$. La fase orgánica se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (crudo, 567 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS: m/z 509.1 (M+H) $^+$

Etapa 3: (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de 4-(5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-3-ciano-6-ciclopropilpiridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (567 mg, 1.1 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió TFA (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se ajustó a pH >7.0. La mezcla de residuos se extrajo con EtOAc (15 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$. La fase orgánica se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (crudo, 432 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS: m/z 409.1 (M+H) $^+$

Etapa 4: (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

A una solución de (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (410 mg, 1.0 mmol) en DMF (8 mL) se añadió 3-hidroxiopropanoato de sodio (203.5 mg, 1.5 mmol), HATU (572.3 mg, 1.5 mmol) y DIPEA (194 mg, 1.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM: MeOH) para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 56.3%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.2 Hz, 0.5H), 4.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 9.2 Hz, 0.5H), 3.93 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.86 - 3.65 (m, 1.5H), 3.40 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 1.5H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.69 - 2.44 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.13 (s, 2H), 1.01 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 0.82 - 0.65 (m, 1H), 0.64 - 0.32 (m, 3H)

LC-MS: m/z 481.0 (M+H)⁺

Etapas 5: COMPUESTO 731

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(metil(2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

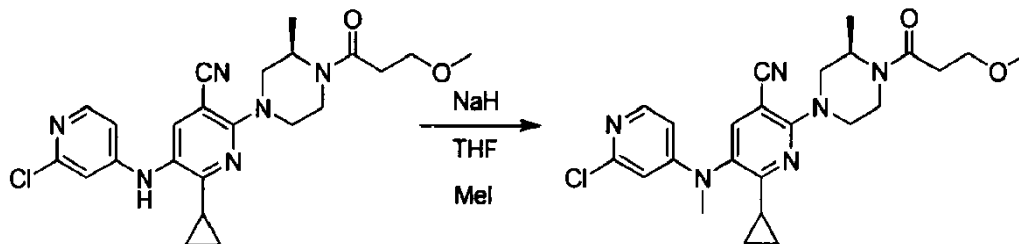
A una solución de (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (270 mg, 0.563 mmol) en isopropanol (10 mL) y H₂O (3 mL) se añadió sal de potasio del ácido viniltrifluorobórico (113.1 mg, 0.844 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (49.0 mg, 0.06 mmol) y DIPEA (145.3 mg, 1.126 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a reflujo bajo N₂ durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM: MeOH) para proporcionar el compuesto del título (121 mg, 45.5%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.4 Hz, 0.4H), 4.49 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.6 Hz, 0.6H), 3.92 (s, 2H), 3.86 - 3.65 (m, 1.5H), 3.42 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (m, 1.5H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.69 - 2.45 (m, 2H), 1.88 (ddd, J = 12.7, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.12 (s, 2H), 0.99 (s, 2H), 0.81 - 0.34 (m, 4H).

LC-MS: m/z 473.4 (M+H)⁺

COMPUESTO 699

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo



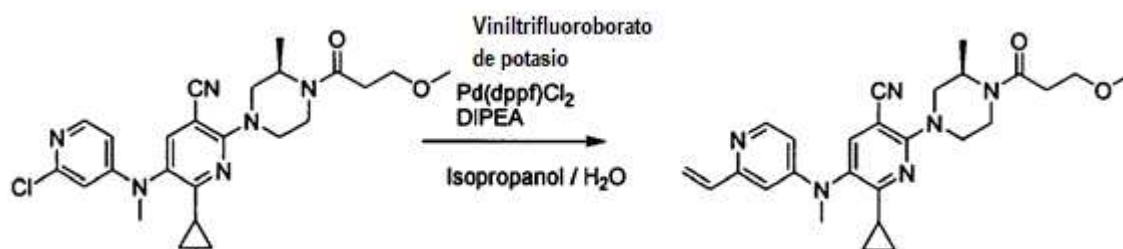
A una solución de (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (675 mg, 1.487 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añadió yodometano (0.5 mL) y NaH (119 mg, 2.974 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM: MeOH) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 50.3%) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.42 (d, J = 44.6 Hz, 2H), 4.92 (s, 0.5H), 4.55 (d, J = 13.0 Hz, 0.5H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.22 (d, J = 13.9 Hz, 0.5H), 3.83 (d, J = 13.7 Hz, 0.5H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 11.5 Hz, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 0.5H), 3.31 (s, 3H), 3.28 - 2.97 (m, 2H), 2.85 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.5, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.36 (dd, J = 41.2, 6.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 2H), 1.07 - 0.93 (m, 2H).

LC-MS: m/z 469.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 690 (Procedimiento general 6)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(metil(2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo



5 A una solución de (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)(metil)amino)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (330 mg, 0.71 mmol) en isopropanol (30 mL) y H₂O (3 mL). Se añadió sal de potasio del ácido viniltrifluorobórico (142.1 mg, 1.06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (58.0 mg, 0.071 mmol) y DIPEA (182 mg, 1.41 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a reflujo bajo N₂ durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM: MeOH) para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 27.5%) como un sólido blanco.

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.24 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 0.5H), 4.54 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.34 - 4.16 (m, 2.5H), 3.89 - 3.68 (m, 2.5H), 3.56 (t, J = 11.5 Hz, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.10 (m, 1.5H), 2.80 - 2.52 (m, 2H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 1.5H), 1.10 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).

LC-MS: m/z 461.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 660 (Procedimiento general 6)

15 (R)-4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)picolinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.55 (d, J = 12.7 Hz, 0.5H), 4.30 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 12.7 Hz, 0.5H), 3.83 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 11.5 Hz, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 1.5H), 2.73 (ddd, J = 22.1, 14.2, 6.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.09 - 0.98 (m, 2H).

LC-MS: m/z 446.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 659 (Procedimiento general 6)

25 (R)-4,4'-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilazanodil)dipicolinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 4.95 (s, 0.5H), 4.58 (d, J = 10.0 Hz, 0.5H), 4.37 (dd, J = 42.6, 13.4 Hz, 2.5H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 3.77 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 0.5H), 3.44 (s, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.35 - 3.13 (m, 1.5H), 2.87 - 2.67 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 13.7, 7.4 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 1.5H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.11 (dt, J = 6.9, 3.5 Hz, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 2H).

LC-MS: m/z 548.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 729 (Procedimiento general 6)

30 (R)-4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)picolinamida

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.92 (s, 0.5H), 4.55 (d, J = 13.9 Hz, 0.5H), 4.27 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 13.0 Hz, 0.5H), 3.82 (d, J = 13.0 Hz, 0.5H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 11.5 Hz, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.15 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 0.5H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.6, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H), 1.13 (dt, J = 7.4, 3.6 Hz, 2H), 1.00 (td, J = 6.6, 3.4 Hz, 2H).

LC-MS: m/z 464.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 742 (Procedimiento general 6)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(2-vinilpiridin-4-ilamino)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.19 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.48 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.51 - 4.38 (m, 0.5H), 4.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 3.93 (s, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 19.9, 7.5 Hz, 0.5H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (ddd, J = 12.6, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.10 (s, 2H), 0.97 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 2H), 0.78 - 0.34 (m, 4H).

LC-MS: m/z 473.4 (M+H)⁺

COMPUESTO 748 (Procedimiento general 6)

5-(2-cloropiridin-4-ilamino)-6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

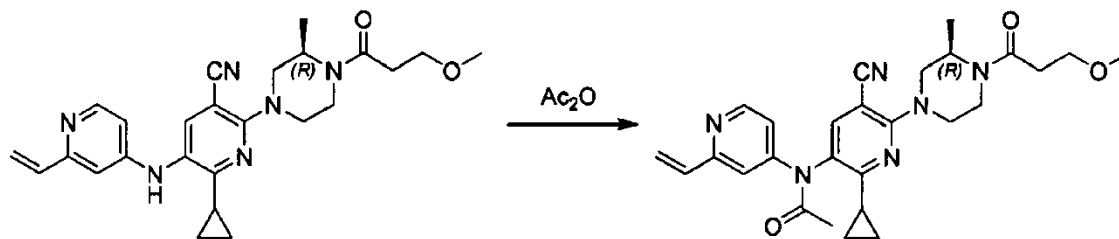
A una solución de (R)-5-(2-cloropiridin-4-ilamino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (300 mg, 0.761 mmol) en DMF (3 mL) se añadió ácido (R)-2-(oxetan-2-il)acético (115 mg, 0.99 mmol), HATU (436.0 mg, 1.142 mmol) y DIPEA (196.4 mg, 1.53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM: MeOH) para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 48,5%) en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.27 (dt, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 2H), 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 3.95 (d, J = 15.5 Hz, 0.5H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.28 (ddd, J = 9.8, 9.1, 5.3 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.2 Hz, 0.5H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 0.5H), 2.66 - 2.47 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.15 (dt, J = 7.3, 3.5 Hz, 2H), 1.04 (dt, J = 7.0, 3.2 Hz, 2H), 0.77 - 0.38 (m, 4H).

LC-MS: m/z 494.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 662

(R)-N-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(2-vinilpiridin-4-il)acetamida



Una solución de (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilpiridin-4-ilamino)nicotinonitrilo (200 mg, 0.448 mmol) en anhídrido acético (5 mL) se calentó y se agitó a 135°C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice de fase reversa (MeOH:H₂O) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 7.3%) en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.55 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 3H), 3.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.17 (dt, J = 24.0, 11.2 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 23.2, 13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 13.3, 7.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.01 (dt, J = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

LC-MS: m/z 489.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 758 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.90 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.45 (dd, J = 16.5, 9.9 Hz, 1.5H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.85 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.57 (d, J = 10.5 Hz, 0.5H), 3.49 - 3.41 (m, 0.5H), 3.39 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.05 (dddd, J = 21.0, 19.1, 13.7, 2.9 Hz, 2H), 2.82 - 2.54 (m, 2H), 2.27 (dd, J = 16.7, 6.8 Hz, 0.5H), 2.18 (ddd, J = 12.8, 8.2, 4.8 Hz, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.18 - 0.97 (m, 7H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H).

LC-MS: m/z 475.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 764 (Procedimiento general 7)

6-ciclopropil-2-((R)-3-isopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.89 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.83 - 4.61 (m, 1.5H), 4.56 (dtd, J = 7.7, 5.8, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.27 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 0.5H), 3.56 (d, J = 10.0 Hz, 0.5H), 3.45 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 0.5H), 3.13 - 2.92 (m, 3H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 0.5H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H), 1.05 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 3H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

LC-MS: m/z 487.6 (M+H)⁺

10 COMPUESTO 763 (Procedimiento general 7)

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.94 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.29-4.31 (m, 1 H), 4.10 - 4.03 (m, 1 H), 3.96 - 3.89 (m, 0.5 H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.10-3.41 (m, 3H), 2.83-2.90 (m, 2.5H), 2.54 -2.55(m, 1H), 2.18-2.20 (m, 1H), 1.35-1.36 (m, 1H), 1.14 -1.16(m, 2H), 1.04-1.06 (m, 2H), 0.38-0.49 (m, 4H).

LC-MS: m/z 485.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 756 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

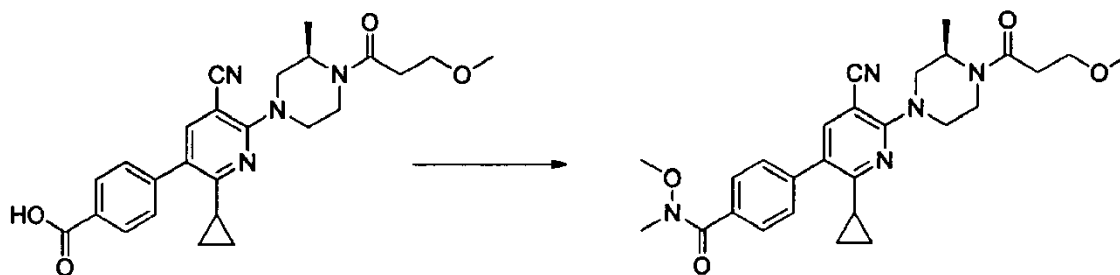
A una solución de (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo (180 mg, 0.46 mmol) en 10 mL de DMF se añadió 3-hidroxiopropanoato de sodio (104 mg, 0.92 mmol) y trietilamina (1 mL), HATU (350 mg, 0.92 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (50% de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 100 mg del compuesto del título.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.11(d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.53-6.62(m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.89 (d., 1H), 5.45 (s, 1H), 4.75 (m, 0.5H), 4.37-4.32 (dd, 2H), 3.92(m,0.5H), 3.39-3.05(m, 3H), 2.61-2.60(m, 2H), 2.20-1.69(m,1H), 1.28-1.26(m,1H), 1.40-1.00(m, 4H), 0.47-0.45(m, 4H).

LC-MS: m/z 4 459 (M+H)⁺

COMPUESTO 656

30 (R)-4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-metoxi-N-metilbenzamida



A una solución de ácido (R)-4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzoico (450 mg, 1 mmol) y cloruro de N,O-dimetilhidroxilamonio (146 mg, 1.5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HATU (570 mg, 1.5 mmol) y DIPEA (516 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La fase orgánica se lavó con HCl 1N (10 mL x 3), NaHCO₃ saturado (20 mL x 1) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 390 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.71 - 7.85 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.39 - 7.50 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.39 (m, 2.5H), 3.78 - 3.87 (m, 0.5H), 3.76 (br. s., 2H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 3.35 - 3.46 (m, 6H), 3.23 - 3.34 (m, 1H), 3.13 (br. s., 1H), 3.06 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 2.73 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.00 - 2.12 (m, 1H), 1.35 - 1.47 (m, 1.5H), 1.24 - 1.35 (m, 1.5H), 1.12 - 1.24 (m, 2H), 0.87 - 1.02 (m, 2H)

LC-MS: m/z 492.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 714 (Procedimiento general 7)

(R)-5-(bis(4-ethynilpiridin-2-il)amino)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.12 (br. s., 2H), 7.03 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.2 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.36 (m, 2.5H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 2.5H), 3.49 - 3.66 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.20 - 3.35 (m, 3H), 3.14 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 2.65 - 2.84 (m, 1H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 1.22 - 1.38 (m, 3H), 0.95 - 1.08 (m, 2H), 0.68 - 0.82 (m, 2H)

LC-MS: m/z 546.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 713 (Procedimiento general 7)

10 (R)-6-ciclopropil-5-(4-ethynilpiridin-2-ilamino)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H), 6.52 (s, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.4 Hz, 0.5H), 4.07 - 4.32 (m, 2.5H), 3.68 - 3.87 (m, 2.5H), 3.49 - 3.65 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.18 - 3.33 (m, 2H), 2.92 - 3.17 (m, 1.5H), 2.64 - 2.83 (m, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 1.5H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H), 1.07 - 1.18 (m, 2H), 0.96 - 1.07 (m, 2H)

15 LC-MS: m/z 445.5 (M+H)⁺

COMPUESTO 750 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-5-(4-ethynilpiridin-2-ilamino)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 5.9, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.51 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.17 (br. s., 2H), 4.01 (br. s., 0.5H), 3.89 (br. s., 0.5H), 3.71 (br. s., 0.5H), 3.40 - 3.52 (m, 4.5H), 3.22 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 1H), 2.09 - 2.20 (m, 1H), 1.03 - 1.22 (m, 4H), 0.67 (br. s., 2H), 0.47 (br. s., 4H) LC-MS: m/z 457.5 (M+H)⁺

COMPUESTO 647 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

25 A una solución de (R)-5-amino-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (140 mg, 0.41 mmol) y 2-cloro-4-vinilpiridina (57 mg, 0.41 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadieron Pd₂(dba)₃ (56 mg, 0.061 mmol) y Xantphos (59 mg, 0.1 mmol) y Cs₂CO₃ (267 mg, 0.82 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C bajo N₂ durante 16 horas. Después de que la TLC mostró la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar 25 mg del COMPUESTO 647 y 20 mg del COMPUESTO 646 del título.

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.94-7.93(d, 1H), 7.68(s, 1H), 6.84-6.82 (d, 1H), 6.58-6.51 (q, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.95-5.90 (d, 1H), 5.55-5.52 (d, 1H), 4.87 (s, 0.5H), 4.54-4.51 (d, 0.5H); 4.48-4.13 (m, 3H) 3.79-3.70 (m, 2H) 3.44-3.35(m,1H) 3.25(s, 3H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.77-2.56(m,2H), 2.17-2.12(m, 1H), 1.38-1.13(m, 3H), 1.09-1.00(m, 2H), 0.99-0.98(m, 2H).

LC-MS : m/z 447 (M+H)⁺

35 COMPUESTO 646 (Procedimiento general 7)

(R)-5-(bis(4-vinilpiridin-2-il)amino)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d)δ: 8.15-8.14(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.26-7.23 (d, 1H), 6.97-6.94 (dd, 1H), 6.79-6.72 (q, 1H), 6.03-5.98 (dd, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.36-5.33 (dd, 1H), 4.88 (s, 0.5H), 4.54-4.51 (d, 0.5H); 4.20-4.09 (dd, 2H) 3.93 (s, 2H) 3.75-3.52(m,2H) 3.25-2.98(m, 3H), 2.71-2.50 (m, 2H), 2.18-2.10(m,1H), 1.41-1.26(m, 3H), 1.43-1.30(m, 2H), 1.13-1.11(m, 2H), 1.03-1.09(m, 2H).

LC-MS : m/z 433 (M+H)⁺

COMPUESTO 706 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.13 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.83 (dd, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, 10.7 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 5.90 (d, 1H), 5.46 (d, 0.5H), 4.36 (d, 1H), 4.26 (d, Hz, 1H), 4.00 - 4.15 (m, 0.5H), 3.87 (d, 0.5H), 3.74 (t, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.74-3.04 (m, 3H), 2.48 - 2.77 (m, 2H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 1.39 (br. s., 1H), 1.14 (t, 2H), 0.98 - 1.06 (m, 2H), 0.62- 0.46 (d, 4H).

LC-MS : m/z 473 (M+H)⁺

COMPUESTO 754 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilpiridin-4-ilamino)nicotinonitrilo

5 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8.08 - 8.20 (m, 1H), 7.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.67 - 6.84 (m, 2H), 6.64 (br. s., 1H), 6.25 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.63 (br. s., 1H), 4.56 (t, J = 5.3 Hz, 1.5H), 4.08 - 4.52 (m, 4.5H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.72 (m, 3.5H), 3.07 - 3.20 (m, 2H), 1.91 - 2.11 (m, 3H), 0.91 - 1.06 (m, 8H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

LC-MS: m/z 461.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 707 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.11 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.74 - 6.92 (m, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 6.58 (dd, 10.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 4.89 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, 0.5H), 4.07 - 4.36 (m, 2H), 3.93 (br. s., 2H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 2.98 - 3.27 (m, 2.5H), 2.44 - 2.74 (m, 2.5H), 2.14 - 2.44 (m, 1H), 1.83 - 2.11 (m, 1.5H), 1.21 - 1.50 (m, 1.5H), 0.96 - 1.20 (m, 2H), 0.90 (t, 2H).

LC-MS : m/z 433 (M+H)⁺

15 COMPUESTO 725 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 6.41 - 6.57 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.71-4.62(m, 2-0.5H), 4.16 - 4.34 (m, 2H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 3.92 (br. s., 3H), 3.77 (br. s., 1H), 3.21 -3.12 (d, 2H), 2.54 - 2.68 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.14 - 2.31 (m, 1H), 1.03 - 1.13 (m, 2H), 0.89 - 1.01 (m, 2H), 0.32 - 0.57 (m, 4H).

LC-MS : m/z 473 (M+H)⁺

COMPUESTO 682 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d)δ: 8.33(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.41-6.41 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.05 (m, 0.5H), 4.51-4.58 (m, 0.5H), 4.14 (s,3H), 4.12(m,0.5H),3.85 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 0.5H); 3.28 (s, 3H) 3.12-3.03 (m, 2H), 2.72-2.70(m,2H), 2.57-2.55(m, 1H), 1.38-1.36 (m, 1.5H), 1.32(m,1.5H), 1.26-1.25 (m, 2H), 1.09-1.05(m, 2H).

LC-MS : m/z 451 (M+H)⁺

COMPUESTO 683 (Procedimiento general 7)

(R)-metil 4-((5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)picolinate

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d)δ: 8.35(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.32-5.31 (m, 0.5H), 4.28-4.26 (m, 0.5H), 4.25-4.22 (m, 3H), 3.96(s,3H), 4.12(m,3H),3.37 (s, 3H), 3.03-3.28 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H) 2.05-2.03 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 1.5H), 1.33-1.29(m,1.5H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.11-0.99(m, 2H).

LC-MS : m/z 479(M+H)⁺

COMPUESTO 736 (Procedimiento general 7)

35 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((4-vinilpirimidin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.36 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.02 - 7.13 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.63 (dd, 10.6 Hz, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, 0.5H), 4.23 (br. s., 0.5H), 4.00 - 4.17 (m, 2H), 3.66 - 3.82 (m, 2H), 3.37 - 3.42 (m, 4H), 2.93 - 3.23 (m, 2H), 2.53 - 2.79 (m, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 1.38 - 1.45 (m, 1.5H), 1.31 (d, 1.5H), 1.09 - 1.17 (m, 2H), 1.03 (dd, 2H).

40 LC-MS : m/z 448(M+H)⁺

COMPUESTO 705 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinil-1,8-naftiridin-4-ilamino)nicotinonitrilo

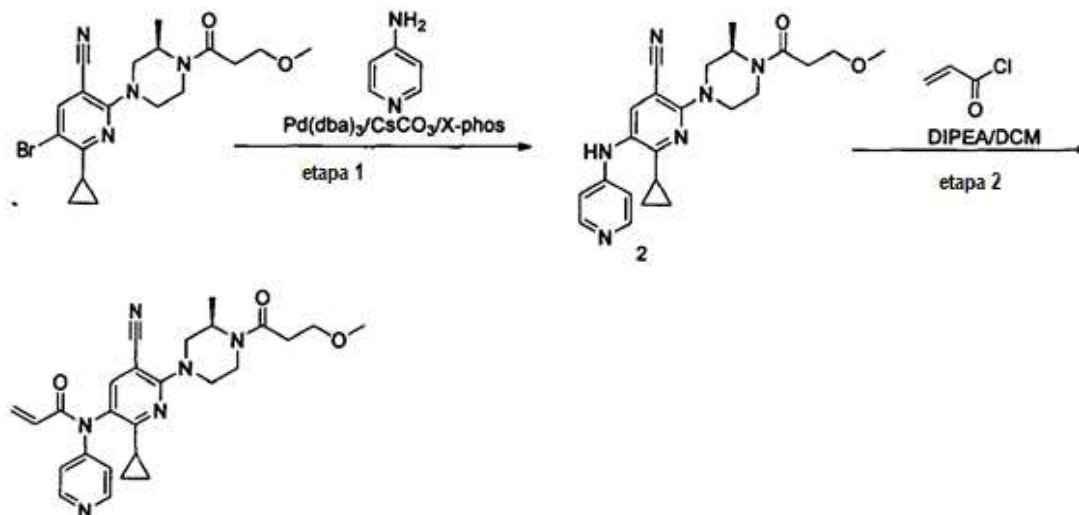
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.99 (br. s., 1H), 8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 6.38 (br. s., 1H), 6.30 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.91 (br. s.,

0.5H), 4.54 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.26 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.89 (m, 3H), 3.50 - 3.09 (m, 7H), 3.04 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.52 - 2.82 (m, 2.5H), 1.98 - 2.13 (m, 1.5H), 1.28 - 1.44 (m, 5H), 0.93 - 1.02 (m, 2H)

LC-MS: m/z 498.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 702

- 5 (R)-N-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(piridin-4-il) acrilamida



Etapa 1: (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(piridin-4-ilamino)nicotinonitrilo

- 10 A una solución de (R)-5-bromo-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (406 mg, 1 mmol) y piridina-4-amida (94 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió Pd(dba)₃ (136 mg, 0.15 mmol) y X-phos (72 mg, 0.15 mmol) y Cs₂CO₃ (752 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 120°C bajo N₂ en microondas durante 1.5 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (MeOH/DCM=1/15), produciendo 168 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

LC-MS: m/z 471.4(M+H)⁺

- 15 Etapa 2: COMPUESTO 702

(R)-N-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(piridin-4-il)acrilamida

- 20 A una solución de (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(piridin-4-ilamino)nicotinonitrilo (41 mg, 0.1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (26 mg, 0.2 mmol) en 5 mL de DCM se añadió cloruro de acrililo (10 mg, 0.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (MeOH/DCM=1/15) proporcionó 12.6 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

- 25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.58 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.92 (m, 0.5H), 4.56 (m, 0.5H), 4.20 - 4.42 (m, 2H), 3.69 - 3.91 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.37 - 3.41 (m, 3H), 3.36 (br. s., 1H), 3.14 (br. s., 2H), 2.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.37 - 1.44 (m, 2H), 1.20 - 1.36 (m, 5H).

LC-MS: m/z 475.5 (M+H)⁺

COMPUESTO 712

(R)-N-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(quinolin-4-il)acrilamida

- 30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 - 8.03 (m, 1H), 7.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 6.61 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.48 Hz, 1H), 4.88 (m, J = 10.48 Hz, 0.5H), 4.52 (m, J = 6.48 Hz, 0.5H), 4.27 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.52 (m, J = 9.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.29 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.12 (br. s., 2H), 2.72 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.21 - 1.31 (m, 3H), 1.14 (br. s., 2H).

LC-MS: m/z 525.5(M+H)⁺

COMPUESTO 732 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinolin-7-ilamino)nicotinonitrilo

5 A una solución de (R)-5-amino-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (34 mg, 0.1 mmol) y 7-bromo-2-vinilquinolina (23 mg, 0.1 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadieron Pd(dba)₃ (13.6 mg, 0.015 mmol) y X-phos (7.2 mg, 0.15 mmol) y Cs₂CO₃ (75.2 mg, 0.2 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 120°C en N₂ en microondas durante 1.5 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (MeOH/DCM=1/15), lo que proporcionó 17.2 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.03 - 7.18 (m, 2H), 6.32 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.18 (br. s., 1H), 5.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.92 (m, 0.5H), 4.54 (m, 0.5H), 4.09 - 4.33 (m, 2H), 3.71 - 3.86 (m, 2H), 3.57 (br. s., 1H), 3.40 (s, 3H), 3.25 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (br. s., 2H), 2.75 (br. s., 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 1H), 1.40 - 1.47 (m, 1H), 1.24 - 1.35 (m, 2H), 1.12 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 0.97 (dd, J = 7.9, 3.5 Hz, 2H).

15 LC-MS: m/z 497.4(M+H)⁺

COMPUESTO 665

(R)-metil-4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzoate

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (br. s., 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.47- 4.61 (d, J = 12.5Hz, 0.5H), 4.19 -4.37(m, 2.5H), 3.96 (br. s., 3H), 3.75 (br. s., 2H), 3.47 - 3.61 (m, 1H), 3.38 (br. s., 3H), 3.28 (br. s., 1H), 3.01 - 3.18 (m, 1H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 2.60 (br. s., 1H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 1.72 - 1.91 (m, 1H), 1.38 (br. s., 1H), 1.28 (br. s., 2H), 1.18 (br. s., 2H), 0.97 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 463.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 704 (Procedimiento general 8)

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 2H), 4.90 -4.91(m, 1H), 4.53-4.55 (m, 1H), 4.20 (t, J = 12.8 Hz, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.55 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.01 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.12 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 1.03 (dt, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H).

LC-MS: m/z 442.1 (M+H)⁺

30 COMPUESTO 695 (Procedimiento general 8)

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ :8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 2H), 4.69-4.72 (m, 0.5H), 4.40 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 26.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 0.5H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.35 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.13 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 2H), 1.02 (dt, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 0.59 (d, J = 30.2 Hz, 2H), 0.45-0.48 (m, 2H).

LC-MS: m/z 482.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 694 (Procedimiento general 8)

(R)-5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil) piperazin-1-il)nicotinonitrilo

40 Una mezcla de (R)-5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo (3, esquema del procedimiento general 8) (0.35 g, 0.88 mol), 3-hidroxiopropanoato de sodio (0.10 g, 0.88 mol), HATU (0.5 g, 1.32 mmol) y 0.23 g de DIEA (1.76 mmol) se agitaron en 8 mL de DMF durante 4 horas. Luego, la mezcla se inactivó agregando 6 mL de agua y se extrajo con EtOAc (15 mL x 2), la fase orgánica se combinó y se concentró para dar un aceite amarillo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar 0.10 g de producto como un sólido amarillo (52% de rendimiento).

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48-7.49 (m, 0.5H), 6.81 (dt, J = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 18.6, 7.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 0.5H), 2.02 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 1.35 (s,

1H), 1.29 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 7.4, 3.0 Hz, 2H), 1.04 (dt, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 0.66-0.67 (m, 2H), 0.46-0.51 (m, 2H).

LC-MS: m/z 468.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 692 (Procedimiento general 7)

5 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilpiridin-4-iloxi)nicotinonitrilo

Una mezcla de (R)-5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo (4) 0.35 g, (0.75 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (0.15 g, 1.1 mmol), PdCl₂dppf (80 mg, 0.075 mmol) y DIEA (0.24 mL, 1.5 mmol) se calentó en isopropanol a reflujo a 85°C bajo nitrógeno por 5 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida para dar un sólido amarillo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de sílice (PE/EA/MeOH=150/120/8) para dar 0.19 g de producto como un sólido blanco (55% de rendimiento).

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.49 (m, 0.5 H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.4, 0.9 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.75 (d, J = 20.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 0.5 H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.37 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 1.01 (ddd, J = 10.1, 6.7, 3.3 Hz, 2H), 0.65 (t, J = 33.7 Hz, 2H), 0.45-0.48 (m, 2H).

LC-MS: m/z 460.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 693 (Procedimiento general 8)

20 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilpiridin-4-iloxi)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.54-4.71 (m, 0.5 H), 4.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (t, J = 23.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.68 (dd, J = 15.1, 12.2 Hz, 2H), 2.47-2.53 (m, 0.5H), 2.06 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 1.13 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 2H), 1.01 (dt, J = 7.9, 3.2 Hz, 2H), 0.73 - 0.51 (m, 2H), 0.43-0.46 (m, 2H).

LC-MS: m/z 476.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 668 (Procedimiento general 8)

(R)-5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.33 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.93-5.05 (m, 0.5H), 4.56-4.58 (m, 0.5 H), 4.33 - 4.09 (m, 3H), 3.88 - 3.68 (m, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (dd, J = 36.0, 11.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.48 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.03-1.05 (m, 2H).

LC-MS: m/z 456.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 666 (Procedimiento general 8)

35 (R)-5-((6-cloropirimidin-4-il)oxi)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.33 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.92-4.96 (m, 0.5H), 4.55-4.58 (m, 0.5 H), 4.33 - 4.09 (m, 3H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (dd, J = 36.0, 11.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.48 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.03 (d, J = 4.1 Hz, 2H).

LC-MS: m/z 449.0 (M+H)⁺

40 COMPUESTO 734 (Procedimiento general 8)

(R)-5-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 4.31 - 4.35 (m, 1H), 4.21 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 24.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 3.03 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.13 (dd, J = 7.3, 3.6 Hz, 2H), 0.98 (dt, J = 6.8, 2.7 Hz, 2H), 0.65 (s, 2H), 0.45-0.48 (m, 2H).

LC-MS: m/z 469.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 733 (Procedimiento general 8)

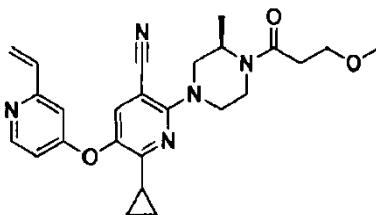
(R)-5-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 5.3, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.69-4.71 (m, 0.5 H), 4.28 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 0.5 H), 3.72 (dd, J = 13.7, 7.8 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.09 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.12 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.96 (ddd, J = 9.2, 8.5, 5.1 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 2H), 0.62 (s, 2H), 0.45-0.47 (m, 2H).

LC-MS: m/z 474.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 832 (Procedimiento general 8)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)oxi)nicotinonitrilo



¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 6.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.89-4.91 (m, 0.5 H), 4.50-4.54 (m, 0.5H), 4.23 - 4.06 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.50-3.53(m, 0.5 H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 1.5 H), 2.78 - 2.52 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 3H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 0.99 (dt, J = 11.5, 3.3 Hz, 2H).

LC-MS: m/z 448.0 (M+H)⁺

COMPUESTO 703 (Procedimiento general 8)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)metoxi)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.4, 1.1 Hz, 1H), 5.47 - 5.61 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.88 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.21 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 3.85 - 4.05 (m, 2H), 3.67 - 3.81 (m, 2.5H), 3.54 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.04 - 3.18 (m, 1.5H), 2.84 - 3.04 (m, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 2.44 - 2.63 (m, 2H), 1.22 - 1.36 (m, 3H), 1.03 - 1.17 (m, 4H)

LC-MS: m/z 461.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 789

5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 6.67 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.7, 7.0 Hz, 1H), 5.64 - 5.85 (m, 2H), 5.26 (m, 6.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.79 (m, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.23 - 4.39 (m, 2H), 4.18 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.95 - 4.11 (m, 2H), 3.90 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.83 (m, 2H), 3.27 (br. s., 1H), 3.08 (br. s., 1H), 2.96 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.92 (m, 2H), 2.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.48 (m, 5H), 2.04 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.15 (br. s., 1H), 0.85 - 1.07 (m, 3H), 0.60 (br. s., 1H), 0.52 (br. s., 1H), 0.44 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 516.6 (M+H)

COMPUESTO 778

6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-(1-metil-6-vinil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) 7.86 - 7.94 (s, 1H), 7.71 - 7.81 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.28 - 6.48 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.78 (m, 1H), 4.54 - 4.68 (m, 2H), 4.48 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.75 - 4.17 (m, 2H), 2.77-3.35 (m, 6H), 2.45 - 2.65 (m, 1H), 1.85 - 2.01 (m, 2H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 0.95 - 1.05 (m, 2H), 0.61 - 0.81 (m, 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.48 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 524.2 (M+H)⁺

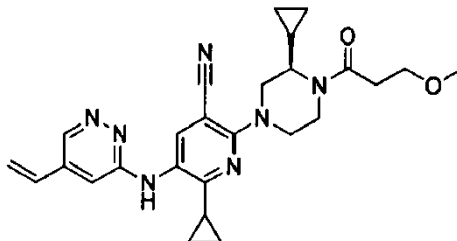
COMPUESTO 777

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-((2-vinilpiridin-4-il)oxi)nicotinonitrilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.93- 6.75 (m, 2H), 6.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.60-4.71 (m, 0.5 H), 4.27-4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.10 -4.15(m, 0.5 H), 3.92-3.93 (m, 2H), 3.78-3.79 (m, 1H), 3.44 - 3.45(m, 1H), 3.26-3.10 (m, 1H), 3.04 -3.05 (m, 1H), 2.61-2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.01- 1.94 (m, 1H), 1.44-1.45(m, 1H), 1.13 -1.07 (m, 2H), 1.01- 0.94 (m, 2H), 0.91 - 0.86 (m, 1H), 0.65-0.66 (m, 1H), 0.46-0.52 (m, 2H). MS (ES) M+H esperado 474.0, encontrado 474.6

COMPUESTO 833

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-((5-vinilpiridazin-3-il)amino)nicotinonitrilo



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.65-4.70 (m, 0.5 H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.88(m, 0.5 H), 3.71-3.74 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.65-2.66 (m, 2H), 2.55 -2.47 (m, 1H), 2.18 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.30 -1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 2H), 1.07- 0.98 (m, 2H), 0.50-0.60 (m, 2H), 0.45-0.47 (m, 2H). MS (ES) M+H esperado 474.0, encontrado 474.6

15 COMPUESTO 792

(R)-5-(4-cianopiridin-2-ilamino)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ : 8.31 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.80 - 7.69 (m, 1 H), 6.94 (dd, J = 1.3, 5.1 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.34 (d, J = 12.6 Hz, 2 H), 4.14 - 3.65 (m, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 2.61 - 3.23 (m, 5 H), 2.15 - 2.05 (m, 1 H), 1.20 - 1.11 (m, 2 H), 1.04 (td, J = 3.0, 7.8 Hz, 2 H), 0.45 (d, J = 5.3 Hz, 5 H)

20 LC_MS (M+1)+472.5

COMPUESTO 783

4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)picolinonitrilo

¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ : 8.30 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.77 - 6.62 (m, 2 H), 5.27 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.75 - 4.65 (m, 1 H), 4.62 - 4.51 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.37 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.30 - 3.04 (m, 2 H), 2.98 (s, 1 H), 2.92 - 2.72 (m, 3 H), 2.62 - 2.44 (m, 1 H), 2.05 - 1.98 (m, 1 H), 1.08 - 0.99 (m, 2 H), 0.93 - 0.80 (m, 4 H), 0.63 (br. s., 1 H), 0.52 (br. s., 1 H), 0.48 - 0.36 (m, 1 H)

LC_MS (M+1)+484.6

COMPUESTO 774

30 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((S)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.23 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.26 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 14.6, 8.2 Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.0 Hz, 0.5H), 3.89 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.42 - 3.15 (m, 2H), 3.15 - 2.78 (m, 3H), 2.75 - 2.34 (m, 2H), 2.10 (ddd, J = 12.7, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.29 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 7.7, 3.2 Hz, 2H), 0.81 - 0.53 (m, 2H), 0.52 - 0.38 (m, 2H).

LC-MS: m/z NB295-063-01 485.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 791

(R,E)-6-ciclopropil-2-(4-(5-hidroxipent-2-enoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.90 (tt, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.79 - 6.63 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 5.89 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 0.5H), 4.55 - 4.37 (m, 1.5H), 4.26 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 3.95

ES 2 694 160 T3

(d, J = 13.7 Hz, 0.5H), 3.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 3.54 - 3.42 (m, 0.5H), 3.29 - 3.16 (m, 0.5H), 3.16 - 2.96 (m, 2.5H), 2.52 (dd, J = 13.0, 6.4 Hz, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 0.5H), 2.24 - 2.11 (m, 1.5H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 3H).

LC-MS: m/z NB295-055-02 487.7 (M+H)⁺

5 COMPUESTO 790

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(5-hidroxipent-2-enoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinoxalin-5-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ : 9.02 (s, 1 H), 8.19 - 8.09 (m, 1 H), 7.91 - 7.80 (m, 1 H), 7.76 - 7.67 (m, 2 H), 7.08 (dd, J = 11.2, 17.6 Hz, 1 H), 6.98 - 6.82 (m, 0.5 H), 6.57 - 6.37 (m, 1.5H), 5.97 - 5.73 (m, 2 H), 4.70 - 4.35 (m, 3.5 H), 4.23 - 4.16 (m, 1 H), 3.86 - 3.75 (m, 1.5 H), 3.60 - 3.42 (m, 1 H), 3.32 - 3.05 (m, 4 H), 2.58 - 2.48 (m, 1 H), 2.37 - 2.18 (m, 1 H), 1.32 - 1.23 (m, 2 H), 1.16 - 1.05 (m, 3 H), 0.98 - 0.72 (m, 6 H)

LC_MS (M+1)⁺ 523.7

COMPUESTO 794

2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-(3-((R)-oxetan-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.60 - 4.74 (m, 1H), 4.46 - 4.60 (m, 2H), 4.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.12 - 3.42 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 1H), 2.48-2.63 (m, 3H), 1.96 - 2.24 (m, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.93 - 1.02 (m, 2H), 0.33-0.54 (m, 4H)

LC-MS : m/z 484.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 785

20 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.79 (m, 1H), 4.51 - 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.92 - 3.32 (m, 4H), 2.84 - 2.92 (m, 1H), 2.46 - 2.61 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.50 (m, 1H), 1.09 - 1.19 (m, 2H), 0.83 - 0.91 (m, 2H), 0.35 - 0.62 (m, 4H)

LC-MS : m/z 485.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 786

6-ciclopropil-2-((R)-3-isopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 17.9, 11.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.23 - 5.31 (m, 1H), 4.64 - 4.78 (m, 1H), 4.39 - 4.63 (m, 3H), 4.34 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.65 (m, 1H), 2.92 - 3.17 (m, 4H), 2.82 - 2.91 (m, 1H), 2.44 - 2.66 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 - 2.17 (m, 1H), 1.91 - 2.04 (m, 1H), 1.38-1.58 (m, 1H), 1.00-1.15 (m, 3H), 0.85 - 0.94 (m, 6H)

LC-MS : m/z 487.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 776

35 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxipropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.68 - 3.84 (m, 2H), 3.13 - 3.37 (m, 2H), 3.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.54 - 2.67 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.45 - 1.49 (m, 1H), 1.07 - 1.19 (m, 2H), 0.92 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 2H), 0.47-0.67 (m, 4H)

40 LC-MS : m/z 459.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 793

6-ciclopropil-2-((R)-3-isopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.27 (br. s., 1 H), 7.43 (br. s., 1 H), 6.73 (dd, J=17.6, 11.2 Hz, 1 H), 6.20 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 5.77 (d, J=10.9 Hz, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 4.63 - 4.78 (m, 1 H), 4.30 - 4.60 (m, 3.5 H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 0.5 H), 3.41 - 3.61 (m, 1 H), 2.88 - 3.18 (m, 4 H), 2.72 - 2.88 (m, 2 H), 2.41 - 2.65 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.01 - 2.16 (m, 1 H), 1.38 - 1.51 (m, 1 H), 1.12 (d, J=16.4 Hz, 2 H), 0.98 - 1.05 (m, 3 H), 0.75 - 0.98 (m, 6 H)

45

LC-MS : m/z 487.1 (M+H)

COMPUESTO 784

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.55 (m, 1.5H), 4.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.81 (m, 0.5H), 3.41 - 3.57 (m, 1H), 3.01 - 3.21 (m, 3H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.12 - 1.16 (m, 2H), 1.01 - 1.09 (m, 3H), 0.79 - 0.98 (m, 6H)

LC-MS: m/z 461.1 (M+H)

COMPUESTO 780

10 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((S)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

15 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.29 (m, 1H), 4.68 - 4.78 (m, 1H), 4.51 - 4.68 (m, 1H), 4.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.1 Hz, 0.5H), 3.81 - 3.93 (m, 0.5H), 3.69 - 3.81 (m, 0.5H), 3.09 - 3.28 (m, 3.5H), 2.81 - 3.01 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (br. s., 1H), 1.41 - 1.54 (m, 1H), 1.15 (br. s., 2H), 0.88 (m, 2H), 0.43-0.72 (m, 4H)

LC-MS : m/z 485.1 (M+H)

COMPUESTO 779

Trifluorometanosulfonato de (R)-5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-2'-ilo

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 4.23 - 4.47 (m, 2.5H), 3.68 - 3.88 (m, 2.5H), 3.49 - 3.65 (m, 0.5H), 3.31 - 3.45 (m, 4H), 3.05 - 3.29 (m, 1.5H), 2.64 - 2.80 (m, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 1.90 - 2.03 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 1.5H), 1.18 - 1.33 (m, 3.5H), 1.02 - 1.13 (m, 2H)

LC-MS : m/z 554.1 (M+H)

25 COMPUESTO 773

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(6-vinilpiridazin-4-il)nicotinonitrilo

30 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.02 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.76 (m, 0.5H), 4.40 - 4.55 (m, 1.5H), 4.34 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.86 - 4.01 (m, 2H), 3.77 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 3.42 - 3.57 (m, 1H), 2.96 - 3.21 (m, 3H), 2.53 - 2.69 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.42 - 1.50 (m, 1H), 1.10-1.16 (m, 2H), 1.00 - 1.08 (m, 3H), 0.83 - 1.00 (m, 6H)

LC-MS : m/z 461.1 (M+H)

COMPUESTO 771

4-(3-ciano-6-ciclopropil-4-metil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)piridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo

35 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.15 - 6.26 (m, 1H), 5.79 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.36 - 3.55 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 3.07 (td, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.41 - 1.47 (m, 1H), 1.31 - 1.39 (m, 1H), 1.16 (br. s., 2H), 0.79 - 0.96 (m, 2H), 0.42 - 0.66 (m, 3H), 0.28 - 0.42 (m, 1H) LC-MS: m/z 487.1 (M+H)

COMPUESTO 772

40 4-(3-ciano-6-ciclopropil-4-metil-5-(6-vinilpiridazin-4-il)piridin-2-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo

45 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ ^1H RMN (CLOROFORMO-d) : 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.02 - 4.22 (m, 1H), 3.36 - 3.53 (m, 2H), 3.18 - 3.30 (m, 1H), 3.07 (td, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.42 - 1.48 (m, 1H), 1.31 - 1.38 (m, 1H), 1.09 - 1.21 (m, 2H), 0.87 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 2H), 0.42 - 0.65 (m, 3H), 0.30 - 0.42 (m, 1H)

LC-MS : m/z 487.1 (M+H)

COMPUESTO 769

(R,E)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(5-hidroxipent-2-enoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-(5-vinilpiridazin-3-il)nicotinonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.26 - 6.49 (m, 1H), 6.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.04 - 4.21 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.08 (td, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 2.50 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.35 - 1.52 (m, 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.88 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.51 (br. s., 1H), 0.44 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 485.1 (M+H)

COMPUESTO 770

10 (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(4-hidroxibutanoil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

15 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 10.7, 1.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 3.79 - 3.92 (m, 1H), 3.65 - 3.79 (m, 2.5H), 3.31 (br. s., 0.5H), 3.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.92 - 3.11 (m, 1.5H), 2.58 (br. s., 2H), 2.17 - 2.26 (m, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 2H), 1.51 - 1.62 (m, 1H), 1.43 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.02 - 1.16 (m, 2H), 0.87 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 2H), 0.62 (br. s., 1H), 0.54 (br. s., 1H), 0.31 - 0.50 (m, 2H)

LC-MS : m/z 472.5 (M+H)⁺

COMPUESTO 781

2-ciclopropil-6-((R)-3-isopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.09 (br. s., 1H), 6.89 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.33 (m, 1H), 4.67 - 4.78 (m, 1.5H), 4.56 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.48 (m, 1.5H), 4.29 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 3.45 - 3.61 (m, 1H), 2.92 - 3.15 (m, 3.5H), 2.78 - 2.91 (m, 2H), 2.44 - 2.65 (m, 1H), 2.26 (br. s., 0.5H), 2.19 - 2.23 (m, 3H), 2.11 - 2.18 (m, 0.5H), 1.56 (td, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 1.12 (br. s., 1H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.83 - 0.90 (m, 4H)

LC-MS : m/z 486.6 (M+H)⁺

25 COMPUESTO 795

(R,E)-2-ciclopropil-6-(4-(5-hidroxipent-2-enoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

30 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) 8.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.81 - 6.94 (m, 2H), 6.40 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.52 (m, 1.5H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 9.7 Hz, 0.5H), 3.52 (t, J = 11.9 Hz, 0.5H), 3.05 - 3.18 (m, 2H), 2.51 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.25 - 2.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.51 - 1.61 (m, 1H), 1.10 (br. s., 1H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.76 - 0.95 (m, 4H)

LC-MS : m/z 486.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 782

(R)-6-(4-(2-ciclopropilacetil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

35 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70-3.91 (br. s., 1.5H), 3.23 - 3.39 (m, 0.5H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.33 - 2.51 (m, 2H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 3H), 1.80 - 1.95 (m, 2H), 1.61 - 1.72 (m, 2H), 1.50 - 1.61 (m, 3H), 1.43 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.14 - 1.24 (m, 2H), 1.11 (br. s., 2H), 0.82 - 0.91 (m, 2H), 0.51 - 0.75 (m, 2H), 0.44 (d, J = 5.0 Hz, 2H)

40

LC-MS : m/z 496.7 (M+H)⁺

COMPUESTO 788

(R)-2-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(4-metoxibutanoil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

45 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) 8.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.87 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.23 - 6.33 (m, 1H), 5.48 - 5.66 (m, 1H), 4.69 (d, J = 10.9 Hz, 0.5H), 4.37 - 4.48 (m, 1.5H), 4.23 - 4.31 (m, 1H), 3.82 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 3.41 - 3.53 (m, 3H), 3.22 - 3.38 (m, 3H), 2.92 - 3.15 (m, 3H), 2.39 - 2.56 (m, 2H), 2.25 - 2.33 (m, 0.5H), 2.17 - 2.24 (m, 3H), 2.09 - 2.17 (m, 0.5H), 1.90 - 2.00 (m, 2H), 1.52 - 1.60 (m, 1H), 1.09 - 1.15 (m, 1H), 1.03 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 4H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.80 - 0.89 (m, 4H)

ES 2 694 160 T3

LC-MS : m/z 488.7(M+H)⁺

COMPUESTO 787

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) 8.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.04 - 4.16 (m, 0.5H), 3.68 - 3.86 (m, 1.5H), 3.16 (br. s., 1.5H), 3.03 (br. s., 1H), 2.36 (br. s., 1.5H), 2.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.05 - 1.11 (m, 3H), 0.86 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 2H), 0.55 - 0.61 (m, 4H), 0.44 (br. s., 1H), 0.16 - 0.23 (m, 3H)

LC-MS : m/z 468.6 (M+H)⁺

10 COMPUESTO 408

6-ciclopropil-5-(isoquinolin-4-il)-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.36 (s, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.07 - 8.19 (m, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 2H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 0.5H), 4.58 (br. s., 0.5H), 4.11 - 4.38 (m, 2.5H), 3.73 - 3.89 (m, 2.5H), 3.58 - 3.64 (m, 0.5H), 3.41 (s, 3H), 3.04 - 3.32 (m, 2.5H), 2.56 - 2.84 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.42 - 1.51 (m, 1H), 1.31 - 1.41 (m, 3H), 1.03 - 1.14 (m, 2H), 0.63 - 0.83 (m, 2H)

LC-MS: m/z 470.4 (M+H)⁺

COMPUESTO 410

6-ciclopropil-5-(isoquinolin-5-il)-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.48 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 0.5H), 4.58 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 4.08 - 4.36 (m, 2.5H), 3.71 - 3.93 (m, 2.5H), 3.56 - 3.70 (m, 0.5H), 3.41 (s, 3H), 3.19 - 3.36 (m, 1.5H), 3.01 - 3.14 (m, 1H), 2.56 - 2.78 (m, 2H), 2.02 - 2.10 (m, 3H), 1.81 (br. s., 1H), 1.42 - 1.50 (m, 3H), 1.05 - 1.15 (m, 2H), 0.61 - 0.81 (m, 2H)

LC-MS: m/z 470.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 470

25 (R)-N-(3-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-4-metilpiridin-3-il)fenil)etenosulfonamida

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 1H), 6.96 - 7.12 (m, 2H), 6.48 - 6.67 (m, 2H), 6.32 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.58 (br. s., H), 4.34 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.76 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 1H), 3.07 (br. s., 1H), 2.19 (s, 3H), 1.73 (br. s., 1H), 1.32 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 0.96 - 1.15 (m, 4H), 0.74 - 0.88 (m, 4H), 0.67 (br. s., 1H), 0.37 - 0.60 (m, 3H)

LC-MS: m/z 532.7 (M+H)⁺

COMPUESTO 271

(R)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.2, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.00 - 4.29 (m, 2.5H), 3.66 - 3.85 (m, 2.5H), 3.49 - 3.65 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.01 - 3.25 (m, 2.5H), 2.63 - 2.84 (m, 1H), 2.48 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.51 - 1.61 (m, 1H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.01 - 1.14 (m, 2H), 0.80 - 0.90 (m, 2H)

LC-MS: m/z 471.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 568

40 2-ciclopropil-6-((3R)-3-ciclopropil-4-(3-hidroxiobutanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.79 (m, 2H), 4.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.33 (m, 2H), 3.96 - 4.17 (m, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.02 - 3.31 (m, 2H), 2.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.32 (br. s., 3H), 0.82 - 1.12 (m, 3H), 0.72 (br. s., 1H), 0.63 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.22 - 0.51 (m, 2H)

LC-MS: m/z 458.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 558

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 10.8, 1.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.5 Hz, 0.5H), 4.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 0.5H), 3.80 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.74 (m, 3H), 3.18 - 3.37 (m, 4H), 3.04 - 3.14 (m, 1H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 2.37 - 2.67 (m, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 3H), 1.39 - 1.56 (m, 1H), 0.98 - 1.10 (m, 2H), 0.78 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 0.51 (br. s., 1H), 0.44 (br. s., 1H), 0.29 - 0.40 (m, 2H)

LC-MS: m/z 472.4 (M+H)⁺

COMPUESTO 598

10 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 - 7.76 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.47 (m, 3H), 3.63 - 3.93 (m, 3H), 3.41 - 3.63 (m, 1H), 3.36 (s, 4H), 2.97 - 3.24 (m, 2H), 2.49 - 2.79 (m, 2H), 2.28 - 2.47 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.14 - 1.30 (m, 4H), 1.04 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 2H)

15 LC-MS : m/z 447.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 478

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.61 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.33 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.22 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.83 - 1.98 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.37 - 1.60 (m, 1H), 0.98 - 1.15 (m, 4H), 0.74 - 0.92 (m, 4H), 0.34 - 0.65 (m, 4H).

LC-MS: m/z 416.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 463

(R)-N-(3-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-4-metilpiridin-3-il)fenil)-N-(vinilsulfonyl)etenosulfonamida

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.47 - 7.60 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.00 - 7.14 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.17 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.06 (br. s., 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.58 (td, J = 8.2, 4.1 Hz, 2H), 0.95 - 1.18 (m, 4H), 0.72 - 0.95 (m, 5H), 0.65 (br. s., 1H), 0.32 - 0.59 (m, 3H)

LC-MS: m/z 622.2 (M+H)⁺

30 COMPUESTO 535

(R)-5-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)quinolina-2-carbonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.78 (m, 3H), 4.59 (dt, J = 13.1, 2.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.04 - 4.34 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.21 - 3.51 (m, 3H), 3.15 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.68 (br. s., 2H), 1.37 - 1.48 (m, 3H), 1.14 - 1.36 (m, 13H), 0.77 - 1.04 (m, 4H), 0.71 (br. s., 1H), 0.60 (br. s., 1H), 0.31 - 0.57 (m, 2H)

LC-MS: m/z 513.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 563

(R)-5-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)quinolina-2-carbonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 10.3, 9.0 Hz, 1H), 7.85 - 8.04 (m, 1H), 7.56 - 7.76 (m, 3H), 4.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 1H), 3.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.09 - 3.36 (m, 2H), 1.66 - 1.86 (m, 1H), 1.52 - 1.66 (m, 1H), 1.36 - 1.52 (m, 2H), 1.00 - 1.30 (m, 8H), 0.75 - 1.00 (m, 6H), 0.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 0.34 - 0.63 (m, 4H)

LC-MS: m/z 489.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 610

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(1-propiloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)nicotinonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7.53 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.00 (dt, $J = 19.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.61 - 4.91 (m, 2H), 4.52 - 4.61 (m, 1H), 4.40 - 4.52 (m, 2H), 4.19 - 4.40 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.02 - 3.32 (m, 3H), 2.09 - 2.31 (m, 2H), 1.75 (br. s., 2H), 1.37 - 1.48 (m, 1H), 1.11 - 1.37 (m, 7H), 0.95 - 1.11 (m, 2H), 0.66 - 0.95 (m, 2H).

LC-MS: m/z 430.2 (M+H)⁺

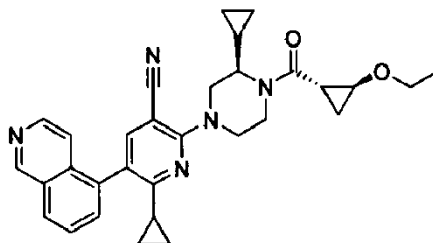
COMPUESTO 450 (R)-N-(3-(5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-3-il)fenil)propionamida

10 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.25 (br. s., 1H), 3.07 (br. s., 1H), 2.38 - 2.51 (m, 2H), 1.98 - 2.22 (m, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.21 - 1.45 (m, 6H), 1.16 (dt, $J = 7.8, 3.6$ Hz, 3H), 0.87 - 1.11 (m, 5H), 0.76 - 0.86 (m, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.29 - 0.59 (m, 3H).

LC-MS: m/z 484.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 834 (Procedimiento general 2, Etapa M)

15 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-((1S,2S)-2-etoxiciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-5-(isoquinolin-5-il)nicotinonitrilo



20 ^1H RMN (ÓXIDO DE DEUTERIO) δ : 9.35 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 1H), 4.46 - 4.59 (m, 2.5H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 3.86 (br. s., 0.5H), 3.53 - 3.74 (m, 3H), 3.21 - 3.32 (m, 2H), 1.87 - 2.06 (m, 2H), 1.49 - 1.58 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.14 - 1.28 (m, 7H), 0.81 - 0.90 (m, 2H), 0.65 (br. s., 1H), 0.36 - 0.59 (m, 3H).

LC-MS: m/z 508.2 (M+H)⁺

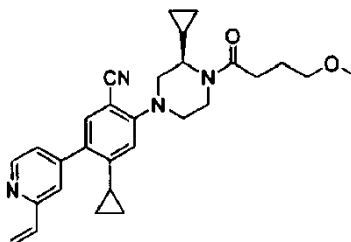
COMPUESTO 730 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(metil(2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

25 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.25 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 17.4, 10.7$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.4H), 4.49 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.6H), 3.92 (s, 2H), 3.86 - 3.65 (m, 1.5H), 3.42 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (m, 1.5H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.69 - 2.45 (m, 2H), 1.88 (ddd, $J = 12.7, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.12 (s, 2H), 0.99 (s, 2H), 0.81 - 0.34 (m, 4H).

LC-MS: m/z 473.4 (M+H)⁺

30 COMPUESTO 835

(R)-4-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(4-metoxibutanoil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilpiridin-4-il)benzonitrilo



35 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.21 - 6.33 (m, 1H), 5.55 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.63-4.77 (m, 0.3H), 4.01-4.18 (m, 0.7H), 3.80 - 3.94 (m, 1H), 3.41 - 3.82 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.18 - 3.35 (m, 1H), 2.97 - 3.05 (m, 1H),

2.79 - 2.93 (m, 1H), 2.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.81 - 1.99 (m, 4H), 0.94 - 1.07 (m, 2H), 0.72 - 0.83 (m, 2H), 0.36 - 0.56 (m, 4H).

LC-MS: m/z 471.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 775

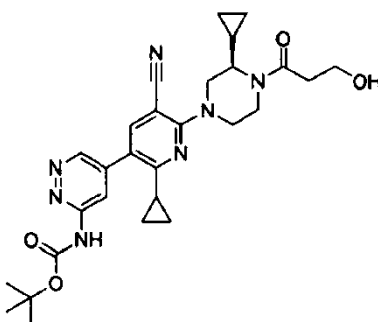
5 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5-((5-vinilpiridazin-3-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.65-4.70 (m, 0.5 H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.88 (m, 0.5 H), 3.71-3.74 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.65-2.66 (m, 2H), 2.55 -2.47 (m, 1H), 2.18 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.30 -1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 2H), 1.07- 0.98 (m, 2H), 0.50-0.60 (m, 2H), 0.45-0.47 (m, 2H).

10 LC-MS: m/z 474.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 836

(5-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)piridazin-3-il)carbamato de (R)-tert-butilo



15 La mezcla de (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (268 mg, 0.627 mmol), (5-cloropiridazin-3-il)carbamato de tert-butilo (120 mg, 0.523 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.026 mmol) y CsF (159 mg, 1.045 mmol) en dioxano/H₂O (8 mL/2 mL) se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se sometió a partición entre EtOAc (50 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 150 mg del producto.

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) : 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 4.62 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.85 (m, 1H), 3.02 - 3.23 (m, 3H), 2.41 - 2.67 (m, 2H), 1.91 - 2.06 (m, 1H), 1.48 - 1.63 (m, 9H), 1.15 - 1.25 (m, 3H), 1.02 - 1.13 (m, 2H), 0.46 - 0.72 (m, 4H)

25 LC-MS : m/z 534.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 339 (Procedimiento general 9)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(quinolin-3-ilamino)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (MeOD): δ 8.797-8.790 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.059-8.037 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.985-7.962 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.926-7.920 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.861 (s, 1H), 7.795-7.710 (m, 2H), 4.797-4.783 (m, 0.5 H), 4.451-4.416 (m, 1H), 4.227-4.112 (m, 2H), 3.972-3.932 (m, 0.5H), 3.694-3.613 (m, 2H), 3.608-3.577 (m, 0.5H), 3.334 (s, 3H), 3.284 (m, 0.5H), 3.211-3.137 (m, 1H), 3.045-3.007 (m, 0.5H), 2.852-2.704 (m, 1H), 2.700-2.578 (m, 1.5H), 2.240-2.177 (m, 1H), 1.401-1.384 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.284-1.267 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.188-1.170 (m, 2H), 0.992-0.965 (m, 2H);

LC-MS : m/z 471.5 (M+H)⁺

COMPUESTO 355 (Procedimiento general 9)

35 (R)-6-ciclopropil-5-((4-fluorofenil)amino)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (MeOD): δ 7.543 (s, 1H), 6.936-6.893 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.723-6.690 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 4.798-4.781 (m, 0.5 H), 4.443-4.361 (m, 1H), 4.050-3.898 (m, 2.5H), 3.675-3.509 (m, 2.5H), 3.336 (s, 3H), 3.254-2.877 (m, 2.5H), 2.792-2.588 (m, 2H), 2.260-2.196 (m, 1H), 1.402-1.255 (m, 3H), 1.115-1.097 (m, 2H), 0.992-0.968 (m, 2H);

LC-MS : m/z 438.5 (M+H)⁺

COMPUESTO 356 (Procedimiento general 9)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(quinolin-4-ilamino)nicotinonitrilo

5 1H RMN (MeOD): δ 8.593-8.572 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.440-8.422 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.065-8.026 (m, 1H), 7.983-7.962 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.931 (s, 1H), 7.854-7.813 (m, 2H), 6.552-6.535 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.792-4.783 (m, 0.5 H), 4.451-4.420 (m, 1H), 4.329-4.207 (m, 2H), 3.982-3.948 (m, 0.5H), 3.414-3.338 (m, 4H), 3.257-3.068 (m, 1.5H), 2.829-2.610 (m, 2H), 2.091-2.026 (m, 1H), 1.389-1.256 (m, 3H), 1.199-1.181 (m, 2H), 1.050-0.988 (m, 2H);

LC-MS : m/z 471.5 (M+H)⁺

COMPUESTO 368 (Procedimiento general 9)

(R)-5-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

10 1H RMN (MeOD): δ 7.558 (s, 1H), 4.763-4.752 (m, 0.5 H), 4.429-4.346 (m, 1H), 4.052-3.883 (m, 3H), 3.747-3.668 (m, 6H), 3.328 (s, 3H), 3.182-3.119 (m, 2H), 3.061-2.886 (m, 4.5H), 2.781-2.677 (m, 1H), 2.623-2.562 (m, 2H), 2.142 (s, 3H), 1.375-1.358 (m, 1.5H), 1.261-1.244 (m, 1.5H), 1.109-1.036 (m, 4H);

LC-MS : m/z 455.5 (M+H)⁺

COMPUESTO 375 (Procedimiento general 9)

15 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-morpholinonicotinonitrilo

1H RMN (MeOD): δ 7.551 (s, 1H), 4.762-4.748 (m, 0.5 H), 4.428-4.352 (m, 1H), 4.039-3.975 (m, 2H), 3.941-3.827 (m, 5H), 3.681-3.667 (m, 2H), 3.574-3.501 (m, 1H), 3.327 (s, 3H), 3.173-3.116 (m, 2H), 3.046-2.991 (m, 1H), 2.940-2.882 (m, 4H), 2.744-2.522 (m, 2.5H), 1.378-1.361 (m, 1.5H), 1.264-1.247 (m, 1.5H), 1.097-1.012 (m, 4H);

LC-MS : m/z 414.5 (M+H)⁺

20 COMPUESTO 376 (Procedimiento general 9)

4-(5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-etilo

1H RMN (MeOD): δ 7.549 (s, 1H), 4.763-4.747 (m, 0.5 H), 4.426-4.343 (m, 1H), 4.171-4.118 (m, 2H), 4.044-3.882 (m, 1.5H), 3.666-3.639 (m, 6H), 3.573-3.501 (m, 1H), 3.327 (s, 3H), 3.176-2.988 (m, 2H), 2.911-2.886 (m, 4.5H), 2.781-2.546 (m, 3H), 1.374-1.358 (m, 1.5H), 1.289-1.253 (m, 4.5H), 1.101-1.026 (m, 4H);

25 LC-MS : m/z 485.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 377 (Procedimiento general 9)

(R)-6-ciclopropil-5-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

30 1H RMN (MeOD): δ 7.587 (s, 1H), 4.765-4.749 (m, 0.5 H), 4.426-4.348 (m, 1H), 4.055-3.882 (m, 1.5H), 3.669-3.457 (m, 7H), 3.329 (s, 3H), 3.152-3.066 (m, 4H), 3.004-2.888 (m, 4.5H), 2.742-2.538 (m, 3H), 1.373-1.335 (m, 4.5H), 1.261-1.245 (m, 1.5H), 1.094-1.036 (m, 4H);

LC-MS : m/z 505.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 378 (Procedimiento general 9)

(R)-6-ciclopropil-5-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

35 1H RMN (MeOD): δ 7.598 (s, 1H), 4.768-4.752 (m, 0.5 H), 4.431-4.355 (m, 1H), 4.068-3.892 (m, 2.5H), 3.688-3.660 (m, 2H), 3.572-3.507 (m, 1H), 3.333 (s, 3H), 3.101-2.930 (m, 9H), 2.903-2.871 (m, 1H), 2.787-2.586 (m, 4H), 2.544-2.493 (m, 1H), 1.378-1.362 (m, 1.5H), 1.264-1.248 (m, 1.5H), 1.124-1.044 (m, 5H), 0.698-0.652 (m, 2H), 0.357-0.268 (m, 2H);

LC-MS : m/z 467.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 379 (Procedimiento general 9)

40 (R)-5-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

1H RMN (MeOD): δ 7.588 (s, 1H), 7.492-7.451 (m, 5H), 4.780-4.768 (m, 0.5 H), 4.430-4.346 (m, 1H), 4.053-3.881 (m, 4.5H), 3.667-3.630 (m, 2.5H), 3.536-3.477 (m, 2H), 3.326 (m, 4H), 3.180-3.085 (m, 1.5H), 3.023-2.923 (m, 5H), 2.756-2.709 (m, 1H), 2.619-2.567 (m, 2H), 1.373-1.357 (m, 1.5H), 1.259-1.243 (m, 1.5H), 1.113-1.033 (m, 4H);

LC-MS : m/z 517.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 265 (Procedimiento general 6)

(R)-6-ciclopropil-5-(3-fluorofenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.12 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.02 - 4.22 (m, 2.5H), 3.70 - 3.92 (m, 2.5H), 3.53 - 3.67 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 2.92 - 3.31 (m, 2.5H), 2.61 - 2.84 (m, 2.1H), 2.16 - 2.25 (m, 3H), 1.57 - 1.65 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.08 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 0.79 - 0.90 (m, 2H)

LC-MS : m/z 437.4 (M+H)⁺

COMPUESTO 264 (Procedimiento general 6)

6-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

10 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.15 - 7.25 (m, 1H), 6.94 - 7.06 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.05 - 4.34 (m, 2.5H), 3.70 - 3.85 (m, 2.5H), 3.52 - 3.67 (m, 0.5H), 3.40 (s, 3H), 2.93 - 3.31 (m, 2.5H), 2.73 (td, J = 15.3, 7.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.54 - 1.61 (m, 1H), 1.39 - 1.45 (m, 1.5H), 1.32 (t, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.01 - 1.18 (m, 2H), 0.83 - 0.93 (m, 2H)

LC-MS : m/z 455.4 (M+H)⁺

15 COMPUESTO 263 (Procedimiento general 6)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)nicotinonitrilo

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.31 - 7.36 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 - 7.28 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.8 Hz, 0.5H), 4.00 - 4.22 (m, 2.5H), 3.68 - 3.87 (m, 2.5H), 3.53 - 3.67 (m, 0.5H), 3.36 - 3.44 (m, 3H), 3.12 - 3.31 (m, 1.5H), 2.94 - 3.12 (m, 1H), 2.64 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.16 - 2.22 (m, 3H), 1.52 - 1.63 (m, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.03 - 1.15 (m, 2H), 0.78 - 0.90 (m, 2H)

LC-MS : m/z 503.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 272 (Procedimiento general 8)

2-(5-ciano-2-isopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)etilcarbamato de (R)-bencilo

25 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.32 - 7.40 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.53 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.21 (br. s., 0.5H), 4.06 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.95 - 4.01 (m, 2.5H), 3.68 - 3.79 (m, 3H), 3.53 - 3.67 (m, 2.5H), 3.30 - 3.44 (m, 5H), 3.07 - 3.25 (m, 2H), 2.89 - 3.07 (m, 1H), 2.51 - 2.79 (m, 2.5H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.11 - 1.20 (m, 7H)

LC-MS : m/z 524.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 270 (Procedimiento general 6)

30 (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(tiofen-3-il)nicotinonitrilo

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.47 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 3.98 - 4.28 (m, 2.5H), 3.75 (q, J = 6.0 Hz, 2.5H), 3.50 - 3.67 (m, 0.5H), 3.36 - 3.46 (m, 3H), 3.10 - 3.30 (m, 1.5H), 2.89 - 3.10 (m, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.05 - 1.12 (m, 2H), 0.81 - 0.90 (m, 2H)

35 LC-MS : m/z 425.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 269 (Procedimiento general 6)

(R)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

40 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 - 6.74 (m, 2H), 6.01 - 6.11 (m, 2H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.55 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.24 (br. s., 0.5H), 4.02 - 4.20 (m, 2H), 3.70 - 3.85 (m, 2.5H), 3.59 (t, J = 11.7 Hz, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (t, J = 13.7 Hz, 1.5H), 2.92 - 3.08 (m, 1H), 2.65 - 2.83 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 2.19 - 2.27 (m, 3H), 1.67 - 1.76 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.31 - 1.38 (m, 1.5H), 1.06 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 0.79 - 0.91 (m, 2H)

LC-MS : m/z 463.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 268 (Procedimiento general 6)

(R)-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

ES 2 694 160 T3

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.87 (br. s., 2H), 7.86 (br. s., 2H), 4.90 - 5.00 (m, 0.5H), 4.57 (br. s., 0.5H), 4.33 (d, J = 12.5 Hz, 2.5H), 3.71 - 3.82 (m, 2.5H), 3.58 (br. s., 0.5H), 3.40 (s, 3H), 3.09 - 3.28 (m, 2.5H), 2.68 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.23 - 2.28 (m, 3H), 1.62 - 1.66 (m, 1H), 1.32 - 1.38 (m, 3H), 1.20 (br. s., 2H), 0.98 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 420.5 (M+H)⁺

5 COMPUESTO 267 (Procedimiento general 6)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(naftalen-2-il)nicotinonitrilo

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.84 - 8.00 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 0.5H), 4.57 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.06 - 4.34 (m, 2.5H), 3.71 - 3.85 (m, 2.5H), 3.52 - 3.69 (m, 0.5H), 3.37 - 3.45 (m, 3H), 3.14 - 3.30 (m, 1.5H), 2.94 - 3.12 (m, 1H), 2.67 - 2.85 (m, 1H), 2.54 - 2.66 (m, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 3H), 1.62 - 1.70 (m, 1H), 1.45 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 1.35 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.03 - 1.16 (m, 2H), 0.74 - 0.84 (m, 2H)

LC-MS : m/z 469.4 (M+H)⁺

COMPUESTO 559 (Procedimiento general 9)

(R)-6-ciclopropil-5-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-2-(3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.38 (s, 1H), 4.29 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.5 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.81 (m, 1.5H), 3.46 - 3.55 (m, 4.5H), 3.30 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 2.92 - 3.14 (m, 8.5H), 2.38 - 2.53 (m, 1H), 1.38 - 1.49 (m, 3H), 1.29 - 1.36 (m, 1H), 1.02 - 1.17 (m, 4H), 0.42 - 0.67 (m, 4H)

LC-MS : m/z 555.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 529 (Procedimiento general 9)

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.37 (s, 1H), 3.42 - 4.57 (m, 9H), 2.90 - 3.22 (m, 8H), 2.40 - 2.52 (m, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.39 - 1.50 (m, 4H), 1.10 - 1.17 (m, 2H), 0.95 - 1.09 (m, 4H), 0.76 - 0.85 (m, 2H), 0.35 - 0.58 (m, 4H)

LC-MS : m/z 513.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 528 (Procedimiento general 9)

(R)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-(quinolin-4-ilamino)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 2H), 7.51 - 7.63 (m, 1H), 6.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.12 - 4.18 (m, 5H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 1.03 - 1.22 (m, 5H), 0.95 - 1.01 (m, 3H), 0.83 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 2H), 0.39 - 0.62 (m, 4H)

LC-MS : m/z 479.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 722 (Procedimiento general 7)

30 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5-((2-vinil-1,7-naftiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.27 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (br. s., 2H), 3.64 - 3.88 (m, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.24 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.03 - 3.19 (m, 1H), 2.48 - 2.69 (m, 2H), 1.98 - 2.09 (m, 1H), 1.37 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.10 - 1.22 (m, 2H), 0.95 - 1.08 (m, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.57 (br. s., 1H), 0.49 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 430.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 819 (Procedimiento general 6)

(R)-6-(4-(2-ciclobutilacetil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.80 (br. s., 1H), 3.13 (br. s., 2H), 3.02 (br. s., 1H), 2.73 (dt, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 1.67 - 1.97 (m, 5H), 1.50 - 1.66 (m, 1H), 1.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.11 (br. s., 2H), 0.83 - 0.93 (m, 2H), 0.61 (br. s., 1H), 0.52 (br. s., 1H), 0.31 - 0.48 (m, 2H)

LC-MS : m/z 482.6 (M+H)⁺

45 COMPUESTO 820 (Procedimiento general 6)

(R)-6-(4-(2-ciclobutilideneacetil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.92 (br. s., 1H), 5.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.91 - 4.19 (m, 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.10 - 3.31 (m, 3H), 3.04 (td, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.55 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.98 - 2.17 (m, 2H), 1.53 - 1.63 (m, 1H), 1.45 (br. s., 1H), 1.04 - 1.18 (m, 2H), 0.82 - 0.96 (m, 2H), 0.64 (br. s., 1H), 0.50 (br. s., 1H), 0.31 - 0.48 (m, 2H)

LC-MS: m/z 480.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 266 (Procedimiento general 6)

(R)-6-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.25 - 7.31 (m, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 4.91 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.00 - 4.23 (m, 2.5H), 3.68 - 3.87 (m, 2.5H), 3.51 - 3.63 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.10 - 3.27 (m, 1.5H), 2.94 - 3.09 (m, 1H), 2.64 - 2.82 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 2.32 - 2.39 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.60 - 1.70 (m, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 1.5H), 1.30 - 1.35 (m, 1.5H), 1.07 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 0.83 (dt, J = 7.5, 3.5 Hz, 2H)

LC-MS: m/z 451.4 (M+H)⁺

15 COMPUESTO 277 (Procedimiento general 8)

6-ciclopropil-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(1-feniletoksi)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.28 - 7.42 (m, 5H), 6.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.15 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 0.5H), 4.48 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.15 (br. s., 0.5H), 3.76 - 3.94 (m, 2H), 3.64 - 3.76 (m, 2.5H), 3.41 - 3.57 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 2.96 - 3.13 (m, 1.5H), 2.77 - 2.96 (m, 1H), 2.61 - 2.77 (m, 1H), 2.48 - 2.61 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 0.97 - 1.15 (m, 4H)

LC-MS : m/z 449.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 279 (Procedimiento general 8)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(piridin-2-ilmetoxi)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.62 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.88 (br. s., 0.5H), 4.51 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.18 (br. s., 0.5H), 3.82 - 4.03 (m, 2H), 3.63 - 3.81 (m, 2.5H), 3.44 - 3.61 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.09 (t, J = 13.2 Hz, 1.5H), 2.82 - 3.01 (m, 1H), 2.62 - 2.79 (m, 1H), 2.45 - 2.61 (m, 2H), 1.26 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 0.99 - 1.16 (m, 4H)

LC-MS : m/z 436.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 280 (Procedimiento general 8)

30 (R)-6-ciclopropil-5-(3-metoxibenciloxi)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.93 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.87 (br. s., 0.5H), 4.51 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.18 (br. s., 0.5H), 3.92 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (t, J = 6.1 Hz, 2.5H), 3.53 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.01 - 3.18 (m, 1.5H), 2.81 - 3.00 (m, 1H), 2.62 - 2.78 (m, 1H), 2.45 - 2.62 (m, 2H), 1.27 - 1.44 (m, 3H), 0.97 - 1.15 (m, 4H)

35 LC-MS : m/z 465.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 281 (Procedimiento general 8)

(R)-6-ciclopropil-5-(4-metoxibenciloxi)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.28 - 7.39 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.88 - 6.97 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 4.51 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.18 (br. s., 1H), 3.92 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.67 - 3.78 (m, 2.5H), 3.46 - 3.60 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.00 - 3.16 (m, 1.5H), 2.80 - 2.99 (m, 1H), 2.61 - 2.80 (m, 1H), 2.42 - 2.61 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 0.92 - 1.14 (m, 4H)

LC-MS : m/z 465.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 292 (Procedimiento general 8)

3-((5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)benzoato de (R)-metilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (br. s., 0.5H), 4.51 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.18 (br. s., 0.5H), 3.94 (s, 3H), 3.83 - 4.02 (m, 2H), 3.64 - 3.80 (m, 2.5H), 3.52 (br. s., 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.09 (t, J = 13.6 Hz, 1.5H), 2.82 - 3.01 (m, 1H), 2.62 - 2.80 (m, 1H), 2.41 - 2.62 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 0.98 - 1.15 (m, 4H)

5 LC-MS : m/z 493.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 293 (Procedimiento general 8)

4-((5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)benzoato de (R)-metilo

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.01 - 8.14 (m, 2H), 7.44 - 7.56 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.88 (br. s., 0.5H), 4.51 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.19 (br. s., 0.5H), 3.93 (s, 3H), 3.82 - 4.02 (m, 2H), 3.66 - 3.81 (m, 2.5H), 3.46 - 3.60 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.10 (t, J = 13.7 Hz, 1.5H), 2.82 - 3.01 (m, 1H), 2.62 - 2.79 (m, 1H), 2.43 - 2.62 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.27 - 1.34 (m, 1.5H), 0.96 - 1.17 (m, 4H)

LC-MS : m/z 493.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 294 (Procedimiento general 8)

(R)-5-(3-cianobenciloxi)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

15 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (s, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.88 (br. s., 0.5H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.21 (br. s., 0.5H), 3.85 - 4.06 (m, 2H), 3.74 (br. s., 2.5H), 3.54 (br. s., 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.04 - 3.21 (m, 1.5H), 2.84 - 3.04 (m, 1H), 2.55-2.81(m, 2H), 2.40 - 2.51 (m, 1H), 1.39 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 0.98 - 1.16 (m, 4H)

LC-MS : m/z 460.2 (M+H)⁺

20 COMPUESTO 301 (Procedimiento general 8)

(R)-6-ciclopropil-5-(4-(hidroximetil)benciloxi)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.35 - 7.49 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.81 - 4.91 (m, 0.5H), 4.73 (s, 2H), 4.50 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.18 (br. s., 0.5H), 3.81 - 4.00 (m, 2H), 3.64 - 3.81 (m, 2.5H), 3.45 - 3.60 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.00 - 3.17 (m, 1.5H), 2.81 - 2.99 (m, 1H), 2.61 - 2.79 (m, 1H), 2.43 - 2.61 (m, 2H), 1.92 - 2.08 (m, 1H), 1.31 - 1.41 (m, 3H), 0.97 - 1.14 (m, 4H)

LC-MS : m/z 465.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 302 (Procedimiento general 8)

6-ciclopropil-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-metil-1-fenilpropoxi)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.27 - 7.39 (m, 5H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 0.5H), 4.66 - 4.74 (m, 1H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.14 (br. s., 0.5H), 3.63 - 3.90 (m, 4.5H), 3.40 - 3.57 (m, 0.5H), 3.35 (s, 3H), 2.93 - 3.12 (m, 1.5H), 2.76 - 2.93 (m, 1H), 2.47 - 2.75 (m, 3H), 2.18 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.19 - 1.39 (m, 3H), 1.00 - 1.11 (m, 7H), 0.87 - 0.97 (m, 3H)

LC-MS : m/z 477.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 303 (Procedimiento general 8)

35 6-ciclopropil-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((S)-1-feniletoxi)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.27 - 7.42 (m, 5H), 6.91 - 7.00 (m, 1H), 5.15 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 0.5H), 4.48 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.15 (br. s., 0.5H), 3.78 - 3.95 (m, 2H), 3.61 - 3.77 (m, 2.5H), 3.43 - 3.57 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 2.96 - 3.13 (m, 1.5H), 2.85 (td, J = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.76 (m, 3H), 1.67 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.21 - 1.28 (m, 1.5H), 0.97 - 1.13 (m, 4H)

40 LC-MS : m/z 449.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 304 (Procedimiento general 8)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(piridin-3-ilmetoxi)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.70 (s, 1H), 8.63 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.88 (br. s., 0.5H), 4.51 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.20 (br. s., 0.5H), 3.83 - 4.04 (m, 2H), 3.63 - 3.83 (m, 2.5H), 3.53 (br. s., 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.03 - 3.17 (m, 1.5H), 2.84 - 3.02 (m, 1H), 2.62 - 2.78 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 2.39 - 2.51 (m, 1H), 1.36 - 1.43 (m, 2H), 1.27 - 1.34 (m, 2H), 0.91 - 1.15 (m, 4H)

ES 2 694 160 T3

LC-MS : m/z 436.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 307 (Procedimiento general 8)

6-ciclopropil-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((R)-1-feniletoksi)nicotinonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.27 - 7.42 (m, 5H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 5.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 0.5H), 4.49 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.15 (br. s., 0.5H), 3.77 - 3.95 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.3 Hz, 2.5H), 3.43 - 3.56 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 2.97 - 3.13 (m, 1.5H), 2.78 - 2.95 (m, 1H), 2.48 - 2.78 (m, 3H), 1.67 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 0.97 - 1.14 (m, 4H)

LC-MS : m/z 449.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 308 (Procedimiento general 8)

10 6-ciclopropil-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(1-fenilpropoxi)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.28 - 7.42 (m, 5H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.78 - 4.95 (m, 1.5H), 4.48 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.14 (br. s., 0.5H), 3.77 - 3.93 (m, 2H), 3.65 - 3.77 (m, 2.5H), 3.48 (br. s., 0.5H), 3.36 (s, 3H), 2.95 - 3.12 (m, 1.5H), 2.76 - 2.95 (m, 1H), 2.46 - 2.76 (m, 3H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 1.84 - 1.98 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.25 - 1.29 (m, 1.5H), 0.92 - 1.12 (m, 7H)

15 LC-MS : m/z 463.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 309 (Procedimiento general 8)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(piridin-4-ilmetoxi)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.79 - 4.95 (m, 0.5H), 4.51 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.19 (br. s., 0.5H), 3.86 - 4.04 (m, 2H), 3.62 - 3.81 (m, 2.5H), 3.45 - 3.59 (m, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.03 - 3.18 (m, 1.5H), 2.83 - 3.02 (m, 1H), 2.62 - 2.79 (m, 1H), 2.43 - 2.61 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.27 - 1.31 (m, 1.5H), 0.99 - 1.15 (m, 4H)

LC-MS : m/z 436.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 310 (Procedimiento general 8)

5-(1-(3-clorofenil)etoxi)-6-ciclopropil-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 3H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 0.5H), 4.49 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.16 (br. s., 0.5H), 3.78 - 3.97 (m, 2H), 3.63 - 3.78 (m, 2.5H), 3.49 (br. s., 0.5H), 3.36 (s, 3H), 2.98 - 3.14 (m, 1.5H), 2.79 - 2.97 (m, 1H), 2.60 - 2.77 (m, 1H), 2.46 - 2.60 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.26 (d, J = 7.8 Hz, 1.5H), 0.98 - 1.15 (m, 4H)

LC-MS : m/z 483.2 (M+H)⁺

30 COMPUESTO 311 (Procedimiento general 8)

5-(1-(4-clorofenil)etoxi)-6-ciclopropil-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.23 - 7.40 (m, 4H), 6.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 0.5H), 4.49 (d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.16 (br. s., 0.5H), 3.79 - 3.98 (m, 2H), 3.63 - 3.78 (m, 2.5H), 3.42 - 3.57 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 2.98 - 3.13 (m, 1.5H), 2.77 - 2.97 (m, 1H), 2.60 - 2.76 (m, 1H), 2.43 - 2.60 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.33 - 1.39 (m, 1.5H), 1.22 - 1.29 (m, 1.5H), 0.97 - 1.13 (m, 4H)

LC-MS : m/z 483.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 312 (Procedimiento general 8)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(3-nitrobenciloxi)nicotinonitrilo

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.84 (m, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.88 (br. s., 0.5H), 4.51 (d, J = 13.7 Hz, 0.5H), 4.19 (br. s., 0.5H), 3.86 - 4.03 (m, 2H), 3.63 - 3.84 (m, 2.5H), 3.53 (br. s., 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.04 - 3.18 (m, 1.5H), 2.84 - 3.04 (m, 1H), 2.62 - 2.78 (m, 1H), 2.42 - 2.61 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H), 0.97 - 1.19 (m, 4H)

LC-MS : m/z 480.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 341 (Procedimiento general 8)

45 (R)-5-(3-aminobenciloxi)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

ES 2 694 160 T3

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.13 - 7.24 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.87 (br. s., 0.5H), 4.50 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.17 (br. s., 0.5H), 3.81 - 3.98 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.1 Hz, 2.5H), 3.53 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.01 - 3.16 (m, 1.5H), 2.81 - 3.00 (m, 1H), 2.61 - 2.79 (m, 1H), 2.46 - 2.61 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 0.95 - 1.14 (m, 4H)

5 LC-MS : m/z 450.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 381 (Procedimiento general 8)

(R)-N-(3-((5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)fenil)acrilamida

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.11 (br. s., 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 16.8, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86 (br. s., 0.5H), 4.50 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.18 (br. s., 0.5H), 3.81 - 3.99 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2.5H), 3.45 - 3.59 (m, 0.5H), 3.35 (s, 3H), 3.00 - 3.16 (m, 1.5H), 2.81 - 2.99 (m, 1H), 2.62 - 2.79 (m, 1H), 2.41 - 2.62 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.25 - 1.32 (m, 1.5H), 0.94 - 1.15 (m, 4H)

LC-MS : m/z 504.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 382 (Procedimiento general 8)

15 (R)-2-bromo-N-(3-((5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)fenil)acetamida

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.52 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.26 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.87 (br. s., 0.5H), 4.50 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.19 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 4.03 (s, 2H), 3.81 - 3.99 (m, 2H), 3.64 - 3.81 (m, 2.5H), 3.45 - 3.61 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 3.02 - 3.18 (m, 1.5H), 2.82 - 3.02 (m, 1H), 2.62 - 2.80 (m, 1H), 2.42 - 2.62 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.22 - 1.33 (m, 1.5H), 0.95 - 1.14 (m, 4H)

LC-MS : m/z 570.1 (M+H)⁺

COMPUESTO 388 (Procedimiento general 8)

6-ciclopropil-2-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(1-(piridin-4-il)etoxi)nicotinonitrilo

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.57 - 8.70 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 0.5H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 0.5H), 4.17 (br. s., 0.5H), 3.81 - 4.05 (m, 2H), 3.63 - 3.81 (m, 2.5H), 3.51 (d, J = 15.3 Hz, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 3.07 (t, J = 12.9 Hz, 1.5H), 2.81 - 3.00 (m, 1H), 2.60 - 2.78 (m, 1H), 2.46 - 2.60 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 5.0 Hz, 1.5H), 1.24 - 1.28 (m, 1.5H), 0.99 - 1.16 (m, 4H)

LC-MS : m/z 450.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 389 (Procedimiento general 8)

30 N-(4-(1-(5-ciano-2-ciclopropil-6-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)etil)fenil)acrilamida

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.03 (br. s., 1H), 7.56 - 7.64 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.90 - 7.05 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 16.8, 1.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 1.3 Hz, 1H), 5.05 - 5.19 (m, 1H), 4.85 (br. s., 0.5H), 4.48 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.16 (br. s., 0.5H), 3.65 - 3.95 (m, 5.5H), 3.50 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 2.97 - 3.14 (m, 1.5H), 2.77 - 2.95 (m, 1H), 2.61 - 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.61 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.26 (d, J = 5.0 Hz, 1.5H), 0.97 - 1.15 (m, 4H)

LC-MS : m/z 518.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 400 (Procedimiento general 8)

(R,E)-N-(3-((5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)metil)fenil)but-2-enamida

40 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (br. s., 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.10 - 7.23 (m, 2H), 6.88 - 7.09 (m, 1H), 5.96 (dd, J = 15.1, 1.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.87 (br. s., 0.5H), 4.50 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.18 (br. s., 0.5H), 3.82 - 4.00 (m, 2H), 3.64 - 3.80 (m, 2.5H), 3.46 - 3.62 (m, 0.5H), 3.36 (s, 3H), 3.01 - 3.16 (m, 1.5H), 2.83 - 3.01 (m, 1H), 2.62 - 2.77 (m, 1H), 2.44 - 2.61 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 0.95 - 1.13 (m, 4H)

45 LC-MS: m/z 518.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 407 (Procedimiento general 8)

N-(3-(1-(5-ciano-2-ciclopropil-6-((R)-4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)etil)fenil)acrilamida

ES 2 694 160 T3

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.75 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 - 7.01 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 1.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 0.5H), 4.49 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.17 (br. s., 0.5H), 3.78 - 3.95 (m, 2H), 3.63 - 3.78 (m, 2.5H), 3.52 (d, J = 14.6 Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 2.98 - 3.14 (m, 1.5H), 2.79 - 2.97 (m, 1H), 2.63 - 2.78 (m, 1H), 2.48 - 2.63 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H), 1.24 - 1.30 (m, 1.5H), 1.00 - 1.14 (m, 4H)

LC-MS: m/z 518.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 827 (Procedimiento general 6)

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-hexanoilpiperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

10 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.19 - 6.36 (m, 1H), 5.47 - 5.63 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.10 (br. s., 0.65H), 3.64 - 3.91 (m, 1.35H), 2.88 - 3.38 (m, 2H), 2.37 (br. s., 2H), 2.21 (s, 3H), 1.61 - 1.73 (m, 2H), 1.51 - 1.61 (m, 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.35 (br. s., 4H), 1.04 - 1.17 (m, 2H), 0.90 - 0.98 (m, 3H), 0.87 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 0.60 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.23 - 0.50 (m, 2H)

15 LC-MS : m/z 484.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 826 (Procedimiento general 6)

(R)-6-(4-(3-ciclobutilpropanoil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.51 - 5.64 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 0.6H), 3.63 - 3.92 (m, 1.4H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.25 - 2.38 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 - 2.13 (m, 4H), 1.82 - 1.90 (m, 2H), 1.75 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 2H), 1.56 (td, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 1.12 (br. s., 2H), 0.80 - 0.94 (m, 2H), 0.61 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.44 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 496.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 825 (Procedimiento general 6)

25 (R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-ciclopropilpropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.52 - 5.65 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.02 - 4.17 (m, 0.6H), 3.71-3.95 (m, 1.4H), 2.95-3.4 (m, 2H), 2.45 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.63 - 1.70 (m, 2H), 1.11 (br. s., 2H), 0.75-0.89 (m, 3H), 0.51 - 0.74 (m, 3H), 0.34 - 0.50 (m, 4H), 0.10 (d, J = 4.1 Hz, 2H)

30 LC-MS : m/z 482.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 582 (Procedimiento general 7)

(R)-5-((5-ciano-2-ciclopropil-6-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)picolinonitrilo

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18-8.17(d, 1H), 7.61(s, 1H), 7.51-7.49 (d, 1H), 6.89-6.86 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.87 (s, 0.5H), 4.53-4.50 (d, 0.5H); 4.27-4.16 (dd, 2H) 3.92 (s, 2H) 3.75-3.10(m,4H) 2.69-2.51 (m, 2H), 2.07-2.02(m,1H), 1.41-1.26(m, 3H), 1.43-1.10(m, 2H), 1.04-1.01(m, 2H).

LC-MS : m/z 432.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 577 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((6-vinilpiridin-3-il)amino)nicotinonitrilo

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.14(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.26-7.23 (d, 1H), 6.97-6.94 (dd, 1H), 6.79-6.72 (q, 1H), 6.03-5.98 (dd, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.36-5.33 (dd, 1H), 4.88 (s, 0.5H), 4.54-4.51 (d, 0.5H); 4.20-4.09 (dd, 2H) 3.93 (s, 2H) 3.75-3.52(m,2H) 3.25-2.98(m, 3H), 2.71-2.50 (m, 2H), 2.18-2.10(m,1H), 1.41-1.26(m, 3H), 1.43-1.30(m, 2H), 1.13-1.11(m, 2H), 1.03-1.09(m, 2H).

LC-MS: m/z 433.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 298 (Procedimiento general 6)

45 (R)-6-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-(metoximetil)-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

ES 2 694 160 T3

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ t: 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 4.85 - 4.95 (s, 0.5H), 4.45 - 4.57 (m, 0.5H), 4.05 - 4.27 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 2.5H), 3.57 - 3.63 (m, 0.5H), 3.35 - 3.40 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.09 - 3.26 (m, 2H), 2.59 (br. s., 1H), 1.60 - 1.70 (m, 1H), 1.38 - 1.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.04 - 1.10 (m, 2H), 0.81 - 0.88 (m, 2H).

5 LC-MS: m/z 487.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 823 (Procedimiento general 6)

2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-etil-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

10 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.57 - 8.87 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 - 7.16 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.78 (m, 2H), 4.30 - 4.42 (m, 1H), 4.26 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.98 (m, 1H), 3.56 - 3.84 (m, 1H), 2.95-3.45 (m, 3H), 2.68 - 2.92 (m, 2H), 2.41 - 2.63 (m, 3H), 1.49 - 1.55 (m, 1H), 1.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 5H), 0.80 - 0.94 (m, 3H), 0.35-0.75 (m, 4H)

LC-MS : m/z 498.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 805 (Procedimiento general 6)

15 2-ciclopropil-6-((3R)-3-ciclopropil-4-(2-(tetrahidrofuran-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.22 - 6.40 (m, 1H), 5.57 (dd, J = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 4.60-4.70 (m, 0.5H), 4.18 - 4.41 (m, 3H), 4.02-4.15 (m, 0.5H), 3.89 (d, J = 7.3 Hz, 1.5H), 3.63 - 3.82 (m, 1.5H), 2.90-3.45 (m, 3H), 2.64 - 2.85 (m, 1H), 2.53 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.08 - 2.32 (m, 4H), 1.88 - 2.00 (m, 2H), 1.51 - 1.69 (m, 2H), 1.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.11 (s, 2H), 0.87 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 2H), 0.35-0.66 (m, 4H)

LC-MS : m/z 498.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 806 (Procedimiento general 6)

25 2-ciclopropil-6-((3R)-3-ciclopropil-4-(2-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)acetil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.94 - 5.08 (m, 1H), 4.17 - 4.45 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.80-3.45 (m, 4H), 2.51 - 2.73 (m, 4H), 2.19 - 2.28 (m, 3H), 1.57 (td, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 3H), 0.25-0.74 (m, 4H)

30 LC-MS : m/z 512.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 808 (Procedimiento general 7)

2-(5-ciano-2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidine-4-carbonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.87 - 8.13 (m, 1H), 7.00 - 7.17 (m, 2H), 5.10 - 5.32 (m, 2H), 4.67 - 4.83 (m, 1H), 4.47 - 4.63 (m, 1H), 4.39 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.84 (m, 1H), 3.18 - 3.45 (m, 1H), 2.93 - 3.18 (m, 3H), 2.54 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.94 - 2.14 (m, 2H), 1.86 (br. s., 2H), 1.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.39 (br. s., 1H), 1.33 (br. s., 1H), 1.27 (s, 1H), 0.97 - 1.23 (m, 4H), 0.63 (br. s., 1H), 0.54 (br. s., 1H), 0.27 - 0.50 (m, 2H).

LC-MS: m/z 485.2 (M+H)⁺

40 COMPUESTO 809 (Procedimiento general 7)

5-(4-cianopiridin-2-ilamino)-6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.20 - 6.35 (m, 1H), 5.51 - 5.65 (m, 1H), 4.55 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.29 (m, 2H), 4.00 (br. s., 1H), 3.80 (br. s., 1H), 3.62 - 3.77 (m, 1H), 3.54 (br. s., 2H), 3.22 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.54 (m, 3H), 2.01 - 2.17 (m, 4H), 1.15 - 1.45 (m, 11H), 0.94 - 1.10 (m, 3H), 0.74 - 0.94 (m, 2H), 0.65 (br. s., 2H), 0.47 (br. s., 3H).

LC-MS: m/z 484.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 803 (Procedimiento general 6)

ES 2 694 160 T3

2-ciclopropil-6-((3R)-3-ciclopropil-4-(3-(oxetan-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.62 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.64 - 4.74 (m, 1H), 4.54 (dt, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 4.03 - 4.15 (m, 1H), 3.60-3.90 (m, 1H), 3.09 - 3.39 (m, 2H), 2.94 - 3.09 (m, 1H), 2.66 - 2.78 (m, 1H), 2.25-2.60 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 - 2.14 (m, 2H), 1.51 - 1.68 (m, 1H), 1.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.00 - 1.16 (m, 2H), 0.87 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 2H), 0.25-0.65 (m, 4H)

LC-MS : m/z 498.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 802 (Procedimiento general 5)

10 2-ciclopropil-6-((3R)-3-ciclopropil-4-(2-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)acetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.71 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.94 - 5.06 (m, 1H), 4.35 - 4.75 (m, 2.5H), 4.01-4.09 (m, 0.5H), 3.70-3.81 (m, 1.5H), 2.90-3.40 (m, 3.5H), 2.50 - 2.79 (m, 4H), 1.98 - 2.04 (m, 1H), 1.29 - 1.37 (m, 2H), 1.22 (dt, J = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 0.97 - 1.06 (m, 2H), 0.26 - 0.70 (m, 4H)

15 LC-MS : m/z 498.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 801 (Procedimiento general 5)

2-ciclopropil-6-((3R)-3-ciclopropil-4-(2-(tetrahidrofuran-2-il)acetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.62 (m, 1H), 4.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.35 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 3.80 - 3.92 (m, 1.5H), 3.62 - 3.80 (m, 1.5H), 3.07 - 3.41 (m, 3H), 2.45 - 2.97 (m, 2H), 2.15 - 2.20 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 2H), 1.92 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.16 - 1.24 (m, 2H), 1.00 (dd, J = 7.5, 3.4 Hz, 2H), 0.34 - 0.71 (m, 4H)

LC-MS : m/z 484.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 824 (Procedimiento general 7)

25 6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-((2-(hidroximetil)piridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

30 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 6.18 - 6.11 (m, 1H), 5.62 (dd, J = 6.8, 5.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 4.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.53 - 1.25 (m, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.04 (dd, J = 7.7, 3.4 Hz, 2H), 0.71 - 0.36 (m, 4H).

LC-MS : m/z 489.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 810 (Procedimiento general 5)

(R)-3-(4-(5-ciano-2-ciclopropil-2'-vinil-[3,4'-bipiridin]-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-oxopropilfosfato de sodio

35 ^1H RMN (400 MHz, D₂O) δ 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 17.5, 11.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.55 (s, 4H), 1.18 (s, 2H), 0.89 (s, 1H), 0.45 - 0.46 (m, 2H), 0.37 - 0.22 (m, 2H).

LC-MS : m/z 568.2 (M+H)⁺

40 COMPUESTO 828 (Procedimiento general 7)

45 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.71 - 6.84 (m, 1H), 6.55 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.86 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.44 (m, 3H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.99 (m, 2H), 3.62 - 3.81 (m, 2H), 3.11 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.73 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.08 - 2.28 (m, 2H), 1.82 - 1.97 (m, 2H), 1.59 (dd, J = 12.0, 7.9 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.04 - 1.18 (m, 2H), 0.88 - 1.02 (m, 2H), 0.51-0.59 (m, 2H), 0.42-0.49 (m, 2H)

LC-MS : m/z 499.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 829 (Procedimiento general 7)

ES 2 694 160 T3

1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.11 (br, s, 1H), 5.79 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 5.58 (br. s., 1H), 5.26 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.43 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 0.5H), 3.92 (d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 3.69 - 3.82 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.08 - 3.34 (m, 2H), 2.92 - 3.08 (m, 2.5H), 2.78 - 2.90 (m, 1.5H), 2.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.06 - 2.17 (m, 1H), 1.27 (s, 1H), 1.06 - 1.16 (m, 2H), 0.98 - 1.05 (m, 2H), 0.53- 0.63 (m, 2H), 0.30 - 0.49 (m, 2H)

LC-MS: m/z 489.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 830 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-hexanoilpiperazin-1-il)-5-(4-vinilpiridin-2-ilamino)nicotinonitrilo

10 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.90 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.80 (br. s., 2H), 3.16 (br. s., 2H), 2.90 - 3.11 (m, 1H), 2.25 - 2.45 (m, 5H), 1.56 - 1.73 (m, 4H), 1.20 - 1.48 (m, 4H), 1.07 - 1.20 (m, 2H), 0.82 - 1.07 (m, 2H).

LC-MS: m/z 485.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 818 (Procedimiento general 5)

15 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 12.9, 2.1 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.43 - 3.63 (m, 2H), 3.22 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.01 - 3.16 (m, 2H), 2.06-2.11(m,1H), 1.79 - 2.09 (m, 1H), 1.65 (br. s., 1H), 1.40 - 1.53 (m, 1H), 1.17 - 1.25 (m, 2H), 0.96 - 1.08 (m, 2H), 0.66-0.75 (m, 2H), 0.39 - 0.61 (m, 2H)

20 LC-MS: m/z 483.7 (M+H)⁺

COMPUESTO 821 (Procedimiento general 5)

25 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 - 7.46 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.24 - 6.39 (m, 1H), 5.57 (dd, J = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.56 (m, 1.5H), 4.44 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.22 (m, 1.5H), 2.70 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.65 (m, 3H), 1.90 - 2.14 (m, 4H), 1.35 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 0.92 - 1.08 (m, 2H), 0.48 (m, 4H)

LC-MS: m/z 498.7 (M+H)⁺

COMPUESTO 822 (Procedimiento general 5)

30 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.18 - 6.36 (m, 1H), 5.49 - 5.62 (m, 1H), 4.67-4.71(m,0.5H), 4.54 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.46 (m, 1H), 4.28 (quin, J = 6.5 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 3.81 - 4.00 (m, 1.5H), 3.63 - 3.79 (m, 1.5H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 2.64 - 2.85 (m, 2H), 2.46 - 2.60 (m, 1H), 2.08 - 2.24 (m, 1H), 1.97 - 2.08 (m, 1H), 1.82 - 1.97 (m, 2H), 1.52 - 1.70 (m, 1H), 1.26-1.30(m,2 H), 1.12 - 1.24 (m, 2H), 0.92 - 1.05 (m, 2H), 0.49 - 0.73 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)

LC-MS: m/z 484.7 (M+H)⁺

COMPUESTO 811 (Procedimiento general 6)

35 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.23 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.72 (br. s., 1.5H), 3.42 - 3.57 (m, 2.5H), 3.10 - 3.25 (m, 2H), 2.98 - 3.10 (m, 3H), 2.10 - 2.38 (m, 4H), 1.51 - 1.62 (m, 1H), 1.45 (dq, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 2H), 0.66 (br. s., 1H), 0.30 - 0.59 (m, 3H)

40 LC-MS: m/z 497.7 (M+H)⁺

COMPUESTO 814 (Procedimiento general 5)

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

45 1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.20 - 6.35 (m, 1H), 5.51 - 5.65 (m, 1H), 4.55 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.48 (m, 1H), 4.05 - 4.29 (m, 2H), 4.00 (br. s., 1H), 3.80 (br. s., 1H), 3.62 - 3.77 (m, 1H), 3.54 (br. s., 2H), 3.22 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.54 (m, 3H), 2.01 - 2.17 (m, 4H), 1.15 - 1.45 (m, 4H), 0.94 - 1.10 (m, 3H), 0.74 - 0.94 (m, 2H), 0.65 (br. s., 2H), 0.47 (br. s., 3H).

LC-MS: m/z 497.2 (M+H)⁺

ES 2 694 160 T3

COMPUESTO 815 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(4-hidroxiobutanoil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 5.5, 1.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 0.5H), 4.37 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.5H), 3.85 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.5H), 3.81 - 3.65 (m, 2.5H), 3.30 (dd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.66 - 2.43 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.0, 6.2 Hz, 2H), 1.46 (dd, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 1.14 (dd, *J* = 7.1, 4.0 Hz, 2H), 1.04 (ddd, *J* = 9.5, 6.4, 3.0 Hz, 2H), 0.77 - 0.38 (m, 4H).

LC-MS: m/z 473.2 (M+H)⁺

10 COMPUESTO 816 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.95 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 0.5H), 4.39 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.00 (s, 0.5H), 3.75 (dd, *J* = 30.5, 3.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.12 (dt, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 1.05 (ddd, *J* = 9.0, 6.6, 2.5 Hz, 2H), 0.78 - 0.41 (m, 4H).

LC-MS: m/z 513.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 817 (Procedimiento general 7)

20 (R)-2-(4-(2-ciclobutilacetil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropil-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.95 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.4H), 4.41 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.6H), 3.91 - 3.59 (m, 1.5H), 3.34 - 3.10 (m, 1.5H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.74 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 1.04 (dt, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 2H), 0.78 - 0.34 (m, 4H).

LC-MS: m/z 483.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 812 (Procedimiento general 7)

6-ciclopropil-2-((3R)-3-ciclopropil-4-(3-(oxetan-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.70 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.5, 1.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 23.5, 14.1, 6.1 Hz, 1.5H), 3.28 (s, 0.5H), 3.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 21.5, 9.8 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 14.2, 11.1, 8.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 2.23 - 1.98 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 1.02 (ddd, *J* = 9.4, 6.4, 3.0 Hz, 2H), 0.75 - 0.35 (m, 4H).

35 LC-MS: m/z 499.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 813 (Procedimiento general 7)

6-ciclopropil-2-((3R)-3-ciclopropil-4-(2-(tetrahydrofuran-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 5.4, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 13.9 Hz, 0.5H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 15.4, 9.1 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 0.5H), 3.98 - 3.83 (m, 1.5H), 3.75 (dt, *J* = 22.2, 11.1 Hz, 1.5H), 3.40 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.47 (m, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 0.5H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 0.5H), 1.93 (dt, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 1.02 (ddd, *J* = 9.8, 6.6, 2.9 Hz, 2H), 0.77 - 0.32 (m, 4H).

45 LC-MS: m/z 499.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 807 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-4-metil-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

ES 2 694 160 T3

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 0.5H), 4.50 - 4.37 (m, 1.5H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 13.1 Hz, 0.5H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.5H), 3.47 (dd, *J* = 18.2, 7.7 Hz, 0.5H), 3.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 3.14 (ddd, *J* = 13.3, 9.5, 5.2 Hz, 1.5H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.56 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 0.5H), 2.07 (ddd, *J* = 15.8, 11.1, 6.8 Hz, 1.5H), 1.15 - 1.09 (m, 1H), 1.04 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 4H), 0.97 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H).

LC-MS: m/z 489.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 799 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 10.8, 0.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.7 Hz, 0.5H), 4.41 (ddd, *J* = 6.7, 6.1, 4.4 Hz, 1.5H), 4.27 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 13.5 Hz, 0.5H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 11.6, 9.4 Hz, 0.5H), 2.61 (pd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 0.5H), 2.11 (ddd, *J* = 12.7, 9.3, 5.2 Hz, 1.5H), 1.11 (ddd, *J* = 8.9, 6.6, 4.7 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 0.97 (dt, *J* = 7.8, 6.6 Hz, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H).

LC-MS: m/z 475.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 798 (Procedimiento general 7)

(R,E)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(5-hidroxipent-2-enoil)piperazin-1-il)-5-((4-vinilpiridin-2-il)amino)nicotinonitrilo

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.57 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.39 - 6.26 (m, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.43 (m, 0.3H), 4.35 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.87 (m, 0.8H), 3.78 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.53 (m, 0.5H), 3.45 (m, 0.5H), 3.42 - 3.28 (m, 0.5H), 3.24 - 3.11 (m, 1.5H), 3.03 (td, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 12.5, 6.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 1.00 (ddd, *J* = 9.4, 6.5, 3.0 Hz, 2H), 0.73 - 0.32 (m, 4H).

25 LC-MS: m/z 485.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 581 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 0.5H), 4.54 (d, *J* = 13.6 Hz, 0.5H), 4.23 (dd, *J* = 31.3, 14.0 Hz, 2.5H), 3.94 (s, 2H), 3.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 0.5H), 3.57 (t, *J* = 11.0 Hz, 0.5H), 3.29 (dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 23.7, 11.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 0.5H), 2.62 (m, *J* = 34.8, 15.8 Hz, 2H), 2.12 (td, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.5H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.13 (dd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 2H), 1.03 (ddd, *J* = 10.0, 6.4, 3.3 Hz, 2H).

LC-MS: m/z 447.6 (M+H)⁺

35 COMPUESTO 642 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-((2-vinilpiridin-4-il)amino)nicotinonitrilo

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 22.9, 14.3, 6.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.09 (td, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.13 (dd, *J* = 6.8, 4.1 Hz, 2H), 1.02 (dd, *J* = 7.6, 3.3 Hz, 2H).

LC-MS: m/z 447.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 643 (Procedimiento general 7)

45 (R)-5-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)nicotinonitrilo

50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.73 (dt, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.4, 7.5 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 12.6, 7.0, 4.8 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.13 (s, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H).

ES 2 694 160 T3

LC-MS: m/z 455.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 796 (Procedimiento general 6)

(R)-2-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-(furan-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

5 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.21 - 6.40 (m, 2H), 6.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.93 - 3.18 (m, 4H), 2.72 (br. s., 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 - 1.62 (m, 2H), 1.03 - 1.33 (m, 3H), 0.87 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 2H), 0.44 (br. s., 4H).

LC-MS: m/z 508.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 797 (Procedimiento general 6)

10 (R)-6-(4-(3-ciclopentilpropanoil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-ciclopropil-4-metil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.12 - 6.41 (m, 1H), 5.41 - 5.69 (m, 1H), 4.19 - 4.48 (m, 2H), 3.96 - 4.19 (m, 1H), 3.80 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 2H), 3.04 (br. s., 1H), 2.28 - 2.49 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.86 (br. s., 1H), 1.80 (br. s., 3H), 1.47 - 1.72 (m, 8H), 1.11 (br. s., 4H), 0.73 - 1.00 (m, 3H), 0.60 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.23 - 0.50 (m, 2H).

15 LC-MS: m/z 510.7 (M+H)⁺

COMPUESTO 804 (Procedimiento general 5)

4-(4-(5-ciano-2-ciclopropil-2'-vinil-3,4'-bipiridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutilfosfato de (R)-di-tert-butilo

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.49 (m, 1H), 3.99 - 4.20 (m, 3H), 3.71 - 3.84 (m, 1H), 2.99 - 3.22 (m, 2H), 2.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 3H), 1.66 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.52 (s, 18H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 0.98 - 1.06 (m, 2H), 0.62 (br. s., 1H), 0.56 (br. s., 1H), 0.47 (d, J = 5.0 Hz, 2H)

LC-MS : m/z 650.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 560 (Procedimiento general 7)

25 (R)-6-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5-(quinolin-4-ilamino)nicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.69 - 3.86 (m, 2H), 3.12 - 3.35 (m, 4H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 1.33 - 1.35 (m, 1H), 1.12 - 1.21 (m, 2H), 0.95 - 1.07 (m, 2H), 0.45 - 0.73 (m, 4H)

30 LC-MS : m/z 521.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 617 (Procedimiento general 7)

(R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(6-vinilpirimidin-4-ilamino)nicotinonitrilo

35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.58 - 8.68 (m, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 1H), 6.90 - 7.01 (m, 1H), 6.53 - 6.66 (m, 1H), 6.35 - 6.48 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 0.5H), 4.54 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 4.11 - 4.34 (m, 2.5H), 3.93 (br. s., 2H), 3.74 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.50 - 3.65 (m, 0.5H), 3.45 (br. s., 0.5H), 3.23 - 3.32 (m, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 0.5H), 2.98 - 3.09 (m, 0.5H), 2.48 - 2.76 (m, 2H), 2.08 - 2.16 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.10 - 1.20 (m, 2H), 0.97 - 1.09 (m, 2H)

LC-MS : m/z 434.3 (M+H)⁺

COMPUESTO 700 (Procedimiento general 5)

40 (R)-5-(2-amino-6-vinilpirimidin-4-il)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-ciclopropilnicotinonitrilo

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7.97 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 4.66 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.16 - 4.28 (m, 5H), 2.33 - 2.49 (m, 1H), 1.72 (br. s., 2H), 1.21 - 1.26 (m, 2H), 0.98 - 1.15 (m, 4H), 0.82 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 2H), 0.63 (br. s., 1H), 0.36 - 0.58 (m, 3H)

45 LC-MS : m/z 456.4 (M+H)⁺

COMPUESTO 751 (Procedimiento general 7)

6-ciclopropil-2-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-(2-vinilpiridin-4-ilamino)nicotinonitrilo

5 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.24 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 5.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.27 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.42 - 4.58 (m, 2H), 4.35 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.82 (m, 1H), 2.75 - 3.34 (m, 5H), 2.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.08 (td, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 1.33 (br. s., 1H), 1.10 - 1.18 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 2H), 0.63 (br. s., 1H), 0.55 (br. s., 1H), 0.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H)

LC-MS : m/z 485.6 (M+H)⁺

COMPUESTO 752 (Procedimiento general 5)

10 2-ciclopropil-6-((R)-3-ciclopropil-4-(2-((R)-oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

15 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 - 7.46 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.21 - 6.36 (m, 1H), 5.49 - 5.61 (m, 1H), 5.27 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 2H), 4.44 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 3.84 - 4.02 (m, 0.7H), 3.74 (t, J = 12.0 Hz, 0.7H), 3.25 (br. s., 1H), 2.91 - 3.23 (m, 3.5H), 2.55 - 2.9 (m, 2.5H), 2.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.97 - 2.11 (m, 1H), 1.33 (br. s., 1H), 1.18 - 1.26 (m, 2H), 0.94 - 1.07 (m, 2H), 0.63 (br. s., 1H), 0.56 (br. s., 1H), 0.47 (br. s., 2H)

LC-MS : m/z 470.2 (M+H)⁺

COMPUESTO 800 (Procedimiento general 5)

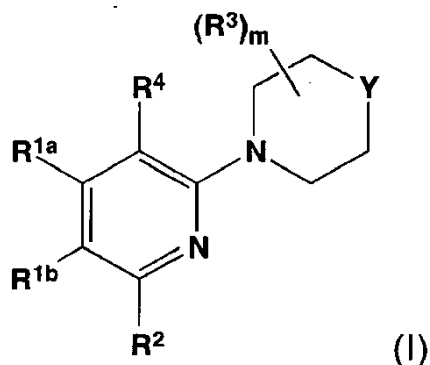
2-ciclopropil-6-((3R)-3-ciclopropil-4-(3-(tetrahidrofuran-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-2'-vinil-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo

20 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 - 4.22 (m, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.62 - 3.77 (m, 2H), 3.08 - 3.29 (m, 3H), 2.31 - 2.60 (m, 2H), 1.83 - 2.11 (m, 5H), 1.68 - 1.83 (m, 1H), 1.46 - 1.58 (m, 1H), 1.20 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 2H), 0.93 - 1.07 (m, 2H), 0.49 - 0.76 (m, 2H), 0.43 (br. s., 2H)

LC-MS: m/z 498.7 (M+H)⁺

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

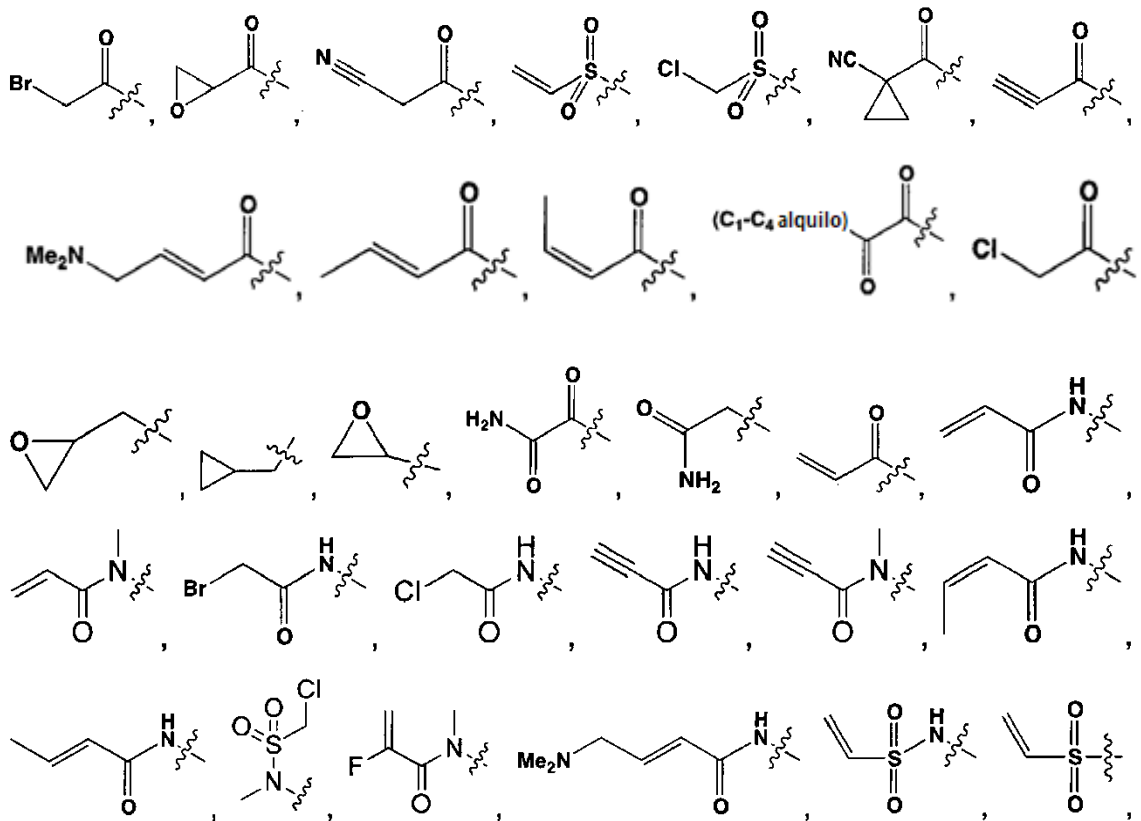
5 Y es -N(R⁵)-;

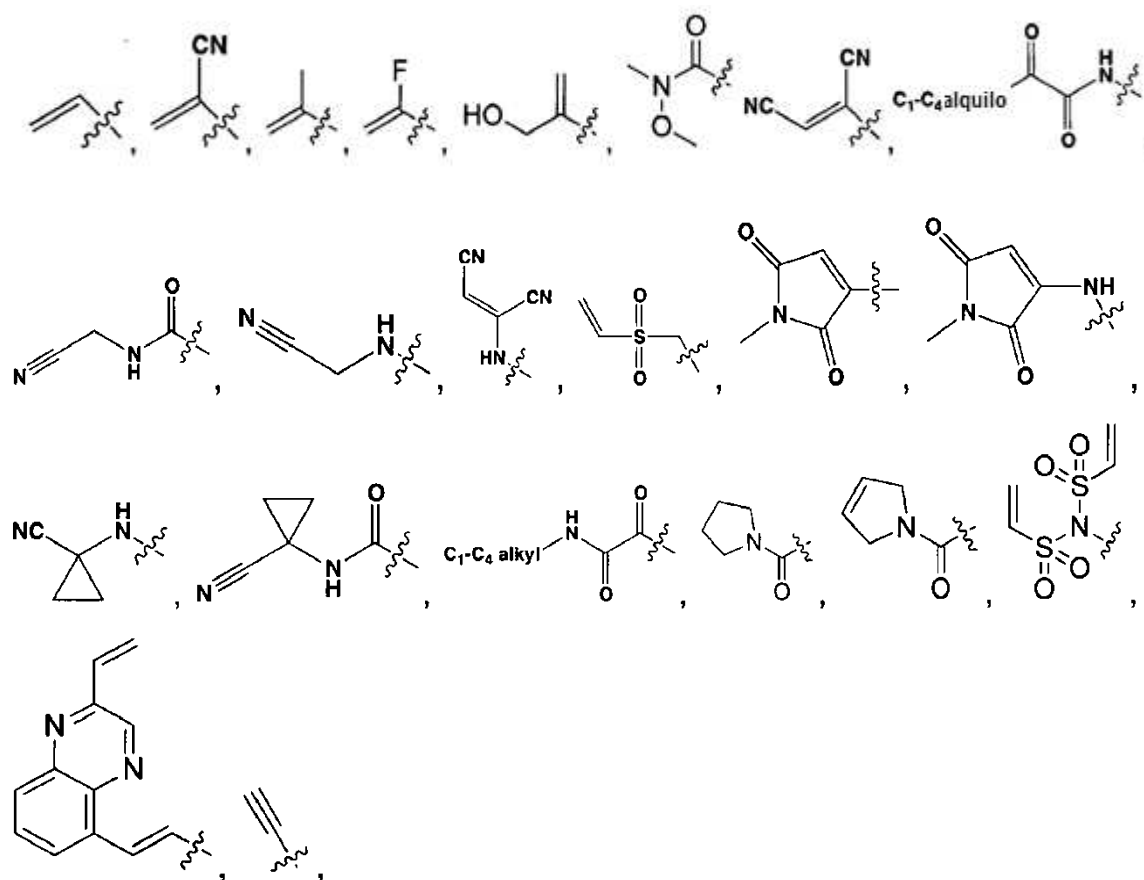
R^{1a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o arilo;

R^{1b} se selecciona entre hidrógeno, -N(R⁷)(alquilenilo C₁-C₄)-N(R⁷)(alquilo C₁-C₄), arilo, heteroarilo, heterociclilo, -
 10 (alquilenilo C₁-C₄)-arilo, -(alquilenilo C₁-C₄)-heteroarilo, -O-(alquilenilo C₀-C₄)-arilo, -O-(alquilenilo C₀-C₄)-heteroarilo, -
 N(R⁷)-arilo, -N(R⁷)-heteroarilo, -N(R⁹)-heteroarilo, -O-(alquilenilo C₁-C₄)-N(R⁷)C(O)O-(alquilenilo C₁-C₄)-arilo o -N(R⁹)-
 C(O)-(alquilenilo C₂-C₄); al menos uno de R^{1a} y R^{1b} no es hidrógeno o metilo;

cualquier unidad estructural alquilenilo presente en R^{1b} está opcionalmente sustituida con OH o F; cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; cualquier arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^{1a} o R^{1b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -G-L-M, halo, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -C≡N, =O, -CF₃ y OCF₃; -G-L-M se selecciona de:

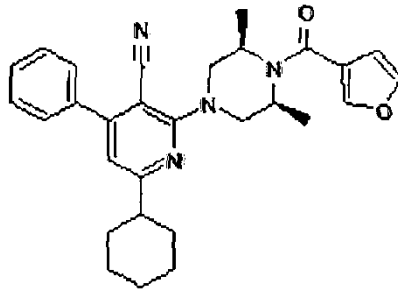
15



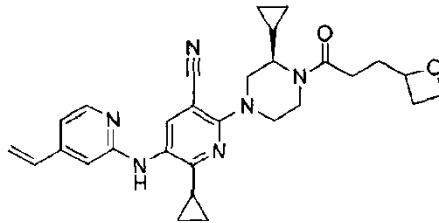


- 5 alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, tetrazolilo, morfolino, piperazinilo, pirrolidinona, pirazolilo, bencilo, -(CH₂)₁₋₄-SH, -(CH₂)₁₋₄-NH₂, -NH₂, -(CH₂)₁₋₄-OH, -N(H)C(O)OCH(CH₃)₃, -(CH₂)₁₋₄-OCH₃, -NH-(CH₂)₁₋₄-OH, -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₁-C₄), -O-(CH₂)₁₋₄-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₄C(O)CH₃, -N(CH₃)(CH₃), -NHC(O)(alqueno C₂-C₄), -NHC(O)(alquilo C₂-C₄), -(CH₂)₁₋₄-NHSO₂Me, -O-SO₂CF₃, -SO₂NH-(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH-(alqueno C₂-C₄), SO₂-NH₂ o -NHSO₂Me;
- 10 R² es fenilo, un cicloalquilo de 3-7 miembros, o alquilo C₂-C₄;
 cada R³ es -fluoroalquilo C₁-C₄, -fenilo, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo - C₁-C₄;
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -CN y -C(O)-O-(alquilo C₁-C₄);
 R⁵ es -C(O)-(alquilo C₁-C₅), -C(O)-(alqueno C₂-C₆), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-Q, -C(O)-O-(alqueno C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alqueno C₁-C₂)-O-(alqueno C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-OC(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), o -C(O)-(alqueno C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄); cualquier unidad estructural alqueno presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OCH₃, OH o F; cualquier unidad estructural metilo terminal presente en R⁵ se reemplaza opcionalmente con CF₃, C(O)CH₃, CN, -OCH₃, -C(O)H, -OP(O)(OH)₂, -OP(O)(alcoxi C₁-C₄)₂ o CO₂H;
- Q se selecciona del grupo que consiste en ariilo, heteroariilo, carbociclilo y heterociclilo;
- 20 Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, -C(O)O-(alquilo C₁-C₄), y -(alqueno C₁-C₄)-(alcoxi C₁-C₄);
 R⁹ es heteroariilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -G-L-M;
- m es 0, 1 o 2;
- "ariilo" se refiere a fenilo, naftilo o antraceno;
- 25 "heteroariilo" se refiere a un sistema de anillo tricíclico monocíclico de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros o de 11 a 14 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, siendo dichos heteroátomos O, N o S o sus formas oxidadas; "heterociclilo" se refiere a tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, pirrolinilo o pirrolidinilo; y "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
- a) R^{1a} es H y R^{1b} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -(alquileo C₁-C₄)-arilo, -(alquileo C₁-C₄)-heteroarilo, -O-(alquileo C₁-C₄)-arilo, -O-(alquileo C₀-C₄)-heteroarilo, -N(R⁷)-arilo, -N(R⁷)-heteroarilo, o -N(R⁹)-heteroarilo; en donde dicho arilo o heteroarilo está sustituido con -G-L-M, CH₃ o CN; o
- 5 b) R^{1a} es metilo y R^{1b} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-(alquileo C₀-C₄)-arilo, o -O-(alquileo C₀-C₄)-heteroarilo, preferiblemente R^{1a} es metilo y R^{1b} es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-(CH₂)-arilo, -O-CH(CH₃)-arilo, -O-(CH₂)-heteroarilo u -O-CH(CH₃)-heteroarilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es -C(O)-(alquileo C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₂), -C(O)-Q, -C(O)-(alquilo C₁-C₅), -C(O)-(alquileo C₁-C₂)-Q, -C(O)-(alquienil C₂-C₄), o -C(O)-(alquienileno C₁-C₄)-Q; en donde: cualquier unidad estructural alquileo presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH; cualquier unidad estructural metilo terminal presente en R⁵ se reemplaza opcionalmente con CF₃, OCH₃, -C(O)H, OP(O)(alcoxi C₁-C₄)₂, u -OP(O)(OH)₂ (o una sal de -OP(O)(OH)₂), preferiblemente
- 10 en donde Q es ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, furanilo, azetidionilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranonilo o ciclopentilo, en donde cada miembro de Q está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, y -(alquileo C₁-C₄)-(alcoxi C₁-C₄).
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 2a o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde arilo asociado con R^{1b} es fenilo, o
- heteroarilo asociado con R^{1b} es piridilo, pirimidinilo, naftiridinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, pirolopiridinilo, pirazolopiridinilo, indolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridazinilo o pirazolilo, y dicho fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftiridinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, pirolopiridinilo, pirazolopiridinilo, indolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridazinilo o pirazolilo está sustituido con -G-L-M, CH₃ o CN.
- 20 5. El compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sustituido con CH₃, o CN.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 2b o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el arilo asociado con R^{1b} es fenilo o naftilo, o
- heteroarilo asociado con R^{1b} es quinolinilo, pirazolilo, isoquinolinilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo o pirazolilo, y dicho fenilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, o pirazolilo está sustituido con -G-L-M, halo (por ejemplo, cloro o flúor), CH₃, o CN.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 2b o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde arilo, heteroarilo o heterociclilo asociado con R^{1b} está sustituido con -G-L-M, halo, CH₃ o CN.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además un segundo agente terapéutico.
- 35 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 para uso en un método para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación IDH1, en donde la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxi-glutarato en un paciente, que comprende la etapa de administrar al paciente que requiere de dicha composición.
11. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 10, en donde la mutación IDH1 es una mutación IDH1 R132H o IDH1 R132C.
- 40 12. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 10 u 11, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasias mieloproliferativas (MPN) y cáncer de colon.
- 45 13. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, que comprende además administrar al paciente que lo requiera un segundo agente terapéutico.
14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

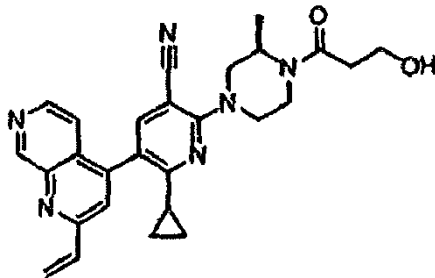


15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es:

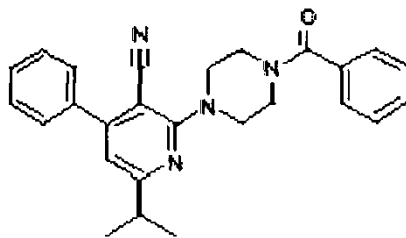


5

16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es:

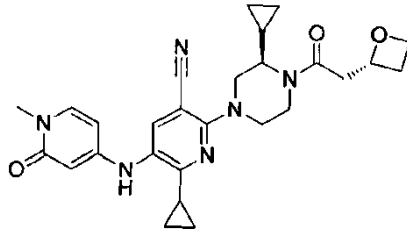


17. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

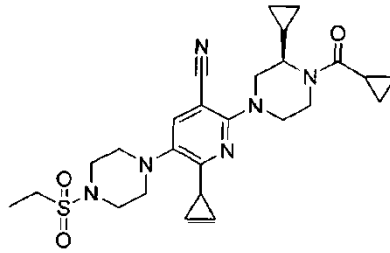


10

18. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es:



19. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es:



5 20. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

