

TÍTULO**COMPUESTO PIRANODIPIRIDÍNICO**CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a compuestos
5 piranodipiridínicos que ejercen una acción inhibitoria
del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-
isoxazolpropiónico (AMPA) y a sus sales farmacéuticamente
aceptables.

ANTECEDENTES

10 Existe constancia de que el ácido glutámico liberado
a partir de la región presináptica desempeña una función
importante en la señalización excitatoria del sistema
nervioso central. Esta acción se produce cuando el ácido
glutámico se une a los receptores de glutamato presentes
15 en la región postsináptica y los receptores de glutamato
se clasifican en receptores ionotrópicos y receptores
acoplados a la proteína G, clasificándose los primeros
además en receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-
isoxazolpropiónico (AMPA), receptor del ácido N-metil-D-
20 aspártico (NMDA), receptor de kainato y similares. Entre
los anteriores, el receptor AMPA es un receptor que se
expresa de forma generalizada en el cerebro y desempeña

un papel fundamental en la regulación de la plasticidad sináptica o transmisión sináptica excitatoria.

Debido a que el receptor AMPA desempeña de este modo una función fisiológicamente importante, existe
5 constancia de que su disfunción está relacionada con varias enfermedades, por ejemplo, provoca una excitabilidad anómala de las neuronas allí donde esté presente el receptor AMPA. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen epilepsia, varios tipos de dolor
10 (dolor de nervios periféricos, dolor de nervios centrales y dolor nociceptivo (incluyendo cada uno dolor crónico, agudo o intermitente)), varias enfermedades que provocan desmielinización tales como esclerosis múltiple, varias enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad
15 de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), corea de Huntington y neuropatía debida al SIDA, varias enfermedades psiquiátricas tales como ansiedad, depresión, trastorno bipolar del estado de ánimo, dependencia, abuso de drogas y esquizofrenia,
20 disfunción motriz tal como isquemia cerebral, traumatismo craneal, lesión cerebroespinal, temblor, distonía y discinesia, y un trastorno del desarrollo tal como el

autismo. Por consiguiente, cabe esperar que los inhibidores del receptor AMPA (inhibidores de AMPA) consigan tratar estas enfermedades y existe constancia particularmente de que son útiles en el tratamiento de la
5 epilepsia (Referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes).

La epilepsia es una de las enfermedades más frecuentes de los nervios centrales y existen aproximadamente 50 millones o más de pacientes
10 epilépticos en todo el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la epilepsia se define como "un trastorno crónico del cerebro provocado por varias causas; se caracteriza principalmente por ataques recurrentes (ataques epilépticos) derivados de descargas
15 eléctricas excesivas en las neuronas cerebrales y los ataques implican manifestaciones de observaciones clínicas y de examinación que varían enormemente".

Los ejemplos de ataques epilépticos conocidos incluyen ataques parciales tales como un ataque parcial
20 simple, ataque parcial complejo, y ataque secundario generalizado, ataque de ausencia, ataque mioclónico, ataque clónico, ataque tónico, ataque tónico-clónico,

ataque atónico, complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de Dravet, epilepsia mioclónica progresiva, enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, síndrome de X frágil, 5 síndrome de West y síndrome de Lennox-Gastaut. El tratamiento de la epilepsia se basa en farmacoterapia con fármacos antiepilépticos. El objetivo del tratamiento de la epilepsia consiste en eliminar los ataques epilépticos y evitar el desarrollo de efectos secundarios provocados 10 por el tratamiento. El tratamiento con fármacos antiepilépticos empieza en principio con un único fármaco. Por lo general, el tratamiento con un único fármaco se lleva a cabo utilizando secuencialmente dos o tres fármacos diferentes y, si esta estrategia no tiene 15 éxito, se intenta aplicar un tratamiento con múltiples fármacos. Cabe esperar una mejoría de los ataques durante el tratamiento con fármacos antiepilépticos en aproximadamente un 70% de los pacientes con un nuevo inicio de epilepsia. Sin embargo, existe constancia de 20 que en el resto de los pacientes, aproximadamente un 30%, es difícil suprimir los ataques epilépticos incluso con un tratamiento farmacológico que incluya una terapia de

múltiples fármacos.

Se cree que se produce un ataque epiléptico cuando la excitabilidad anómala de ciertas neuronas se convierte en una sincronización anómala de su activación en toda una población de neuronas y existen muchos informes que indican que las neuronas de glutamato, en particular, el receptor AMPA, desempeñan un papel fundamental en la aparición y propagación de un ataque epiléptico. Por ejemplo, se ha descrito que los inhibidores de AMPA suprimen la aparición y propagación de ataques en modelos de ataques inducidos por bicuculina en ratas (Referencias 2 y 3 de la bibliografía no relacionada con patentes); además, existe mucha constancia de que los inhibidores de AMPA exhiben una acción potente contra los ataques en una amplia gama de modelos de ataque (Referencias 4 y 5 de la bibliografía no relacionada con patentes). Es más, existe constancia de que los inhibidores de AMPA también ejercen una acción de detención del ataque en modelos de *status epilepticus* que experimentan ataques extremadamente graves y continuos y, por lo tanto, también cabe esperar que los inhibidores de AMPA se apliquen al *status epilepticus* (Referencia 6 de la bibliografía no

relacionada con patentes).

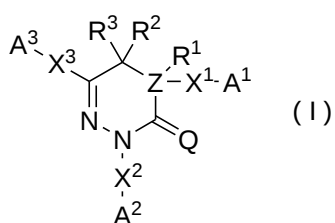
Se ha descrito que, de forma similar en seres humanos, la expresión del receptor AMPA se incrementó en neuronas del hipocampo que contenían un foco epiléptico, las cuales se tomaron como muestra a partir de pacientes epilépticos (Referencia 7 de la bibliografía no relacionada con patentes). Además, debido a que se ha descrito que los inhibidores del receptor AMPA ejercen una acción contra los ataques en seres humanos, cabe esperar que estos sean eficaces particularmente como agentes para tratar la epilepsia (Referencia 5 de la bibliografía no relacionada con patentes).

Según se ha descrito anteriormente, cabe esperar que los inhibidores de AMPA se conviertan en fármacos terapéuticos para varias enfermedades de nervios centrales tales como la epilepsia; sin embargo, existe constancia de que provocan una acción depresora del sistema nervioso central tal como sedación o pérdida de coordinación, con una dosis sustancialmente equivalente o inferior a la que muestra el efecto principal (Referencia 8 de la bibliografía no relacionada con patentes). Se ha descrito que, en seres humanos, la acción depresora del

sistema nervioso central se reduce si la dosis se incrementa de forma gradual (Referencia 9 de la bibliografía no relacionada con patentes); sin embargo, la acción depresora del sistema nervioso central se observa con una dosis de media a elevada, lo cual se ha convertido en un problema que reduce la calidad de vida de los pacientes epilépticos que necesitan una administración a largo plazo y también conduce a la restricción de la dosis.

Existe constancia de que el siguiente compuesto ejerce una acción inhibitoria del receptor AMPA (Referencia 1 de la bibliografía de patentes):

[Fórmula química 1]

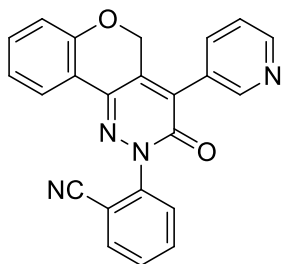


donde A^1 , A^2 y A^3 pueden ser cada uno independientemente un grupo cíclico hidrocarbonado aromático C_{6-14} o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros; X^1 , X^2 y X^3 pueden ser cada uno independientemente un enlace sencillo; Q puede ser un átomo de oxígeno; Z puede ser un átomo de carbono; R^1 y R^2

pueden estar unidos entre sí de modo que CR^2-ZR^1 forme un doble enlace carbono-carbono representado por $C=C$; y R^3 puede estar unido a cualquier átomo de A^3 y, junto con el átomo, puede formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

En particular, la Referencia 1 de la bibliografía de patentes describe como Ejemplo 9 un compuesto que tiene un esqueleto tricíclico representado por la fórmula:

[Fórmula química 2]



10

Lista de citas

Bibliografía de patentes

[Referencia 1 de la bibliografía de patentes]

WO02/22587

15 Bibliografía no relacionada con patentes

[Referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes] Daniela Catarzi et al. *Medicinal Research Reviews*, vol. 27, N.º 2, pp. 239-278, 2007

[Referencia 2 de la bibliografía no relacionada con

patentes] Rogawski MA *et al.* *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013; (197): 9-18

[Referencia 3 de la bibliografía no relacionada con patentes] Alfonso Tortorella *et al.* *JPET* 280: 1401-1405,
5 1997

[Referencia 4 de la bibliografía no relacionada con patentes] De Sarro *et al.* *Curr Top Med Chem.* 2005; 5 (1): 31-42

[Referencia 5 de la bibliografía no relacionada con patentes] Russo E *et al.* *Expert Opin Investig Drugs.* Sep. de 2012; 21(9): 1371-89.
10

[Referencia 6 de la bibliografía no relacionada con patentes] Brita Fritsch *et al.* *Epilepsia*, 51 (1): 108-117, 2010

[Referencia 7 de la bibliografía no relacionada con patentes] Hosford DA *et al.* *J Neurosci* 1991; 11: 428-434
15

[Referencia 8 de la bibliografía no relacionada con patentes] Shun-ichi Yamaguchi *et al.* *Epilepsy Research*, 15 (1993) 179-184

[Referencia 9 de la bibliografía no relacionada con patentes] Hanada T. *Expert Opin Drug Discov.* 24 de feb. de 2014,9(4): 449-458
20

COMPENDIO

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto novedoso que tenga un uso potencial para tratar la epilepsia, el cual ejerza una acción inhibitoria del receptor AMPA y una reducción de la acción depresora del sistema nervioso central, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

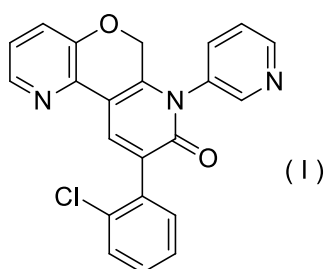
Los inventores de la presente han seguido realizando una investigación exhaustiva para conseguir el objeto descrito anteriormente y, como consecuencia, han descubierto compuestos piranodipiridínicos novedosos que ejercen una acción inhibitoria del receptor AMPA y una reducción de la acción depresora del sistema nervioso central, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Resumiendo, la presente invención se refiere a los apartados <1>-<24> que se exponen a continuación.

<1> Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

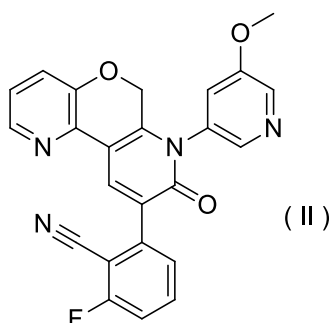
9-(2-clorofenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona:

[Fórmula química 3]



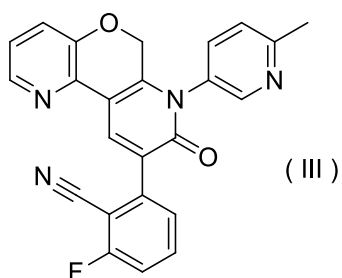
2-fluoro-6-(7-(5-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

5 [Fórmula química 4]



2-fluoro-6-(7-(6-metilpiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

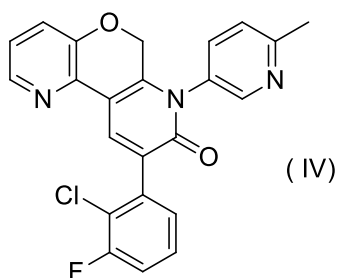
10 [Fórmula química 5]



9-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-(6-metilpiridin-3-il)-

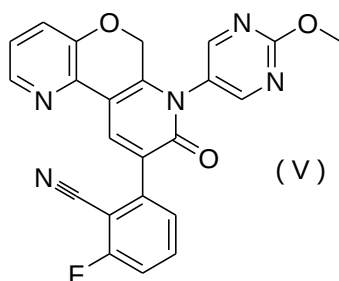
6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona:

[Fórmula química 6]



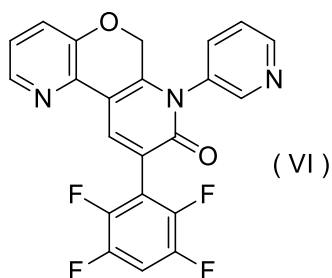
2-fluoro-6-(7-(2-metoxipirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-
5 dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-
il)benzonitrilo:

[Fórmula química 7]



7-(piridin-3-il)-9-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-6*H*-
10 pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona:

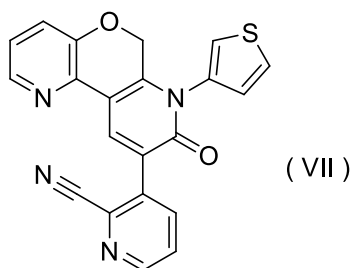
[Fórmula química 8]



3-(8-oxo-7-(tiofen-3-il)-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-

b:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

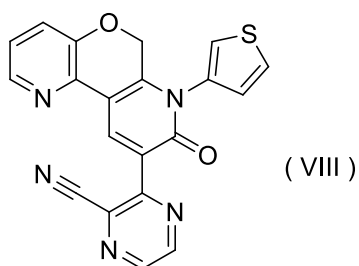
[Fórmula química 9]



3-(8-oxo-7-(tiofen-3-il)-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-

5 *b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)pirazino-2-carbonitrilo:

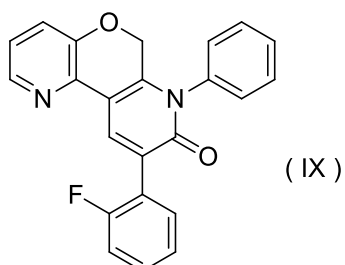
[Fórmula química 10]



9-(2-fluorofenil)-7-fenil-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-

b']dipiridin-8(7*H*)-ona:

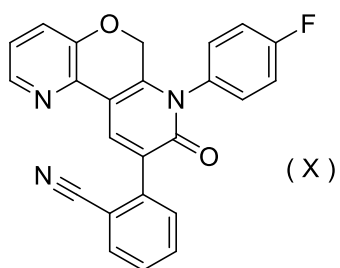
10 [Fórmula química 11]



2-(7-(4-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-

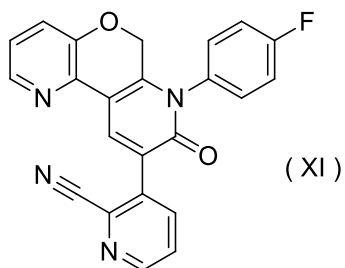
pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

[Fórmula química 12]



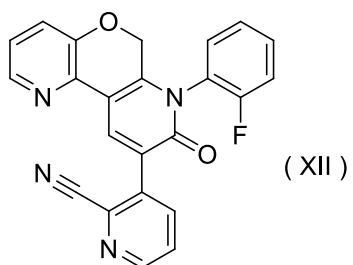
3-(7-(4-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-
pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

5 [Fórmula química 13]



3-(7-(2-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-
pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

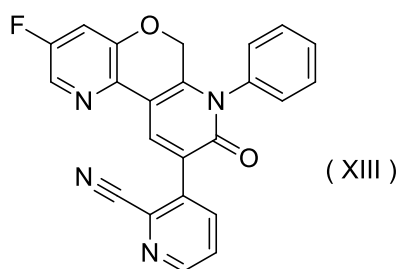
[Fórmula química 14]



10

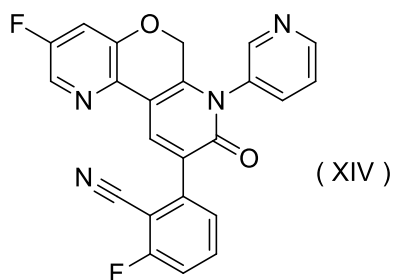
3-(3-fluoro-8-oxo-7-fenil-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-
b:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

[Fórmula química 15]



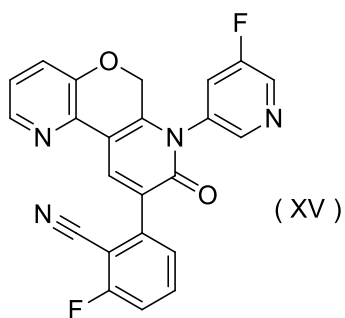
2-fluoro-6-(3-fluoro-8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

5 [Fórmula química 16]



2-fluoro-6-(7-(5-fluoropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

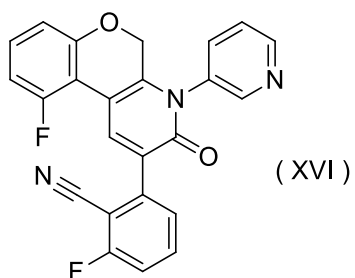
10 [Fórmula química 17]



2-fluoro-6-(10-fluoro-3-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-

dihidro-3*H*-cromeno[3,4-*b*]piridin-2-il)benzonitrilo:

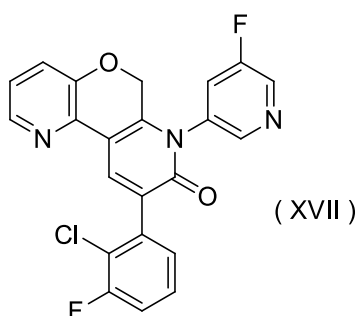
[Fórmula química 18]



9-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-

5 6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona:

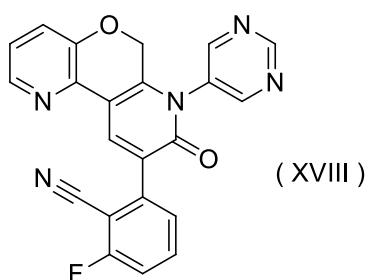
[Fórmula química 19]



2-fluoro-6-(8-oxo-7-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6*H*-

pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

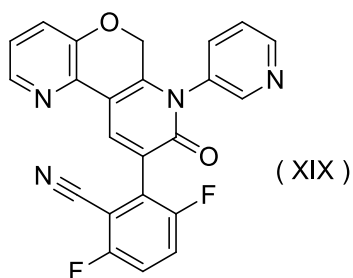
10 [Fórmula química 20]



3,6-difluoro-2-(8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-

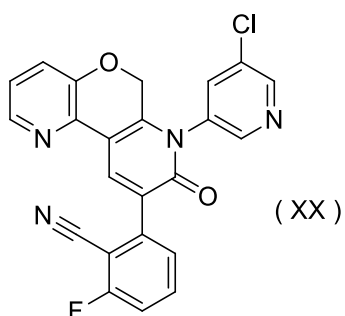
6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

[Fórmula química 21]



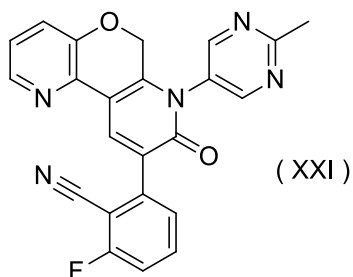
2-(7-(5-cloropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-
5 pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)-6-fluorobenzonitrilo:

[Fórmula química 22]



2-fluoro-6-(7-(2-metilpirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-
dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-
10 il)benzonitrilo:

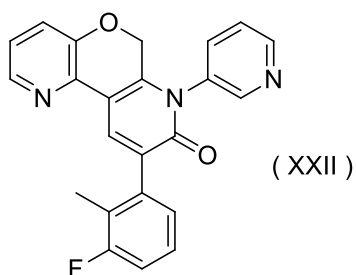
[Fórmula química 23]



y

9-(3-fluoro-2-metilfenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona:

[Fórmula química 24]



5

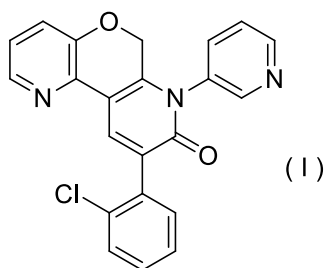
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<2> Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

9-(2-clorofenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona:

10

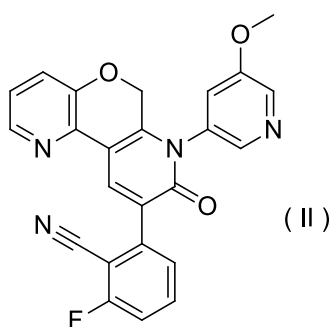
[Fórmula química 25]



2-fluoro-6-(7-(5-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo:

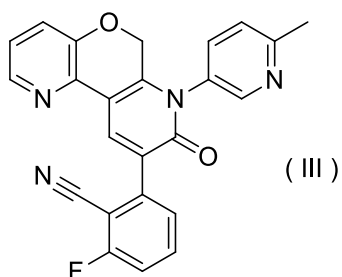
15

[Fórmula química 26]



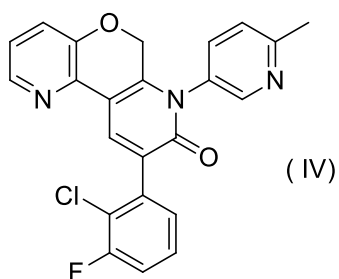
2-fluoro-6-(7-(6-metilpiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo:

5 [Fórmula química 27]



9-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-(6-metilpiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona:

[Fórmula química 28]

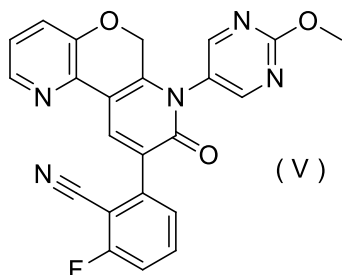


10

2-fluoro-6-(7-(2-metoxipirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-

il)benzonitrilo:

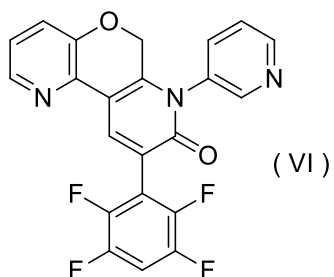
[Fórmula química 29]



7-(piridin-3-il)-9-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-6H-

5 pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona:

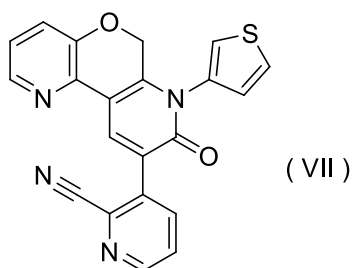
[Fórmula química 30]



3-(8-oxo-7-(tiofen-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-

b:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

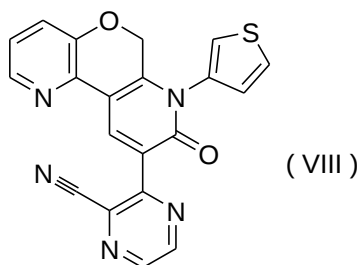
10 [Fórmula química 31]



3-(8-oxo-7-(tiofen-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-

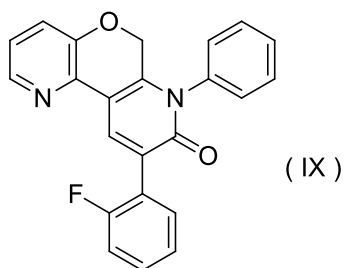
b:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)pirazino-2-carbonitrilo:

[Fórmula química 32]



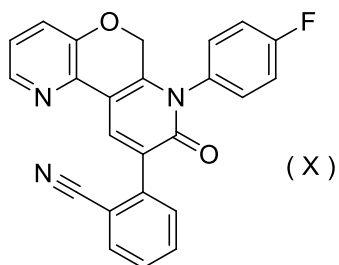
9-(2-fluorofenil)-7-fenil-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona:

5 [Fórmula química 33]



2-(7-(4-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

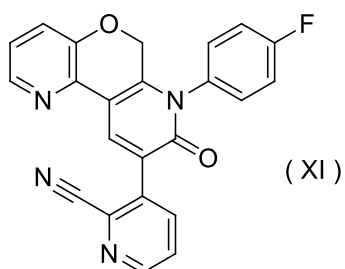
[Fórmula química 34]



10

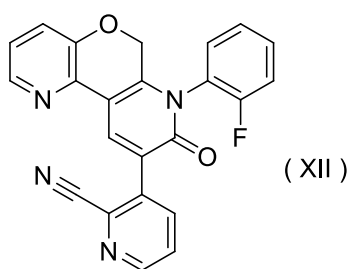
3-(7-(4-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

[Fórmula química 35]



3-(7-(2-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-
pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

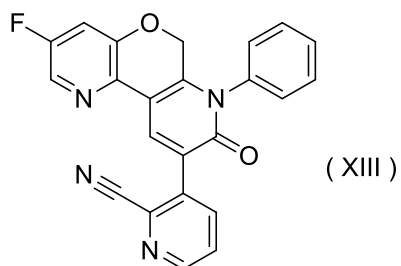
[Fórmula química 36]



5

3-(3-fluoro-8-oxo-7-fenil-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-
b:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

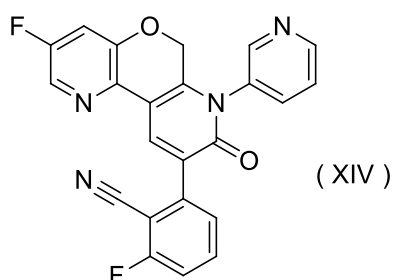
[Fórmula química 37]



10

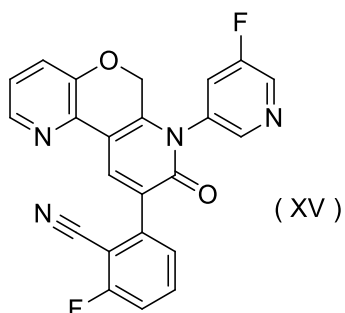
2-fluoro-6-(3-fluoro-8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-
dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-
il)benzonitrilo:

[Fórmula química 38]



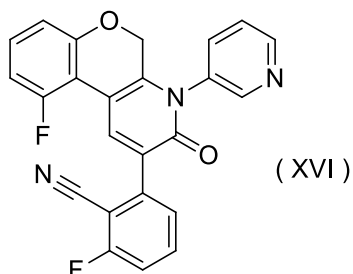
2-fluoro-6-(7-(5-fluoropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

5 [Fórmula química 39]



2-fluoro-6-(10-fluoro-3-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-cromeno[3,4-*b*]piridin-2-il)benzonitrilo:

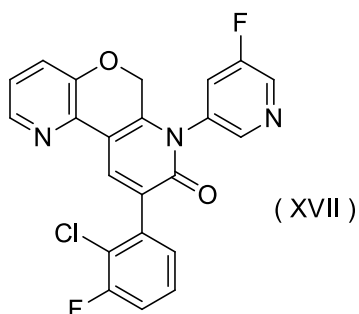
[Fórmula química 40]



10

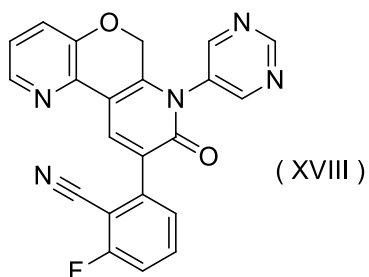
9-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona:

[Fórmula química 41]



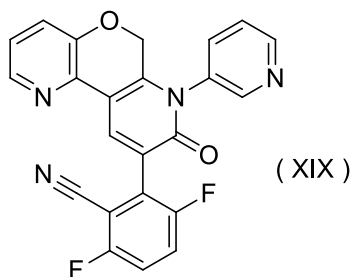
2-fluoro-6-(8-oxo-7-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-
pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

5 [Fórmula química 42]



3,6-difluoro-2-(8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-
6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo:

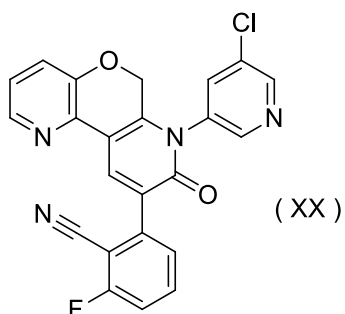
[Fórmula química 43]



10

2-(7-(5-cloropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-
pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)-6-fluorobenzonitrilo:

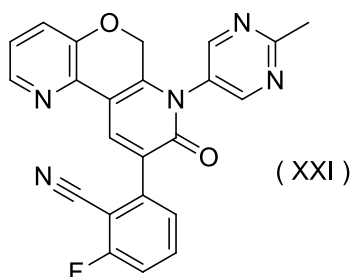
[Fórmula química 44]



y

2-fluoro-6-(7-(2-metilpirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-
 5 dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-
 il)benzonitrilo:

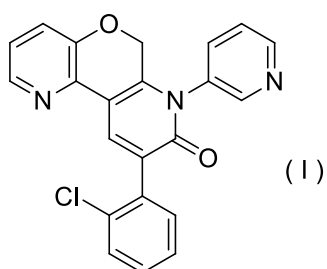
[Fórmula química 45]



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 <3> 9-(2-Clorofenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-
b:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona:

[Fórmula química 46]

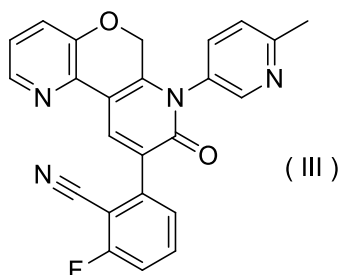


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<4> 2-Fluoro-6-(7-(6-metilpiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-

5 il)benzonitrilo:

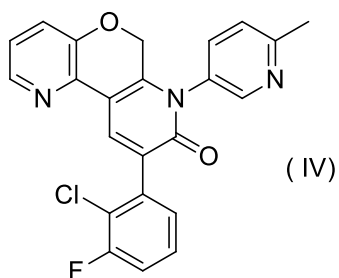
[Fórmula química 47]



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<5> 9-(2-Cloro-3-fluorofenil)-7-(6-metilpiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona:

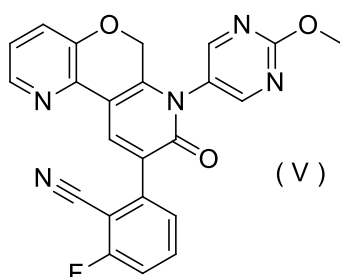
[Fórmula química 48]



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<6> 2-Fluoro-6-(7-(2-metoxipirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo:

[Fórmula química 49]

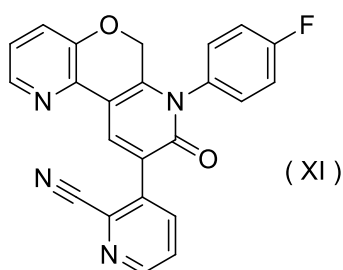


5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<7> 3-(7-(4-Fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

[Fórmula química 50]

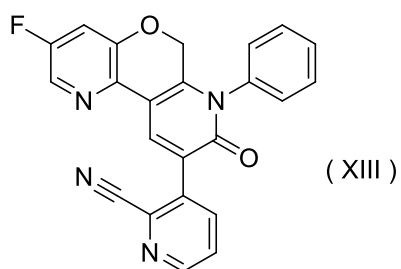


10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<8> 3-(3-Fluoro-8-oxo-7-fenil-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)picolinonitrilo:

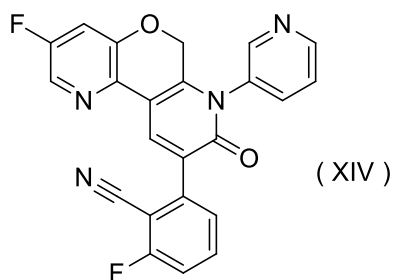
[Fórmula química 51]



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<9> 2-Fluoro-6-(3-fluoro-8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo:

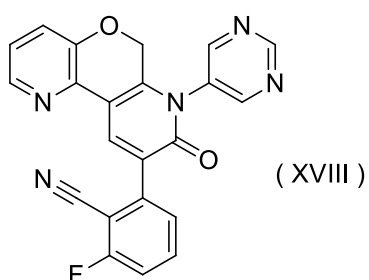
[Fórmula química 52]



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<10> 2-Fluoro-6-(8-oxo-7-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo:

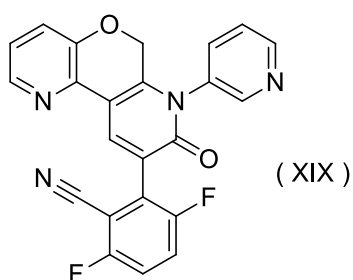
[Fórmula química 53]



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<11> 3,6-Difluoro-2-(8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo:

5 [Fórmula química 54]

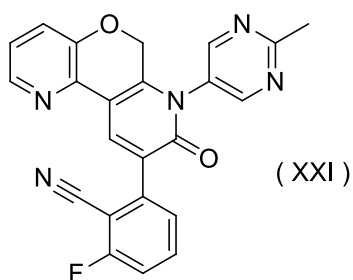


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<12> 2-Fluoro-6-(7-(2-metilpirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo:

10

[Fórmula química 55]



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<13> Una composición farmacéutica que comprende,
15 como principio activo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados <1>-<12> o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables.

<14> La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado <13>, que es un inhibidor del receptor AMPA.

<15> La composición farmacéutica de acuerdo con el
5 apartado <13> para tratar la epilepsia.

<16> La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado <15>, donde la epilepsia es epilepsia parcial.

<17> Un agente para tratar la epilepsia, que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los
10 apartados <1>-<12> o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<18> El agente de acuerdo con el apartado <17>, donde la epilepsia es epilepsia parcial.

<19> Un método para tratar la epilepsia, que
15 comprende administrar a un paciente el compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados <1>-<12> o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<20> El método de acuerdo con el apartado <19>, donde la epilepsia es epilepsia parcial.

20 <21> El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados <1>-<12> o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, utilizado para tratar la epilepsia.

<22> El compuesto de acuerdo con el apartado <21>, donde la epilepsia es epilepsia parcial.

<23> El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados <1>-<12> o una de sus sales
5 farmacéuticamente aceptables para producir un agente para tratar la epilepsia.

<24> El uso del compuesto de acuerdo con el apartado <23>, donde la epilepsia es epilepsia parcial.

Los compuestos piranodipiridínicos representados por
10 las fórmulas (I)-(XXII) de acuerdo con la presente invención (a los cuales se hace referencia posteriormente en la presente como compuestos (I)-(XXII)) o sus sales farmacéuticamente aceptables ejercen una acción inhibitoria del receptor AMPA, según muestran los datos
15 de actividad en el Ejemplo de prueba farmacológica que se describe más adelante, y la acción supresora de ataques y la acción depresora del sistema nervioso central se separan la una de la otra. Los compuestos (I)-(XXII) de la presente invención ejercen una acción inhibitoria del
20 receptor AMPA y, por lo tanto, cabe esperar que supriman la excitabilidad anómala provocada por el ácido glutámico en el cerebro, lo cual conduce a la supresión de ataques

epilépticos, y además los compuestos (I)-(XXII) de la presente invención presentan márgenes de seguridad respecto a la acción depresora del sistema nervioso central y, por lo tanto, tienen aplicabilidad como
5 agentes para tratar la epilepsia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de comportamiento en un cilindro giratorio para los compuestos de los Ejemplos 1-4 y 6-13 y un
10 compuesto de control.

La FIG. 2 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de comportamiento en un cilindro giratorio para los compuestos de los Ejemplos 5 y 14-22 y un compuesto de control.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación, la presente invención se describirá detalladamente.

En los compuestos de la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural puede representar un
20 isómero determinado por conveniencia; sin embargo, el compuesto no se limita a la fórmula mostrada por conveniencia e incluye todos los isómeros y mezclas

isoméricas estructuralmente posibles del compuesto, tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos, rotámeros, estereoisómeros y tautómeros, y puede ser o bien uno de los isómeros o bien una mezcla que contenga cada uno de los isómeros con una proporción determinada. De este modo, en la presente memoria descriptiva, puede haber, por ejemplo, isómeros ópticos y un racemato presentes para el compuesto; sin embargo, en la presente memoria descriptiva, el compuesto no se limita a cualquiera de ellos y el compuesto en la presente memoria descriptiva puede ser un racemato, cualquiera de las sustancias ópticamente activas o una mezcla que contenga cada una de las sustancias ópticamente activas con una proporción determinada.

Además, también puede haber polimorfos cristalinos presentes, aunque de forma similar la presente invención no se limita a ninguno de ellos y el compuesto de la presente invención puede estar en una forma única de cualquiera de las formas cristalinas o una mezcla de estas, y la presente invención también incluye formas amorfas. El compuesto de la presente invención también engloba anhidridos y solvatos (en particular, un

hidrato).

La presente invención también incluye compuestos obtenidos mediante marcaje isotópico de los compuestos (I)-(XXII). Tales compuestos marcados isotópicamente son
5 idénticos a los compuestos de fórmula (I)-(XXII), excepto por el hecho de que uno o más átomos han sido reemplazados por átomos con una masa atómica o un número másico diferente de los que se encuentran en general en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden
10 incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, azufre, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{18}F y ^{35}S .

Los compuestos marcados isotópicamente descritos
15 anteriormente, por ejemplo, compuestos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H y/o ^{14}C , son útiles en un ensayo topográfico de sustratos y/o agentes farmacéuticos. Se considera que ^3H y ^{14}C son útiles porque se detectan y preparan con facilidad. Se
20 considera que los isótopos ^{11}C y ^{18}F son útiles para PET (tomografía por emisión de positrones) y todos estos isótopos son útiles para el registro gráfico de imágenes

del cerebro. La sustitución con un isótopo más pesado tal como ^2H proporciona ciertos beneficios terapéuticos tales como un incremento de la semivida *in vivo* o una reducción de la dosis requerida debido a su mayor estabilidad metabólica y, por lo tanto, se considera que es útil en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente descritos anteriormente se pueden preparar uniformemente llevando a cabo los procedimientos que se describen en los Ejemplos más adelante, utilizando reactivos marcados isotópicamente que se pueden adquirir fácilmente en lugar de reactivos que no están marcados isotópicamente.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, no está limitada particularmente, siempre que sea una sal formada con cualquiera de los compuestos de la presente invención, y puede ser específicamente, por ejemplo, una sal de adición de ácido tal como una sal de un ácido inorgánico, una sal de un ácido orgánico o una sal de un aminoácido ácido.

Respecto a la "sal farmacéuticamente aceptable" de la presente, a menos que se indique de otro modo, el

número de moléculas del ácido respecto a una molécula del compuesto en la sal formada no está particularmente limitado, siempre que se forme una sal con una proporción adecuada; sin embargo, el número de moléculas del ácido respecto a una molécula del compuesto está comprendido preferentemente entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 5, más preferentemente entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 2 y aún más preferentemente es de aproximadamente 0.5, aproximadamente 1 o aproximadamente 2.

Los ejemplos preferidos de sales de ácidos inorgánicos incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato y fosfato, y los ejemplos preferidos de sales de ácidos orgánicos incluyen acetato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, estearato, benzoato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato y bencenosulfonato.

Los ejemplos preferidos de sales de aminoácidos ácidos incluyen aspartato y glutamato.

Cuando los compuestos (I)-(XXII) de acuerdo con la presente invención se obtienen en forma libre, estos se pueden convertir en sales que los compuestos (I)-(XXII) descritos anteriormente puedan formar o sus hidratos, de

acuerdo con un método convencional.

Cuando los compuestos (I)-(XXII) de acuerdo con la presente invención se obtienen como sales o hidratos de los compuestos (I)-(XXII), estos se pueden convertir en la forma libre de los compuestos (I)-(XXII) descritos
5 anteriormente, de acuerdo con un método convencional.

Además, los diversos isómeros obtenidos para los compuestos en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, rotámeros, estereoisómeros y tautómeros) se pueden
10 purificar y aislar utilizando medios de separación habituales, por ejemplo, recristalización, un método de formación de sales diastereoméricas, un método de resolución enzimática y diversos tipos de cromatografía
15 (por ejemplo, cromatografía en capa fina, cromatografía en columna y cromatografía de gases).

[Preparación]

Una composición farmacéutica de la invención se podría preparar mezclando aditivos farmacéuticamente
20 aceptables con un compuesto seleccionado del grupo de compuestos (I)-(XXII) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una composición

farmacéutica de la invención se puede preparar de acuerdo con un método conocido tal como un método descrito en las "Reglas generales para preparados" de la 16.^a edición de la Farmacopea japonesa.

5 Una composición farmacéutica de la invención se podría administrar a pacientes de forma adecuada, dependiendo de la forma farmacéutica.

La dosis de cada uno de los compuestos (I)-(XXII) de acuerdo con la presente invención o una de sus sales
10 farmacéuticamente aceptables variará dependiendo de la gravedad de la afección, la edad, el sexo, el peso corporal, el tipo de forma farmacéutica o sal, el tipo específico de enfermedad y similares; sin embargo, por lo general, para un adulto, en el caso de una administración
15 oral, la dosis diaria es de aproximadamente 30 µg a 10 g, preferentemente de 100 µg a 5 g y más preferentemente de 100 µg a 1 g, y en el caso de una administración por inyección, la dosis diaria es de aproximadamente 30 µg a
1 g, preferentemente de 100 µg a 500 mg y más
20 preferentemente de 100 µg a 300 mg, administrándose en cada caso como una única dosis o varias dosis divididas.

Los compuestos de la presente invención se pueden

utilizar como sondas químicas para capturar proteínas diana de compuestos bioactivos de bajo peso molecular. Específicamente, los compuestos de la presente invención se pueden convertir en sondas de cromatografía de
5 afinidad, sondas de fotoafinidad o similares, introduciendo grupos marcadores, conectores o similares en porciones de los compuestos distintas de sus porciones estructurales esenciales para la expresión de actividades, utilizando una técnica descrita, por
10 ejemplo, en *J. Mass Spectrum. Soc. Jpn.* Vol. 51, N.º 5 2003, pág. 492-498 o WO 2007/139149.

Los ejemplos de grupos marcadores, conectores y similares empleados para sondas químicas incluyen los grupos que se muestran en el grupo constituido por los
15 siguientes elementos (1)-(5):

(1) grupos marcadores de proteínas tales como grupos marcadores de fotoafinidad (por ejemplo, un grupo benzoílo, un grupo benzofenona, un grupo azido, un grupo carbonilazido, un grupo diaziridina, un grupo enona, un
20 grupo diazo y un grupo nitro) y grupos de afinidad química (por ejemplo, un grupo cetona en el que el átomo de carbono alfa ha sido sustituido con un átomo de

halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo éster, un grupo alquiltio, una cetona, un éster u otros aceptores de Michael α,β -insaturados, y un grupo oxirano);

(2) conectores escindibles tales como -S-S-,
5 -O-Si-O-, monosacáridos (tales como un grupo glucosa y un grupo galactosa) o disacáridos (tales como lactosa) y conectores oligopeptídicos escindibles mediante reacciones enzimáticas;

(3) grupos que sean marcas captadoras tales como
10 biotina y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4*H*-3*a*,4*a*-diaz-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo;

(4) marcadores detectables, por ejemplo, grupos radiomarcadores tales como ^{125}I , ^{32}P , ^3H y ^{14}C ; grupos marcadores fluorescentes tales como fluoresceína,
15 rodamina, dansilo, umbelliferona, 7-nitrofurazanilo y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4*H*-3*a*,4*a*-diaz-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; grupos quimioluminiscentes tales como luciferina y luminol; e iones de metales pesados tales como iones de metales lantánidos e iones de
20 radio; o

(5) grupos unidos a portadores en fase sólida tales como microesferas de vidrio, lechos de vidrio, placas de

microvaloración, microesferas de agarosa, lechos de agarosa, microesferas de poliestireno, lechos de poliestireno, microesferas de nailon y lechos de nailon.

Las sondas preparadas introduciendo grupos
5 marcadores o similares seleccionados del grupo
constituido por los elementos (1)-(5) anteriores en los
compuestos de la presente invención de acuerdo con un
método descrito en los documentos mencionados
anteriormente o similares se pueden emplear como sondas
10 químicas para identificar proteínas marcadas útiles para
la búsqueda de dianas farmacológicas novedosas, etc.

EJEMPLOS

Los compuestos (I)-(XXII) de la presente invención
se pueden producir, por ejemplo, utilizando los métodos
15 que se describen en los siguientes Ejemplos y los efectos
de los compuestos se pueden confirmar utilizando los
métodos que se describen en el siguiente Ejemplo de
prueba. Sin embargo, cabe destacar que estos ejemplos son
ilustrativos y la presente invención no se limita en
20 ningún caso a los siguientes ejemplos específicos sino
que se pueden realizar modificaciones en estos sin
alejarse del alcance de la presente invención.

Los compuestos para los cuales se indican los nombres del documento o similares se produjeron de acuerdo con el documento o similares.

Las abreviaturas utilizadas en la presente son
 5 abreviaturas convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica. En la presente se utilizarán las siguientes abreviaturas:

AIBN: 2,2'-azobis(isobutironitrilo)

(Ataphos)₂PdCl₂: bis(di-*t*-butil(4-
 10 dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II)

DCM: diclorometano

DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

diglyme: 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano

DME: 1,2-dimetoxietano

15 DMEAD: azodicarboxilato de di-2-metoxietilo

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

EDC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-
 dimetilaminopropil)carbodiimida

20 IPA: alcohol isopropílico

mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico

MTBE: 2-metoxi-2-metilpropano

n-: normal

NBS: *N*-bromosuccinimida

NMP: *N*-metil-2-pirrolidinona

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)

5 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: (1,1'-

Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II)

t-: terciario

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

TFA: ácido trifluoroacético

10 THF: tetrahidrofurano

^1H -RMN: espectrometría de resonancia magnética
nuclear de protón

MS: espectrometría de masas

En los siguientes ejemplos, ejemplos de referencia y
15 ejemplos de producción, la "temperatura ambiente" se
refiere en general a una temperatura de aproximadamente
10 °C a aproximadamente 35 °C. "%" se refiere al
porcentaje en peso, a menos que se especifique de otro
modo.

20 Los desplazamientos químicos en los espectros de
resonancia magnética nuclear de protón se registran en
unidades δ (ppm) respecto al tetrametilsilano y las

constantes de acoplamiento se registran en hercios (Hz). Las abreviaturas de los patrones de multiplicidad son las siguientes:

s: singlete, d: doblete, t; triplete, c: cuadruplete, m: multiplete, s a: singlete ancho.

Para las reacciones que utilizan un reactor de microondas en los ejemplos de producción, ejemplos de referencia y ejemplos, se empleó un aparato initiator™ o initiator+™ de la empresa Biotage.

Para la cromatografía se utilizó, como gel de sílice, gel de sílice 60 (malla 70-230 según ASTM) de la empresa Merck o PSQ60B de Fuji Silysia Chemical Ltd., o una columna preempaquetada {columna: Hi-Flash™ (gel de sílice) de la empresa Yamazen, tamaño: cualquiera de entre S (16 × 60 mm), M (20 × 75 mm), L (26 × 100 mm), 2L (26 × 150 mm) y 3L (46 × 130 mm); o un cartucho de sílice Biotage™ SNAP Ultra de la empresa Biotage, tamaño: cualquiera de entre 10 g, 25 g y 50 g}.

Como gel de sílice con grupos NH, se utilizó CHROMATOREX NH-DM2035 de Fuji Silysia Chemical Ltd. o una columna preempaquetada (columna: Hi-Flash™ (Amino) de la empresa Yamazen, tamaño: cualquiera de entre S (16 × 60

mm), M (20 × 75 mm), L (26 × 100 mm), 2L (26 × 150 mm) y
 3L (46 × 130 mm); o Presep™ (Luer Lock) NH2 (HC) de Wako
 Pure Chemical Industries, Ltd., tamaño: cualquiera de
 entre M (14 g /25 mL), tipo L (34 g/70 mL), tipo 2L (50
 5 g/100 mL) y tipo 3L (110 g/200 mL)}.

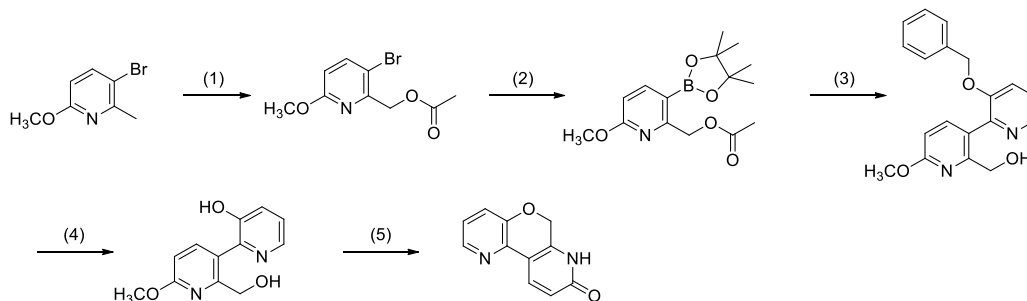
Como alúmina neutra, se utilizó óxido de aluminio 90
 activo neutro, de malla 70-230, Merck, E6NXX.

Para los nombres de los compuestos que se muestran a
 continuación, se utilizaron los proporcionados en la
 10 versión 12 de "E-Notebook" (PerkinElmer Co., Ltd.),
 excepto para los reactivos utilizados de forma habitual.

Ejemplo de producción 1

Síntesis de 6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)- ona

15 [Fórmula química 56]



(1) Síntesis del acetato de (3-bromo-6- metoxipiridin-2-il)metilo

Se disolvió 3-bromo-6-metoxi-2-metilpiridina (N.º de

CAS 126717-59-7) (4.87 kg, 24.1 mol, 1 equivalente) en cloroformo (25 L) y se enfrió hasta 0-10 °C. Se añadió mCPBA al 65% (8.32 kg, 31.3 mol, 1.3 equivalentes) a la solución y la suspensión resultante se calentó a 40-50 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 15 minutos. Esta suspensión se filtró y el residuo se lavó con cloroformo (20 L). Los filtrados combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se añadió anhídrido acético (12.2 L, 129 mol, 5.4 equivalentes) a temperatura ambiente al filtrado resultante y la mezcla se calentó y se agitó a 65-70 °C durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió metanol a la mezcla de reacción (35 L) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió *n*-hexano (40 L) y agua (30 L) al residuo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Esta se filtró y el residuo se lavó con *n*-hexano (15 L). Se combinaron todos los filtrados y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (2 x 30 L) y una solución acuosa al 10% de hidrogenocarbonato de sodio

(25 L). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y la solución filtrada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo/*n*-
5 hexano) para proporcionar el compuesto del título (2.34 kg).

(2) Síntesis de acetato de (6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilo

Una solución mezclada de acetato de (3-bromo-6-
10 metoxipiridin-2-il)metilo (1.0 kg, 3.85 mol, 1 equivalente), bis(pinacolato)diborano (1.47 kg, 5.79 mol, 1.5 equivalentes) y acetato de potasio (1.14 kg, 11.6 mol, 3 equivalentes) en DMSO (200 mL) y 1,4-dioxano (10 L) se burbujeó con argón durante 20 minutos. Se añadió
15 Pd(dppf)Cl₂ (141 g, 193 mmol, 0.05 equivalentes) a la solución y se hizo burbujear argón a través de la solución durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
20 concentró a presión reducida. Se añadieron agua y *n*-hexano al residuo y la mezcla se filtró a través de Celite™. Se separaron las fases orgánica y acuosa del

filtrado y la fase acuosa se extrajo de nuevo con *n*-hexano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y la solución filtrada se concentró a presión reducida para proporcionar el
5 compuesto del título (1.80 kg) como un producto crudo. Este producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

(3) Síntesis de (3-(benciloxi)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metanol

10 Una mezcla de 3-(benciloxi)-2-bromopiridina (N.º de CAS 132330-98-4) (900 g, 3410 mmol), acetato de (6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilo (1.80 kg), carbonato de cesio (2.22 kg, 6.81 mol), DME (18 L) y agua (1.8 L) se
15 burbujeó con argón durante 20 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (80 g, 69.2 mmol) a la solución y se hizo burbujear argón a través de la solución durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas antes de enfriarla hasta 60 °C, y se añadieron agua (5 L)
20 y una solución acuosa de hidróxido de sodio 6 N (5 L). Esta solución se agitó a 50-60°C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de

etilo a la mezcla de reacción (10 L) y se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 2 M (2 x 5 L). Esta fase acuosa se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 6 N (5 L) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 L). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, antes de concentrar la solución resultante a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen original de la solución. Se añadió carbón activado a esta solución y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente antes de filtrarla a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se agitó en una solución de MTBE al 2% en *n*-hexano durante toda la noche y los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (760 g).

(4) Síntesis de 2'-(hidroximetil)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-ol

En un reactor a presión de acero inoxidable de 5 L, se introdujo una suspensión de paladio sobre carbón al 10% (contenido de agua, 50%) (33.0 g) en etanol (3.3 L)

en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente a la suspensión (3-(benciloxi)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metanol (330 g, 1020 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente con una presión de 150 psi durante 20 horas. Después de que se completara la reacción, el recipiente de la reacción se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el residuo se lavó con metanol (2.5 L). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, el residuo resultante se suspendió en *n*-hexano y lo que se obtuvo como resultado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (225 g).

(5) Síntesis de 6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

A una solución de 2'-(hidroximetil)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-ol (225 g, 969 mmol, 1 equivalente) y trifenilfosfina (308 g, 1170 mmol, 1.2 equivalentes) en DCM (4.5 L) se añadió gota a gota DIAD (230 mL, 1180 mmol, 1.2 equivalentes) a 0-10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de añadir DCM y agua, y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases

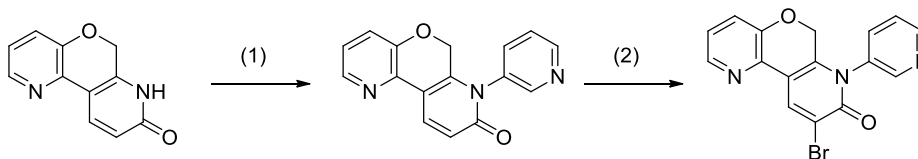
orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron 1,4-dioxano (2.25 L) y ácido clorhídrico concentrado (1.13 L) al residuo. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante toda la noche antes de agitarla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se recolectó el precipitado por filtración. Se añadieron agua (2.5 L) y una solución acuosa de amoníaco (250 mL) al sólido resultante, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se recolectó el precipitado por filtración. El sólido resultante se agitó en acetona (1 L) a temperatura ambiente durante 30 minutos y se recolectó el precipitado por filtración. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título (160 g).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 5.15 (s, 2H), 6.35-6.55 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 8.03-8.13 (m, 1H), 8.13-8.21 (m, 1H), 11.82 (s a, 1H).

Ejemplo de producción 2

20 Síntesis de 9-bromo-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

[Fórmula química 57]



(1) Síntesis de 7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

A una mezcla de 6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-
 5 8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 1 (4 g,
 20.0 mmol, 1 equivalente), carbonato de plata (6.61 g,
 24.0 mmol, 1.2 equivalentes), yoduro de cobre (I) (2.28
 g, 12.0 mmol, 0.6 equivalentes), piridina (9.7 mL, 120
 mmol, 6 equivalentes) y DMF (100 mL) se añadió lentamente
 10 una suspensión del éster 1,3-propanodiólico cíclico del
 ácido piridino-3-borónico (N.º de CAS 131534-65-1) (9.77
 g, 59.9 mmol, 3 equivalentes) en DMF (100 mL) a 65 °C en
 una atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se agitó
 a 65 °C durante toda la noche. La solución de reacción se
 15 enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió gel de
 sílice con grupos NH. La mezcla se filtró a través de
 Celite™ y el residuo se lavó con cloroformo. El filtrado
 resultante se concentró a presión reducida. El residuo
 resultante se purificó mediante cromatografía en columna
 20 de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel

de sílice, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano, 5% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (610 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.65 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.64-7.74 (m, 1H), 8.21-8.30 (m, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.51-8.56 (m, 1H), 8.75-8.82 (m, 1H).

(2) Síntesis de 9-bromo-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona (300 mg, 1.08 mmol, 1 equivalente), NBS (231 mg, 1.30 mmol, 1.2 equivalentes) y DMF (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 5%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (277 mg).

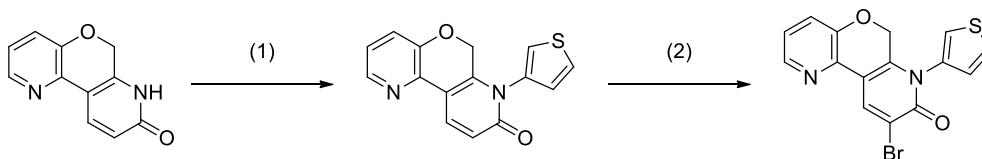
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.59-4.66 (m, 1H),

4.72-4.79 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.6$, 1.7 Hz, 1H), 8.52-8.55 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.80 (dd, $J = 4.8$, 1.7 Hz, 1H).

5 Ejemplo de producción 3

Síntesis de 9-bromo-7-(tiofen-3-il)-6H-pirano[3,2- b :5,4- b']dipiridin-8(7H)-ona

[Fórmula química 58]



10 (1) Síntesis de 7-(tiofen-3-il)-6H-pirano[3,2- b :5,4- b']dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 6H-pirano[3,2- b :5,4- b']dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 1 (1 g, 5.00 mmol, 1 equivalente), ácido tiofeno-3-borónico (N.º de CAS 6165-69-1) (1.28 g, 9.99 mmol, 2 equivalentes), carbonato de plata (1.65 g, 5.99 mmol, 1.2 equivalentes), yoduro de cobre (I) (571 mg, 3.00 mmol, 0.6 equivalentes), piridina (2.42 mL, 30.0 mmol, 6 equivalentes) y DMF (40 mL) se agitó a 70 °C durante 3 días. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a

alcanzar la temperatura ambiente antes de aplicarla a un lecho de gel de sílice (gel de sílice y gel de sílice con grupos NH) y se eluyó con acetato de etilo. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo
 5 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (129 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.79 (s a, 2H), 6.71-
 10 6.77 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 283$

(2) Síntesis de 9-bromo-7-(tiofen-3-il)-6*H*-
 15 pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

Una mezcla de 7-(tiofen-3-il)-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (129 mg, 0.457 mmol, 1 equivalente), NBS (98 mg, 0.548 mmol, 1.2 equivalentes) y DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15
 20 horas. Se añadió hielo y agua a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de recolectar el precipitado por filtración. El

sólido resultante se lavó con agua y *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (132 mg).

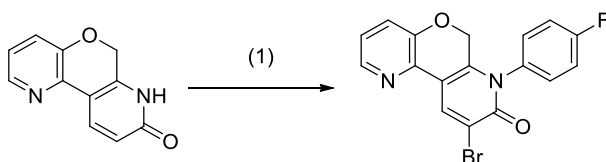
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.77 (s a, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 383$

Ejemplo de producción 4

Síntesis de 9-bromo-7-(4-fluorofenil)-6H-pirano[3,2-
10 b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

[Fórmula química 59]



(1) Síntesis de 9-bromo-7-(4-fluorofenil)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

15 Una mezcla de 6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 1 (5 g, 25.0 mmol, 1 equivalente), ácido 4-fluorobenzoborónico (N.º de CAS 1765-93-1) (8.39 g, 59.9 mmol, 2.4 equivalentes), carbonato de plata (8.26 g, 30.0 mmol, 1.2
20 equivalentes), yoduro de cobre (I) (2.85 g, 15.0 mmol,

0.6 equivalentes), piridina (12.1 mL, 150 mmol, 6 equivalentes) y DMF (200 mL) se agitó a 70 °C en una atmósfera de oxígeno durante 3 días. La mezcla de reacción se aplicó directamente a un lecho de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH) y se eluyó con acetato de etilo. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo. Se añadió gel de sílice con grupos NH a la solución y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano). El compuesto resultante se disolvió en DMF (50 mL). Se añadió NBS (4.01 g, 22.5 mmol, 0.9 equivalentes) a la solución y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió hielo y agua a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se recolectó el precipitado por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (4.81 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.68 (s, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 4H), 8.25

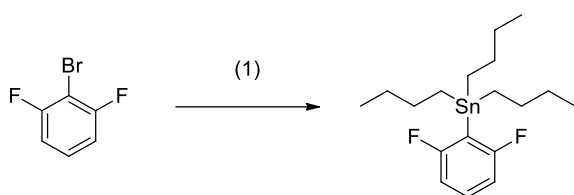
(dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

MS $[M+Na]^+ = 395$

Ejemplo de producción 5

Síntesis de tributil(2,6-difluorofenil)estannano

5 [Fórmula química 60]



(1) Síntesis de tributil(2,6-difluorofenil)estannano

A una solución de 1-bromo-2,6-difluorobenceno (N.º de CAS 64248-56-2) (5.15 g, 26.7 mmol, 1 equivalente) en THF
 10 (100 mL) se añadió *n*-butillitio (solución 2.65 M en *n*-hexano, 11.6 mL, 30.7 mmol, 1.15 equivalentes) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de tri-*n*-butilestaño (8.69 mL, 32.0 mmol, 1.2 equivalentes) a la mezcla de reacción. Se
 15 permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se
 20 purificó mediante cromatografía en columna de gel de

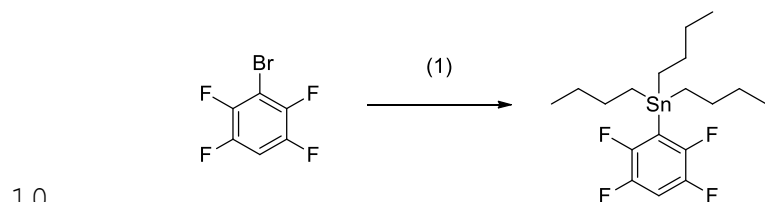
sílice (gel de sílice con grupos NH, *n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (9.38 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 0.83-0.93 (m, 9H),
1.08-1.24 (m, 6H), 1.27-1.38 (m, 6H), 1.46-1.62 (m, 6H),
5 6.77-6.84 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 1H).

Ejemplo de producción 6

Síntesis de tributil(2,3,5,6-tetrafluorofenil)estannano

[Fórmula química 61]



(1) Síntesis de tributil(2,3,5,6-tetrafluorofenil)estannano

A una solución de 1-bromo-2,3,5,6-tetrafluorobenceno (N.º de CAS 1559-88-2) (1 g, 4.37 mmol, 1 equivalente) en
15 THF (20 mL) se añadió *n*-butillitio (solución 2.65 M en *n*-hexano, 1.81 mL, 4.80 mmol, 1.1 equivalentes) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de tri-*n*-butilestaño (1.42 mL, 5.24 mmol, 1.2 equivalentes) a la mezcla de reacción. Se
20 permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta

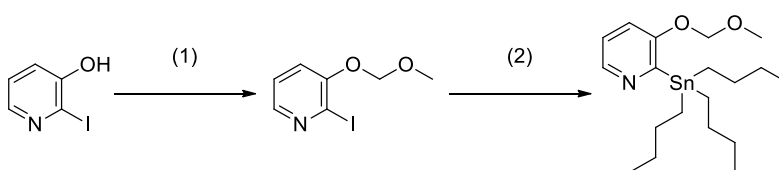
temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, *n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (1.49 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 0.84-0.93 (m, 9H), 1.17-1.39 (m, 12H), 1.46-1.63 (m, 6H), 6.92-7.02 (m, 1H).

10 Ejemplo de producción 7

Síntesis de 3-(metoximetoxi)-2-(tributylestannil)piridina

[Fórmula química 62]



15 (1) Síntesis de 2-yodo-3-(metoximetoxi)piridina

A una solución de 2-yodo-3-hidroxipiridina (N.º de CAS 40263-57-8) (9.67 g, 43.8 mmol, 1 equivalente) en THF (200 mL) se añadió hidruro de sodio (al 60% en una dispersión oleosa, 1.93 g, 48.1 mmol, 1.1 equivalentes) a 20 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10

minutos. Se añadió éter clorometil metílico (3.66 mL, 48.1 mmol, 1.1 equivalentes) a la solución y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y a continuación la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 0%-40% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (9.9 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 3.52 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266$

(2) Síntesis de 3-(metoximetoxi)-2-(tributylestannil)piridina

A una solución de *n*-butillitio (solución 2.69 M en *n*-hexano, 27.8 mL, 74.7 mmol, 2 equivalentes) en THF (150 mL) se añadió una solución de 2-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (9.9 g, 37.4 mmol, 1 equivalente) en THF (30 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a

-78 °C durante 20 minutos. Se añadió cloruro de tri-*n*-butilestaño (11.2 mL, 41.1 mmol, 1.1 equivalentes) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos y a temperatura ambiente durante 1.5
 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con alúmina neutra (*n*-heptano). El producto
 10 crudo resultante se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 0%-10% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (11.4 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 0.84-0.91 (m, 9H),
 1.04-1.22 (m, 6H), 1.26-1.38 (m, 6H), 1.46-1.64 (m, 6H),
 15 3.47 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.23-7.26
 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H).

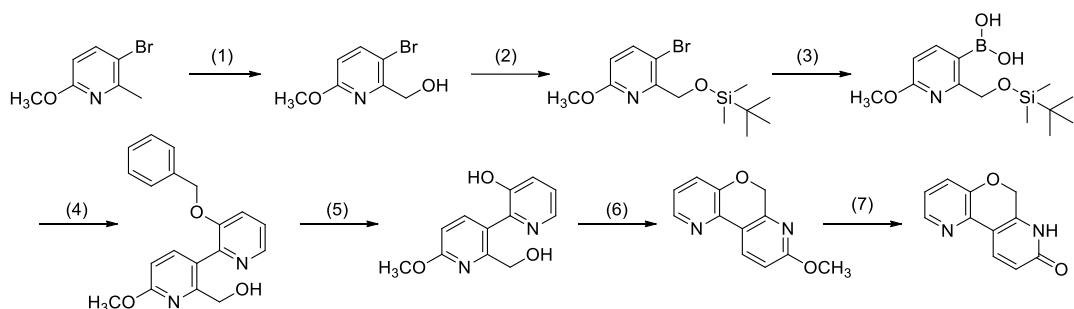
MS [M+H]⁺ = 430

Ejemplo de producción 8

Síntesis de 6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-

20 ona

[Fórmula química 63]



(1) Síntesis de (3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)metanol

A una solución de 3-bromo-6-metoxi-2-metilpiridina
 5 (N.º de CAS 126717-59-7) (5.5 g, 27.2 mmol, 1 equivalente)
 en cloroformo (100 mL) se añadió mCPBA al 65% (10.8 g,
 40.8 mmol, 1.5 equivalentes) a 0 °C. La mezcla de reacción
 se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante
 24 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución
 10 acuosa de tiosulfato de sodio pentahidratado y una
 solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio,
 y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica
 resultante se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a
 continuación se concentró a presión reducida. El residuo
 15 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de
 sílice (gel de sílice, 0%-20% de metanol/acetato de
 etilo). El compuesto resultante se agitó en anhídrido
 acético (20 mL) a 120 °C durante 3 horas. Se añadió
 metanol a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró

a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 20%-75% de acetato de etilo/*n*-heptano). Al compuesto resultante en metanol (22 mL) se añadió carbonato de potasio (solución acuosa 1 M, 10.4 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.75 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.97 (s, 3H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 4.7, 0.8 Hz, 2H), 6.57-6.64 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

(2) Síntesis de 3-bromo-2-(((t-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridina

A una solución de (3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)metanol (1.75 g, 8.03 mmol, 1 equivalente) en DCM se
 5 añadieron secuencialmente *t*-butildimetilclorosilano (1.45 g, 9.63 mmol, 1.2 equivalentes) e imidazol (0.656 g, 9.63 mmol, 1.2 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 3 horas, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se
 10 extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante
 15 cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 5%-25% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (2.36 g).

MS $[M+H]^+ = 332$

(3) Síntesis del ácido (2-(((t-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridin-3-il)borónico

A una mezcla de 3-bromo-2-(((t-

butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridina (12 g, 36.1 mmol, 1 equivalente), DMSO (24 mL) y 1,4-dioxano (144 mL) se añadieron secuencialmente acetato de potasio (10.6 g, 108 mmol, 3 equivalentes) y bis(pinacolato)diborano (16.1 g, 63.2 mmol, 1.75 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de desgasificar, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1.32 g, 1.81 mmol, 0.05 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 80-85 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 4.8%-25% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar un producto crudo (20 g). Se utilizaron 12 g del producto crudo resultante para la siguiente reacción. A una mezcla del producto crudo (12 g), acetato de amonio (12.2 g, 158 mmol), acetona (200 mL) y agua (100 mL) se añadió peryodato de sodio (33.8 g, 158 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura

durante toda la noche, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se 5 secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 5%-25% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del 10 título (5.5 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 6.60-6.85 (m, 3H), 8.06-8.13 (m, 1H).

15 (4) Síntesis de (3-(benciloxi)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metanol

A una solución acuosa del ácido (2-(((*t*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridin-3-il)borónico (10.5 g, 35.4 mmol, 1.1 equivalentes) y 3- 20 (benciloxi)-2-bromopiridina (N.º de CAS 132330-98-4) (8.5 g, 32.2 mmol, 1 equivalente) en 1,4-dioxano se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (12.6 g, 38.6 mmol,

1.2 equivalentes) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1.86 g, 1.61 mmol, 0.05 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se permitió
5 que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con
10 sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se aplicó a un lecho de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH) y se eluyó con acetato de etilo. La solución resultante se concentró a presión reducida. A una solución del
15 compuesto resultante en THF se añadió TBAF (solución 1 M en THF, 40.2 mL, 40.2 mmol, 1.25 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de
20 gel de sílice (gel de sílice, 5%-67% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (11 g).

(4-2) Síntesis de (3-(benciloxi)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metanol

A una mezcla del ácido (2-(((t-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridin-3-il)borónico (19.4 g, 65.2 mmol, 1.1 equivalentes), 3-(benciloxi)-2-bromopiridina (N.º de CAS 132330-98-4) (15.7 g, 59.3 mmol, 1 equivalente), 1,4-dioxano (200 mL) y agua (20 mL) se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (23.2 g, 71.1 mmol, 1.2 equivalentes) y Pd(PPh₃)₄ (3.43 g, 2.96 mmol, 0.05 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se aplicó a un lecho de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH) y se eluyó con acetato de etilo. La solución resultante se concentró a presión reducida. A

una solución del compuesto resultante en THF (150 mL) se añadió TBAF (solución 1 M en THF, 71.1 mL, 71.1 mmol, 1.2 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-67% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (20.3 g).

(5) Síntesis de 2'-(hidroximetil)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-ol

A una solución de (3-(benciloxi)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metanol (11 g, 34.1 mmol) en acetato de etilo se añadió paladio sobre carbón al 10% (contenido de agua, 50%) (3 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (8 g).

(6) Síntesis de 8-metoxi-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridina

A una solución de 2'-(hidroximetil)-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-ol (8 g, 34.4 mmol, 1 equivalente) en THF se
 5 añadieron secuencialmente trifenilfosfina (9.94 g, 37.9 mmol, 1.1 equivalentes) y DMEAD (8.87 g, 37.9 mmol, 1.1 equivalentes) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla
 10 de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 10%-67% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (5.53 g).

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.96 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

(7) Síntesis de 6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

Una mezcla de 8-metoxi-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridina (5.4 g, 25.2 mmol, 1 equivalente) y

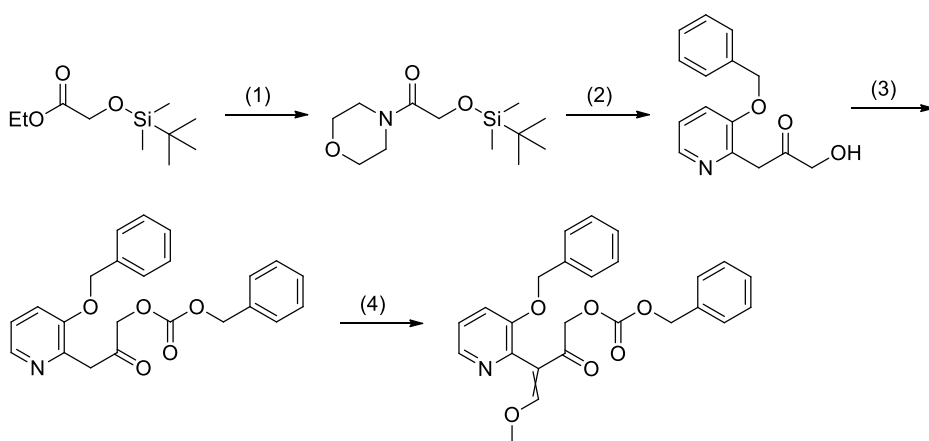
clorhidrato de piridina (29.1 g, 252 mmol, 10 equivalentes) se agitó a 150 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se recolectó el precipitado por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (3.8 g).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 5.15 (s, 2H), 6.35-6.55 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 8.03-8.13 (m, 1H), 8.13-8.21 (m, 1H), 11.90 (s a, 1H).

Ejemplo de producción 9

Síntesis de (3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-4-metoxi-2-oxobut-3-en-1-il)carbonato de bencilo (mezcla *E/Z*)

[Fórmula química 64]



(1) Síntesis de 2-((*t*-butildimetilsilil)oxi)-1-morfolinoetanona

Una mezcla de 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-

alpirimidina (1.91 g, 13.7 mmol, 0.3 equivalentes), 2-
 ((*t*-butildimetilsilil)oxi)acetato de etilo (pág. 27 de la
Supporting Information de *Journal of the American*
Chemical Society, 2011, 133(35), 14082-14089) (N.º de CAS
 5 67226-78-2) (10 g, 45.8 mmol, 1 equivalente), morfolina
 (4.41 mL, 50.4 mmol, 1.1 equivalentes) y 2-
 metiltetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 60 °C durante
 toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción
 volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a
 10 continuación se lavó secuencialmente con una solución
 acuosa de cloruro de amonio al 5% y agua. La solución se
 concentró a presión reducida para proporcionar el
 compuesto del título (10.4 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 0.11 (s, 6H), 0.90
 15 (s, 9H), 3.54-3.74 (m, 8H), 4.29 (s, 2H).

MS [M+H]⁺ = 260

(2) Síntesis de 1-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-3-
 hidroxipropan-2-ona

A una solución de 3-(benciloxi)-2-metilpiridina
 20 (pág. 22 de la *Supporting Information* de *Journal of*
Medicinal Chemistry, 2008, 51(15), 4708-4714) (N.º de CAS
 177559-01-2) (4.4 g, 22.1 mmol, 1 equivalente) en 2-

metiltetrahidrofurano (44 mL) se añadió *n*-butyllitio (solución 2.65 M en *n*-hexano, 10.0 mL, 26.5 mmol, 1.2 equivalentes) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de 2-((*t*-butildimetilsilil)oxi)-1-morfolinoetanona (6.87 g, 26.5 mmol, 1.2 equivalentes) en 2-metiltetrahidrofurano (13.2 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio al 5% a la mezcla de reacción y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio al 5%. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (26.4 mL, 52.8 mmol, 2.39 equivalentes) a la fase orgánica resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó la fase acuosa. La fase acuosa resultante se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró, y a continuación la solución resultante se concentró a presión reducida a 60 °C hasta obtener aproximadamente

cinco veces el volumen empleado de 3-(benciloxi)-2-metilpiridina. La solución remanente se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió *n*-heptano a esta mezcla (50 mL). El precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con MTBE para proporcionar el compuesto del título (3.53 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 3.48 (s a, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 2H), 7.30-7.55 (m, 5H), 8.16 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258$

(3) Síntesis de (3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-2-oxopropil)carbonato de bencilo

A una solución de 1-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-3-hidroxipropan-2-ona (21 g, 81.6 mmol, 1 equivalente) en THF (210 mL) se añadieron piridina (8.58 mL, 106 mmol, 1.3 equivalentes) y triflato de 1-carbobenzoxi-3-metilimidazolio (N.º de CAS 163080-99-7) (35.9 g, 97.9 mmol, 1.2 equivalentes) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se añadieron MTBE, ácido acético (8.5 mL) y agua, y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa

saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (33 g) como un producto crudo. Este
 5 producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

MS $[M+H]^+ = 392$

(4) Síntesis de (3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-4-metoxi-2-oxobut-3-en-1-il)carbonato de bencilo (mezcla
 10 E/Z)

A una mezcla de (3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-2-oxopropil)carbonato de bencilo (33 g) y ortoformiato de trimetilo (N.º de CAS 149-73-5) (66 mL, 603 mmol) se añadieron anhídrido acético (132 mL, 1.40 mol) y ácido
 15 acético (66 mL, 1.15 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 15%-100% de acetato de
 20 etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (29.2 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 3.84 (s, 0.85 x 3H),

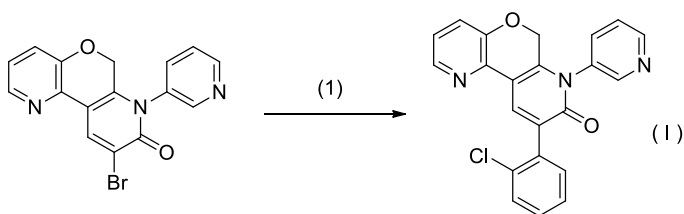
3.94 (s, 0.15 x 3H), 4.74 (s, 0.85 x 2H), 5.04 (s, 0.15 x 2H), 5.10 (s, 0.85 x 2H), 5.11 (s, 0.15 x 2H), 5.17 (s, 0.85 x 2H), 5.19 (s, 0.15 x 2H), 7.10-7.43 (m, 0.85 x 12H y 0.15 x 13H), 7.64 (s, 0.85 x 1H), 8.15 (dd, J = 4.0, 2.2 Hz, 0.15 x 1H), 8.27 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 0.85 x 1H).

MS [M+H]⁺ = 434

Ejemplo 1

Síntesis de 9-(2-clorofenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

[Fórmula química 65]



(1) Síntesis de 9-(2-clorofenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 9-bromo-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 2 (44.8 mg, 0.126 mmol, 1 equivalente), ácido 2-clorofenilborónico (N.º de CAS 3900-89-8) (49.2 mg, 0.314 mmol, 2.5 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol, 0.1 equivalentes), carbonato de cesio

(61.5 mg, 0.189 mmol, 1.5 equivalentes) y 1,4-dioxano (2 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se separó y se extrajo con acetato de etilo.

5 La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de
10 sílice (50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (36.7 mg).

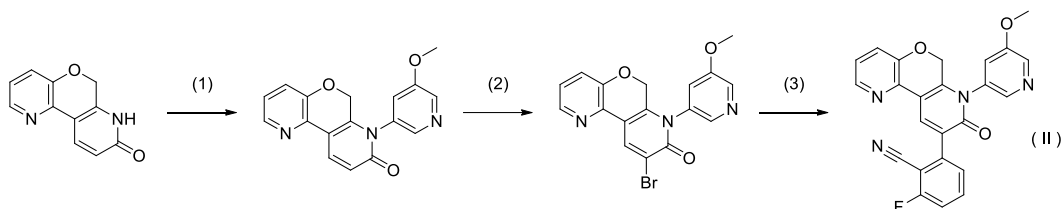
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.73 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.52-
15 7.57 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H), 8.78 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 388

Ejemplo 2

20 Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(5-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo

[Fórmula química 66]



(1) Síntesis de 7-(5-metoxipiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

5 A una solución de 6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 1 (500 mg, 2.50 mmol, 1 equivalente) en DMF se añadieron secuencialmente piridina (1.21 mL, 15.0 mmol, 6 equivalentes), carbonato de plata (758 mg, 2.75 mmol, 1.1

10 equivalentes) y yoduro de cobre (I) (476 mg, 2.50 mmol, 1 equivalente) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 25 minutos y a continuación se añadió gota a gota una solución del ácido 5-metoxipiridin-3-borónico (N.º de CAS 850991-69-4) (764 mg, 5.00 mmol, 2 equivalentes) en

15 DMF a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, a continuación se filtró a través de Celite™ y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50%-100% de

20 acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el

compuesto del título (135 mg).

MS $[M+H]^+ = 308$

(2) Síntesis de 9-bromo-7-(5-metoxipiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

5 A una solución de 7-(5-metoxipiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (273 mg, 0.888 mmol, 1 equivalente) en DMF se añadió NBS (182 mg, 1.02 mmol, 1.15 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 3 horas, se
10 añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró a presión
15 reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (213 mg).

MS $[M+H]^+ = 388$

20 (3) Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(5-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo

A una solución de 9-bromo-7-(5-metoxipiridin-3-il)-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (45 mg, 0.117 mmol, 1 equivalente) en DME se añadieron secuencialmente el éster pinacólico del ácido 2-ciano-3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (43.2 mg, 0.175 mmol, 1.5 equivalentes), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (87 µL, 0.175 mmol, 1.5 equivalentes) y (Ataphos)₂PdCl₂ (4.13 mg, 5.83 µmol, 0.05 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 hora 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (22 mg).

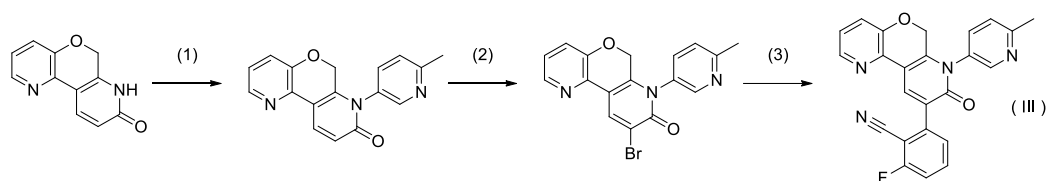
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 3.93 (s, 3H), 4.74 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 4H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

MS [M+H]⁺ = 427.

Ejemplo 3

Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(6-metilpiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo

5 [Fórmula química 67]



(1) Síntesis de 7-(6-metilpiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

A una solución de 6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 1 (1 g, 5.00 mmol, 1 equivalente) en DMF se añadieron secuencialmente piridina (3.39 mL, 30.0 mmol, 6 equivalentes), carbonato de plata (1.65 g, 5.99 mmol, 1.2 equivalentes) y yoduro de cobre (I) (571 mg, 3.00 mmol, 0.6 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos y a continuación se añadió gota a gota una solución del ácido 6-metilpiridin-3-borónico (N.º de CAS 659742-21-9) (1.64 g, 12.0 mmol, 2.4 equivalentes) en DMF a 95 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y a

continuación la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano, 10% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (600 mg).

MS $[M+H]^+ = 292$

(2) Síntesis de 9-bromo-7-(6-metilpiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

10 A una solución de 7-(6-metilpiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (600 mg, 2.06 mmol, 1 equivalente) en DMF se añadió NBS (458 mg, 2.58 mmol, 1.25 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, se
15 añadió hielo-agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró a presión
20 reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el

compuesto del título (400 mg).

MS $[M+H]^+ = 372$

(3) Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(6-metilpiridin-3-il)-
8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-
 5 il)benzonitrilo

A una solución de 9-bromo-7-(6-metilpiridin-3-il)-
 6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]
 mmol, 1 equivalente) en DME (4.5 mL) se añadieron
 secuencialmente el éster pinacólico del ácido 2-ciano-3-
 10 fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (50.1 mg,
 0.203 mmol, 1.5 equivalentes), una solución acuosa de
 carbonato de sodio 2 M (101 µL, 0.203 mmol, 1.5
 equivalentes) y (Ataphos)₂PdCl₂ (4.78 mg, 6.75 µmol, 0.05
 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de
 15 reacción se hizo reaccionar en un reactor de microondas a
 105 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de
 reacción se filtró a través de Celite™ y el filtrado se
 concentró a presión reducida. El residuo resultante se
 purificó mediante cromatografía en columna de gel de
 20 sílice (50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para
 proporcionar el compuesto del título (37 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 2.68 (s, 3H), 4.74

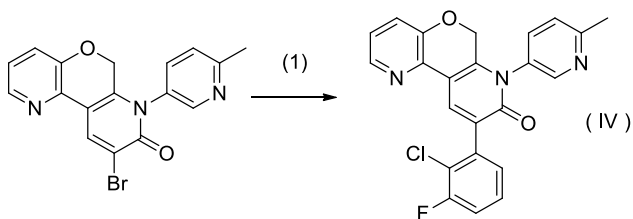
(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.57-7.69 (m, 2H), 8.25 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H).

5 MS $[M+H]^+ = 411$

Ejemplo 4

Síntesis de 9-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-(6-metilpiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

10 [Fórmula química 68]



(1) Síntesis de 9-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-(6-metilpiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

15 A una solución de 9-bromo-7-(6-metilpiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo 3-(2) (50 mg, 0.135 mmol, 1 equivalente) en DME (4.5 mL) se añadieron secuencialmente el ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 871329-52-1) (35.3 mg, 0.203 mmol, 1.5 equivalentes), una solución acuosa de

20

carbonato de sodio 2 M (101 μ L, 0.203 mmol, 1.5 equivalentes) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5.46 mg, 4.73 μ mol, 0.035 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 105 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de CeliteTM y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano). Al producto crudo resultante del compuesto del título se le añadió éter dietílico y el precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título sólido (21 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.67 (s, 3H), 4.74 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.43-8.45 (m, 1H).

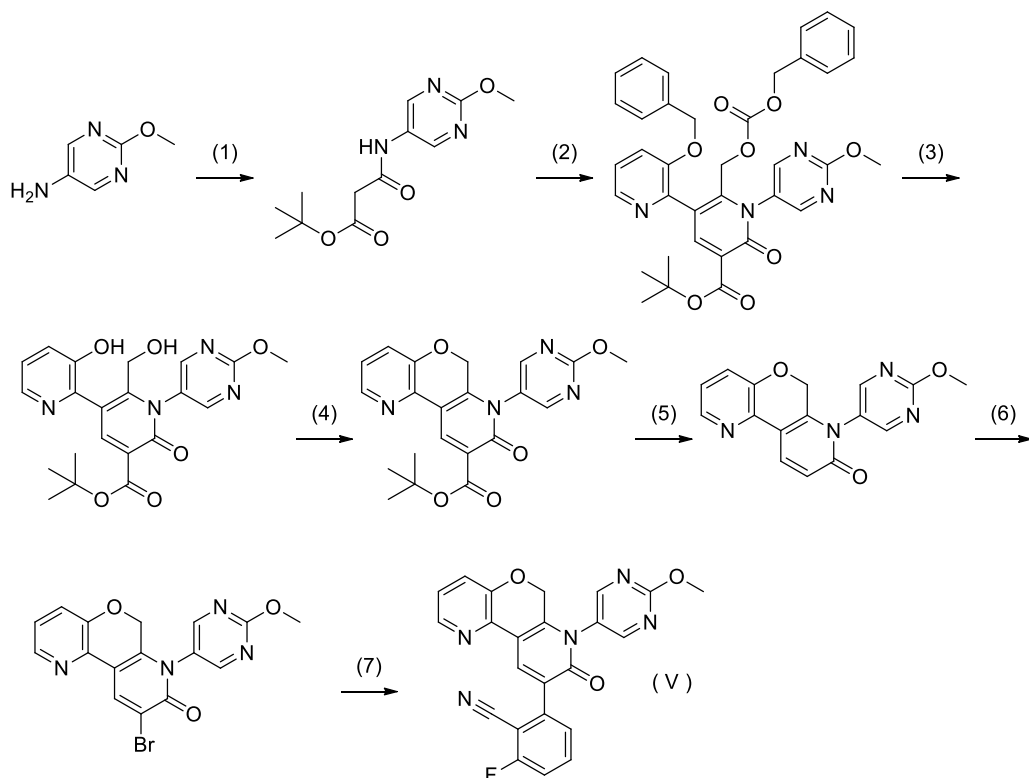
MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420$

Ejemplo 5

Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(2-metoxipirimidin-5-il))-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-

il)benzonitrilo

[Fórmula química 69]

(1) Síntesis de 3-((2-metoxipirimidin-5-il)amino)-3-5 oxopropanoato de t-butilo

Una solución del ácido 3-(*t*-butoxi)-3-oxopropiónico (N.º de CAS 40052-13-9) (1.41 g, 8.79 mmol, 1.1 equivalentes), 2-metoxipirimidin-5-amina (N.º de CAS 56621-89-7) (1.00 g, 7.99 mmol, 1.0 equivalentes), trietilamina (1.34 mL, 9.59 mmol, 1.2 equivalentes) y EDC (1.84 g, 9.59 mmol, 1.2 equivalentes) en DCM (20 mL) se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de

reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El
 5 residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (2.12 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.52 (s, 9H), 3.42
 10 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 8.76 (s, 2H), 9.52 (s a, 1H).

(2) Síntesis de 3-(benciloxi)-2'-
((((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-1'-(2-metoxipirimidin-
5-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-
carboxilato de *t*-butilo

15 Una mezcla de 3-((2-metoxipirimidin-5-il)amino)-3-oxopropanoato de *t*-butilo (333 mg, 1.25 mmol, 1.2 equivalentes), bromuro de litio (180 mg, 2.08 mmol, 2.0 equivalentes), (3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-4-metoxi-2-oxobut-3-en-1-il)carbonato de bencilo (mezcla *E/Z*)
 20 obtenido en el Ejemplo de producción 9 (450 mg, 1.04 mmol, 1.0 equivalentes), trietilamina (0.506 mL, 3.63 mmol, 3.5 equivalentes) y propionitrilo (3.00 mL) se

agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 40%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar
 5 el compuesto del título (430 mg).

MS $[M+H]^+ = 651$

(3) Síntesis de 3-hidroxi-2'-(hidroximetil)-1'-(2-metoxipirimidin-5-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo

10 Una mezcla de 3-(benciloxi)-2'-(((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-1'-(2-metoxipirimidin-5-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo (430 mg, 0.661 mmol, 1.0 equivalentes), paladio sobre carbón al 10% (contenido de
 15 agua, 53.9%) (70.3 mg, 0.03 mmol, 0.046 equivalentes), THF (2.00 mL) y metanol (5.00 mL) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el residuo se lavó con acetato de etilo. El
 20 filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 0%-20% de metanol/acetato

de etilo) para proporcionar el compuesto del título (280 mg).

MS $[M+H]^+ = 427$

(4) Síntesis de 7-(2-metoxipirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-carboxilato de t-butilo

A una mezcla de 3-hidroxi-2'-(hidroximetil)-1'-(2-metoxipirimidin-5-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de t-butilo (280 mg, 0.657 mmol, 1.0 equivalentes), trifenilfosfina (241 mg, 0.919 mmol, 1.4 equivalentes) y THF (3.00 mL) se añadió una solución de DMEAD (215 mg, 0.919 mmol, 1.4 equivalentes) en THF (1.00 mL) a 0 °C. Tras confirmarse la evolución de la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen de la solución original. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 40%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (210 mg).

MS $m/z = 410$

(5) Síntesis de 7-(2-metoxipirimidin-5-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

Se añadió TFA (3.00 mL) a 7-(2-metoxipirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-carboxilato de *t*-butilo (210 mg, 0.514 mmol, 1.0 equivalentes) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron DMSO (3.00 mL) y acetato de litio dihidratado (262 mg, 2.57 mmol, 5.0 equivalentes) al residuo resultante y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 0%-20% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (110 mg).

MS $[M+H]^+ = 309$

(6) Síntesis de 9-bromo-7-(2-metoxipirimidin-5-il)-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

Una mezcla de 7-(2-metoxipirimidin-5-il)-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (20.0 mg, 0.065 mmol, 1.0 equivalentes), NBS (17.3 mg, 0.097 mmol, 1.5

equivalentes) y DMF (2.00 mL) se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice,
 5 100% de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (11.0 mg).

MS $[M+H]^+ = 387$

(7) Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(2-metoxipirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo
 10

Una mezcla de 9-bromo-7-(2-metoxipirimidin-5-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona (11.0 mg, 0.028 mmol, 1.0 equivalentes), éster pinacólico del ácido 2-ciano-3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (10.5
 15 mg, 0.043 mmol, 1.5 equivalentes), $(Ataphos)_2PdCl_2$ (2.01 mg, 2.84 μ mol, 0.1 equivalentes), fluoruro de potasio (4.95 mg, 0.085 mmol, 3.0 equivalentes), 1,4-dioxano (0.8 mL) y agua (0.4 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 140 °C durante 10 minutos. La mezcla de
 20 reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 80%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante

se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 50%-80% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (6.0 mg).

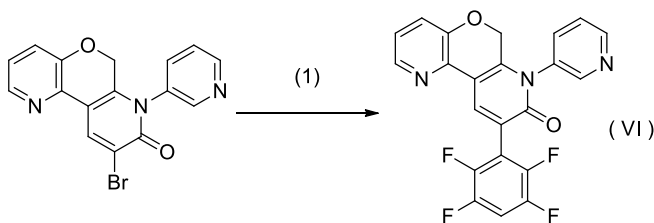
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.12 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.57 (s, 1H).

MS [M+H]⁺ = 428

10 Ejemplo 6

Síntesis de 7-(piridin-3-il)-9-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

[Fórmula química 70]



15

(1) Síntesis de 7-(piridin-3-il)-9-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 9-bromo-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el

20

Ejemplo de producción 2 (40 mg, 0.112 mmol, 1 equivalente), tributil(2,3,5,6-tetrafluorofenil)estannano obtenido en el Ejemplo de producción 6 (74.0 mg, 0.168 mmol, 1.5 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (3.98 mg, 5.62 μ mol, 0.05 equivalentes), yoduro de cobre (I) (2.14 mg, 0.011 mmol, 0.1 equivalentes) y 1,4-dioxano (1.5 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 150 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 5%-95% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se lavó disgregándolo con una solución mezclada de éter-*n*-heptano (1:5) y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (24.4 mg).

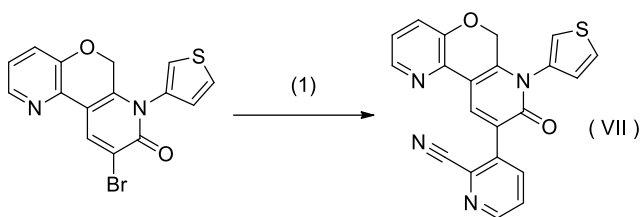
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H).

MS [M+Na]⁺ = 448

Ejemplo 7

Síntesis de 3-(8-oxo-7-(tiofen-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)picolinonitrilo

[Fórmula química 71]



5

(1) Síntesis de 3-(8-oxo-7-(tiofen-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)picolinonitrilo

Una mezcla de 9-bromo-7-(tiofen-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de

10 producción 3 (40 mg, 0.111 mmol, 1 equivalente), éster glicólico del ácido 2-cianopiridin-3-borónico (N.º de CAS 868944-75-6) (35.9 mg, 0.166 mmol, 1.5 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (3.92 mg, 5.54 μmol, 0.05 equivalentes),

15 fluoruro de potasio (19.3 mg, 0.332 mmol, 3 equivalentes), 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0.3 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel

20 de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 5%-100% de

acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 5%-95% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el
 5 compuesto del título (23.4 mg).

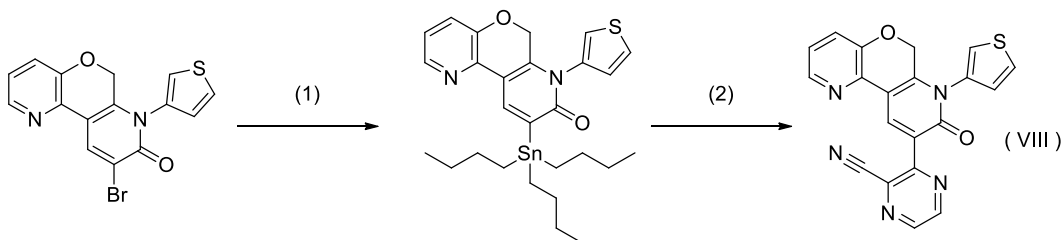
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.88 (s a, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 1H), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.67-8.72 (m, 1H).

10 MS [M+Na]⁺ = 407

Ejemplo 8

Síntesis de 3-(8-oxo-7-(tiofen-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)pirazino-2-carbonitrilo

15 [Fórmula química 72]



(1) Síntesis de 7-(tiofen-3-il)-9-(tributylestannil)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8 (7H)-ona

20 Una mezcla de 9-bromo-7-(tiofen-3-il)-6H-pirano[3,2-

$b:5,4-b'$]dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de
 producción 3 (34.8 mg, 0.096 mmol, 1 equivalente), hexa-
n-butildiestaño (0.058 mL, 0.116 mmol, 1.2 equivalentes),
 Pd(PPh₃)₄ (5.57 mg, 4.82 μmol, 0.05 equivalentes) y 1,4-
 5 dioxano (1 mL) se hizo reaccionar en un reactor de
 microondas a 140 °C durante 6 horas. Se permitió que la
 mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura
 ambiente y a continuación se purificó directamente
 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel
 10 de sílice con grupos NH, 0%-30% de acetato de etilo/*n*-
 heptano) para proporcionar el compuesto del título (38.3
 mg).

MS [M+H]⁺ = 573

(2) Síntesis de 3-(8-oxo-7-(tiofen-3-il)-7,8-
 15 dihidro-6H-pirano[3,2- $b:5,4-b'$]dipiridin-9-il)pirazino-2-
carbonitrilo

Una mezcla de 7-(tiofen-3-il)-9-(tributilestannil)-
 6H-pirano[3,2- $b:5,4-b'$]dipiridin-8(7H)-ona (38.3 mg,
 0.067 mmol, 1 equivalente), 3-bromopirazin-2-carbonitrilo
 20 (N.º de CAS 1250022-24-2) (18.5 mg, 0.101 mmol, 1.5
 equivalentes), yoduro de cobre (I) (1.28 mg, 6.70 μmol,
 0.1 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (3.87 mg, 3.35 μmol, 0.05

equivalentes) y 1,4-dioxano (1 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 150 °C durante 2.5 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se purificó
 5 directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 5%-95% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se lavó disgregándolo con una solución mezclada de etanol-*n*-heptano (1:1) y el precipitado se
 10 recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (14.2 mg).

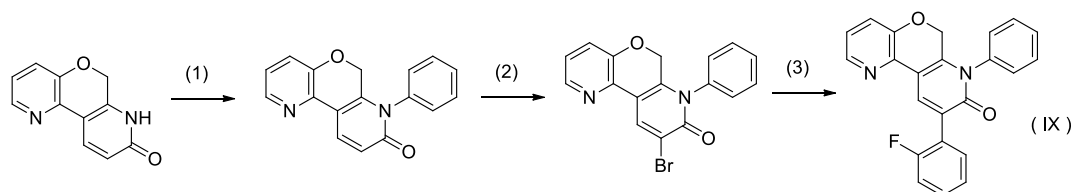
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.91 (s a, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.53-
 15 7.59 (m, 1H), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.82-8.86 (m, 1H).

MS [M+Na]⁺ = 408

Ejemplo 9

Síntesis de 9-(2-fluorofenil)-7-fenil-6H-pirano[3,2-
 20 *b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

[Fórmula química 73]



(1) Síntesis de 7-fenil-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-
 5 8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 1 (5 g,
 25.0 mmol, 1 equivalente), ácido fenilborónico (N.º de CAS
 98-80-6) (6.09 g, 50.0 mmol, 2 equivalentes), carbonato
 de plata (8.26 g, 30.0 mmol, 1.2 equivalentes), yoduro de
 cobre (I) (2.85 g, 15.0 mmol, 0.6 equivalentes), piridina
 10 (12.1 mL, 150 mmol, 6 equivalentes) y DMF (150 mL) se
 agitó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción
 se concentró a presión reducida y se añadieron una
 solución acuosa de amoníaco al 28% y cloroformo al
 residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente
 15 durante 30 minutos y a continuación se filtró. El
 filtrado se extrajo con cloroformo. Se añadió gel de
 sílice a la fase orgánica y la mezcla se concentró a
 presión reducida. El residuo se purificó mediante
 cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice
 20 con grupos NH, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano)

para proporcionar el compuesto del título (3.27 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.70 (s, 2H), 6.74-6.79 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 3H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.29-5 8.34 (m, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277$

(2) Síntesis de 9-bromo-7-fenil-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 7-fenil-6H-pirano[3,2-b:5,4-10 b']dipiridin-8(7H)-ona (3.27 g, 11.8 mmol, 1 equivalente), NBS (2.32 g, 13.0 mmol, 1.1 equivalentes) y DMF (35 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hielo-agua a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y a continuación se 15 recolectó el precipitado por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (3.00 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.67 (s, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.51-20 7.61 (m, 3H), 8.22-8.26 (m, 1H), 8.75 (s, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355$

(3) Síntesis de 9-(2-fluorofenil)-7-fenil-6H-

pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

Una mezcla de 9-bromo-7-fenil-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (40 mg, 0.113 mmol, 1 equivalente), ácido 2-fluorofenilborónico (N.º de CAS 1993-03-9) (23.6 mg, 0.169 mmol, 1.5 equivalentes), fosfato de tripotasio N-hidratado (64.8 mg), Pd(PPh₃)₄ (6.51 mg, 5.63 µmol, 0.05 equivalentes), 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0.3 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 130 °C durante 70 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 10%-70% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (31.5 mg).

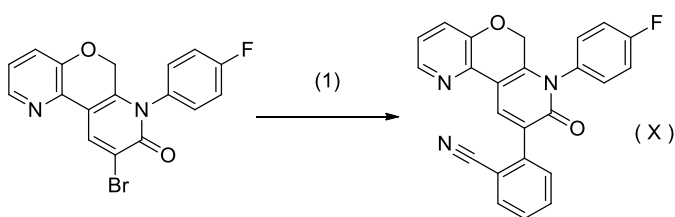
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.77 (s, 2H), 7.06-7.20 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.49-7.64 (m, 4H), 8.24 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 371

Ejemplo 10

Síntesis de 2-(7-(4-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo

[Fórmula química 74]



(1) Síntesis de 2-(7-(4-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo

5 Una mezcla de 9-bromo-7-(4-fluorofenil)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 4 (50 mg, 0.134 mmol, 1 equivalente), 2-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)benzonitrilo (N.º de CAS 172732-52-4) (37.6 mg, 0.201 mmol, 1.5

10 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (4.74 mg, 6.70 µmol, 0.05 equivalentes), trietilamina (0.075 mL, 0.536 mmol, 4 equivalentes), 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0.3 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 130 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente

15 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 5%-60% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (19.9 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.80 (s, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.30-

20

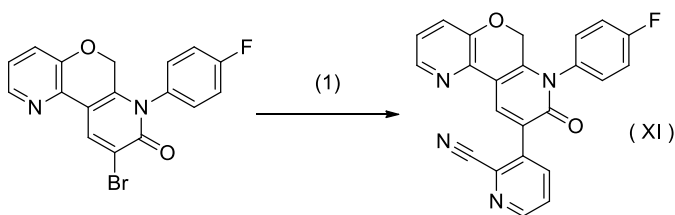
7.36 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

MS $[M+Na]^+ = 418$

5 Ejemplo 11

Síntesis de 3-(7-(4-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)picolinonitrilo

[Fórmula química 75]



10 (1) Síntesis de 3-(7-(4-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)picolinonitrilo

Una mezcla de 9-bromo-7-(4-fluorofenil)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el
 15 Ejemplo de producción 4 (800 mg, 2.14 mmol, 1 equivalente), éster neopentilglicólico del ácido 2-cianopiridin-3-borónico (N.º de CAS 868944-75-6) (648 mg, 3.00 mmol, 1.4 equivalentes), $(Ataphos)_2PdCl_2$ (76 mg, 0.107 mmol, 0.05 equivalentes), fluoruro de potasio (374
 20 mg, 6.43 mmol, 3 equivalentes), 1,4-dioxano (16 mL) y

agua (4 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 120 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 5%-90% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se aplicó a un lecho de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH) y se eluyó con acetato de etilo. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM. La solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó disgregándolo con una solución mezclada de IPA y *n*-heptano (1:1), y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano y se suspendió en IPA, y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con IPA para proporcionar el compuesto del título (493 mg).

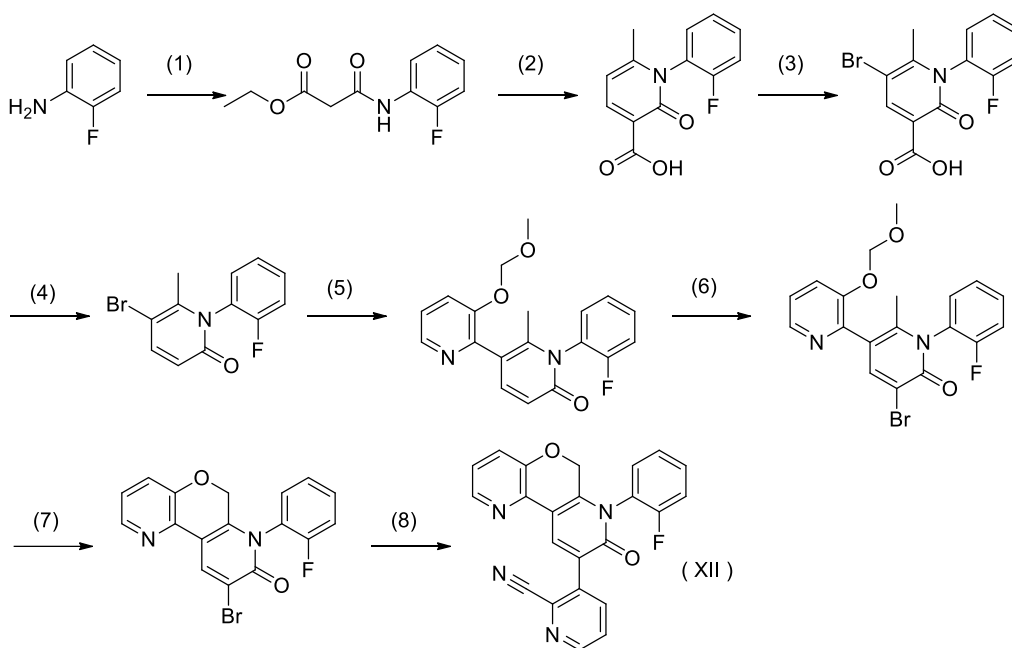
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.81 (s, 2H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.52-7.58 (m, 1H), 8.03-8.08 (m, 1H), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.67-8.71 (m, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397$

Ejemplo 12

Síntesis de 3-(7-(2-fluorofenil)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)picolinonitrilo

[Fórmula química 76]



5 (1) Síntesis de 3-((2-fluorofenil)amino)-3-oxopropanoato de etilo

A una solución de 2-fluoroanilina (N.º de CAS 348-54-9) (5 g, 45.0 mmol, 1 equivalente) y trietilamina (6.90 mL, 49.5 mmol, 1.1 equivalentes) en THF (100 mL) se
 10 añadió cloruro de etilmalonilo (N.º de CAS 36239-09-5) (6.05 mL, 47.2 mmol, 1.05 equivalentes) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se

concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 5%-45% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (8.64 g).

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.51 (s, 2H), 4.28 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.02-7.18 (m, 3H), 8.24-8.36 (m, 1H), 9.50 (s a, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226$

(2) Síntesis del ácido 1-(2-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico
10

Una solución de 3-((2-fluorofenil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (8.64 g, 38.4 mmol, 1 equivalente), acetal dimetílico del acetilacetaldehído (N.º de CAS 5436-21-5) (6.08 mL, 46.0 mmol, 1.2
15 equivalentes) y etóxido de sodio (solución al 20% en etanol, 48.9 mL, 127 mmol, 3.3 equivalentes) en etanol (105 mL) se agitó a 80 °C durante 15 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se concentró a
20 presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 5 M al residuo y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se lavó

disgregándolo con una solución mezclada de acetato de etilo y *n*-heptano, y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (8.02 g).

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.18 (s, 3H), 6.54-6.59 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 13.74 (s, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248$

(3) Síntesis del ácido 5-bromo-1-(2-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Una solución del ácido 1-(2-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (8.02 g, 32.4 mmol, 1 equivalente) y NBS (6.35 g, 35.7 mmol, 1.1 equivalentes) en DMF (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hielo-agua a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (9.32 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.33 (s, 3H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 8.71

(s, 1H), 13.53 (s, 1H).

MS $[M+H]^+ = 328$

(4) Síntesis de 5-bromo-1-(2-fluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona

5 Una mezcla del ácido 5-bromo-1-(2-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (5 g, 15.3 mmol, 1 equivalente), hidróxido de litio (808 mg, 33.7 mmol, 2.2 equivalentes), diglyme (100 mL) y agua (10 mL) se agitó a 150 °C durante 10 horas. Durante la reacción,
 10 el agua se separó por destilación de la reacción utilizando un aparato de Dean-Stark. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se lavó disgregándolo con agua y se
 15 recolectó el precipitado por filtración. El sólido resultante se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (2.70 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.15 (s, 3H), 6.44-6.51 (m, 1H), 7.19-7.35 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H).

20 MS $[M+H]^+ = 282$

(5) Síntesis de 1'-(2-fluorofenil)-3-(metoximetoxi)-2'-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-1-(2-fluorofenil)-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1 g, 3.55 mmol, 1 equivalente), 3-(metoximetoxi)-2-(tributylestannil)piridina obtenida en el Ejemplo de producción 7 (1.55 mL, 3.90 mmol, 1.1 5 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (205 mg, 0.177 mmol, 0.05 equivalentes) y 1,4-dioxano (20 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 150 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 10 con grupos NH sobre gel de sílice, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano, 5% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (523 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.89 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.59-6.66 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 15 4H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 341

(6) Síntesis de 5'-bromo-1'-(2-fluorofenil)-3-(metoximetoxi)-2'-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'*H*)-ona

20 Una mezcla de 1'-(2-fluorofenil)-3-(metoximetoxi)-2'-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'*H*)-ona (523 mg, 1.54 mmol, 1 equivalente), NBS (301 mg, 1.69 mmol, 1.1 equivalentes)

y acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se
 5 extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 10%-90% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (586 mg).

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 1.87 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419$

15 (7) Síntesis de 9-bromo-7-(2-fluorofenil)-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

Una solución de 5'-bromo-1'-(2-fluorofenil)-3-(metoximetoxi)-2'-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'*H*)-ona (586 mg, 1.40 mmol, 1 equivalente), NBS (269 mg, 1.51 mmol, 20 1.08 equivalentes) y AIBN (11.5 mg, 0.07 mmol, 0.05 equivalentes) en tetracloruro de carbono (12 mL) se calentó hasta reflujo durante 2 horas. Se permitió que la

mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (13.4 mL). Se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% a la solución (1.58 mL, 14.0 mmol, 10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 10%-70% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (222 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.69-4.79 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.51-7.59 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H).

MS [M+H]⁺ = 373

(8) Síntesis de 3-(7-(2-fluorofenil)-8-oxo-7,8-

dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)picolinonitrilo

Una mezcla de 9-bromo-7-(2-fluorofenil)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (70 mg, 0.188 mmol, 1 equivalente), éster neopentilglicólico del ácido 2-cianopiridin-3-borónico (N.º de CAS 868944-75-6) (60.8 mg, 0.281 mmol, 1.5 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (6.64 mg, 9.38 µmol, 0.05 equivalentes), trietilamina (0.078 mL, 0.563 mmol, 3 equivalentes), 1,4-dioxano (1.5 mL) y agua (0.3 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 140 °C durante 5 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 10%-80% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se lavó disgregándolo con una solución mezclada de MTBE, acetato de etilo y *n*-heptano (1:1:5) y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (23.9 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.81-4.91 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 3H),

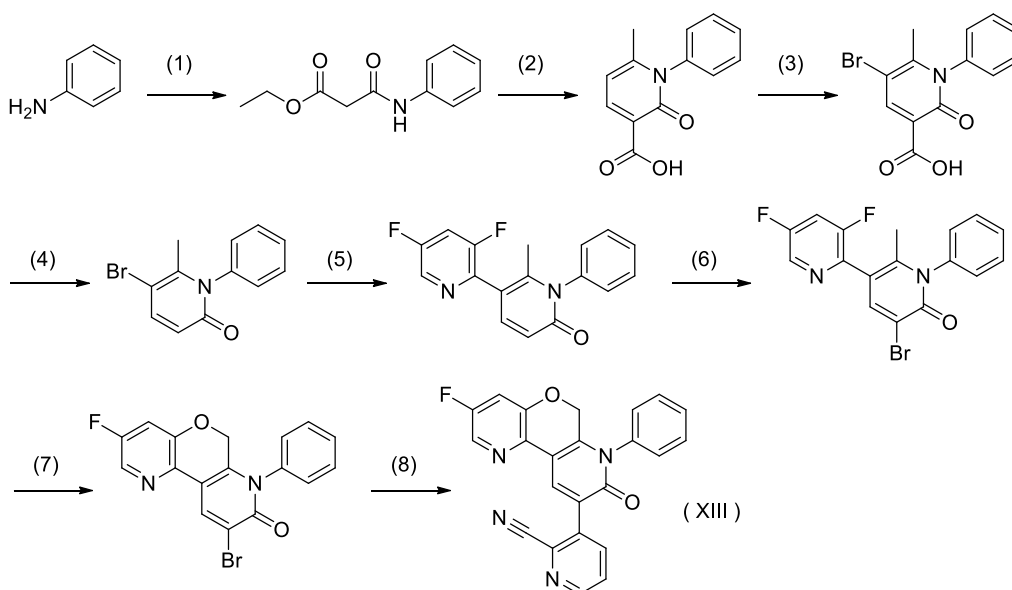
7.51–7.60 (m, 2H), 8.09 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.7, 1.8$ Hz, 1H).

MS $[M+Na]^+ = 419$

5 Ejemplo 13

Síntesis de 3-(3-fluoro-8-oxo-7-fenil-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)picolinonitrilo

[Fórmula química 77]



10 (1) Síntesis de 3-oxo-3-(fenilamino)propanoato de etilo

A una solución de anilina (N.º de CAS 62-53-3) (2 mL, 21.9 mmol, 1 equivalente) y trietilamina (3.37 mL, 24.1 mmol, 1.1 equivalentes) en THF (40 mL) se añadió cloruro de etilmalonilo (N.º de CAS 36239-09-5) (3.09 mL, 24.1

mmol, 1.1 equivalentes) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 5%-45% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (4.49 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.48 (s, 2H), 4.27 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H), 9.23 (s, 1H).

(2) Síntesis del ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Una solución de 3-oxo-3-(fenilamino)propanoato de etilo (10.3 g, 49.8 mmol, 1 equivalente), acetal dimetílico del acetilacetaldehído (N.º de CAS 5436-21-5) (7.90 mL, 59.8 mmol, 1.2 equivalentes) y etóxido de sodio (solución al 20% en etanol, 63.5 mL, 164 mmol, 3.3 equivalentes) en etanol (137 mL) se agitó a 80 °C durante 15 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se

concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 5 M al residuo y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se lavó disgregándolo con una solución mezclada de acetato de etilo-*n*-heptano y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (10.3 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.12-2.17 (m, 3H), 6.51-6.58 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.53-7.67 (m, 3H), 8.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230$

(3) Síntesis del ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Una solución del ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (10.3 g, 44.8 mmol, 1 equivalente) y NBS (8.78 g, 49.3 mmol, 1.1 equivalentes) en DMF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hielo-agua a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (12.8

g) .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.29 (s, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.56-7.67 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 13.75 (s, 1H) .

5 MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308$

(4) Síntesis de 5-bromo-6-metil-1-fenilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla del ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (12.8 g, 41.5 mmol, 1
10 equivalente) e hidróxido de litio (2.19 g, 91.4 mmol, 2.2 equivalentes) se agitó en una solución mezclada de diglyme (271 mL) y agua (26.9 mL) a 150 °C durante 48 horas. Durante la reacción, el agua se separó por destilación de la reacción utilizando un aparato de Dean-
15 Stark. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se lavó disgregándolo con agua y se recolectó el precipitado por filtración. El sólido resultante se lavó con agua para
20 proporcionar el compuesto del título (5.86 g) .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.10 (s, 3H), 6.43-6.52 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.43-7.58 (m, 4H) .

MS $[M+H]^+ = 266$

(5) Síntesis de 3,5-difluoro-2'-metil-1'-fenil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-6-metil-1-fenilpiridin-2(1H)-
 5 ona (400 mg, 1.51 mmol, 1 equivalente), 3,5-difluoro-2-
 tributilestannilpiridina (N.º de CAS 765917-25-7) (673 mg,
 1.67 mmol, 1.1 equivalentes), $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 0.076
 mmol, 0.05 equivalentes) y 1,4-dioxano (12 mL) se hizo
 reaccionar en un reactor de microondas a 150 °C durante 7
 10 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente
 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel
 de sílice con grupos NH, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-
 heptano) para proporcionar el compuesto del título (191
 mg).

15 MS $[M+H]^+ = 299$

(6) Síntesis de 5'-bromo-3,5-difluoro-2'-metil-1'-fenil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona

Una solución de 3,5-difluoro-2'-metil-1'-fenil-
 [2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona (191 mg, 0.64 mmol, 1
 20 equivalente) y NBS (171 mg, 0.96 mmol, 1.5 equivalentes)
 en acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente
 durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 5%-65% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del
 5 título (155 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.84-1.88 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.43-8.47 (m, 1H).

MS [M+H]⁺ = 377

10 (7) Síntesis de 9-bromo-3-fluoro-7-fenil-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

Una solución de 5'-bromo-3,5-difluoro-2'-metil-1'-fenil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'*H*)-ona (162 mg, 0.429 mmol, 1 equivalente), NBS (84 mg, 0.472 mmol, 1.1 equivalentes) y
 15 AIBN (3.53 mg, 0.021 mmol, 0.05 equivalentes) en tetracloruro de carbono (4 mL) se calentó hasta reflujo durante 2 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se filtró. El residuo se lavó con
 20 tetracloruro de carbono y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron carbonato de sodio (268 mg, 2.53 mmol, 5.89 equivalentes), DMF (4.3 mL) y agua

(2.5 mL) al residuo. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua. La mezcla se agitó a 5 temperatura ambiente durante 2 horas y se recolectó el precipitado por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (82 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.70 (s, 2H), 6.89-10 6.95 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

MS [M+H]⁺ = 375

(8) Síntesis de 3-(3-fluoro-8-oxo-7-fenil-7,8-
dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-
15 il)picolinonitrilo

Una mezcla de 9-bromo-3-fluoro-7-fenil-6H-
pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona (82 mg, 0.22
mmol, 1 equivalente), éster glicólico del ácido 2-
cianopiridin-3-borónico (N.º de CAS 868944-75-6) (71.2 mg,
20 0.33 mmol, 1.5 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (7.78 mg,
11.0 μmol, 0.05 equivalentes), fluoruro de potasio
(solución acuosa 2.21 M, 0.299 mL, 0.659 mmol, 3

equivalentes), 1,4-dioxano (2.4 mL) y agua (0.3 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 5%-80% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se lavó disgregándolo con una solución mezclada de etanol-*n*-heptano (1:5) y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (55.6 mg).

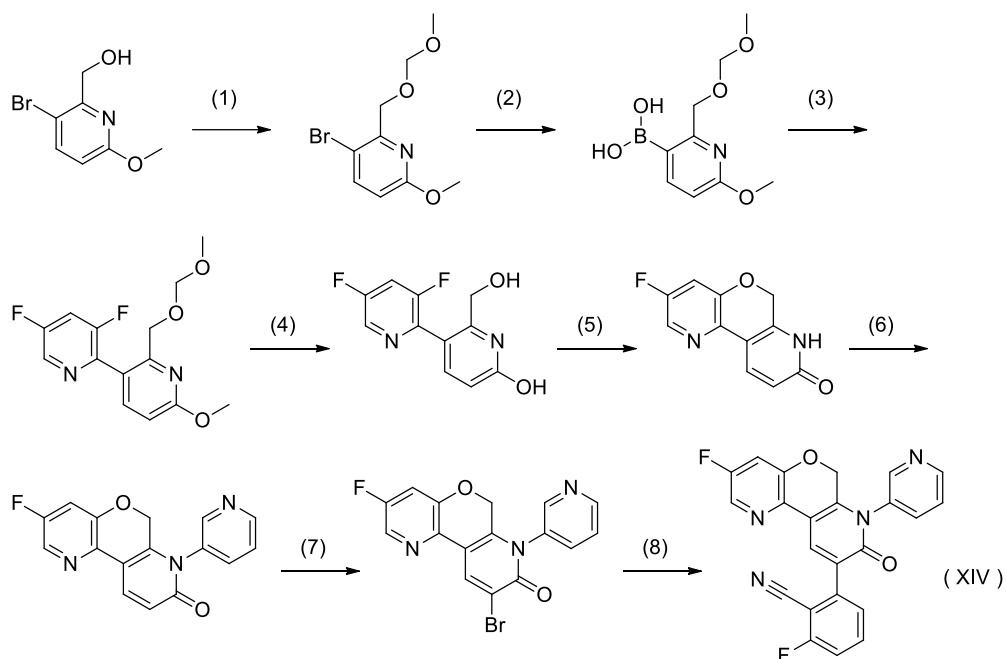
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.82 (s, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.51-7.64 (m, 4H), 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H).

MS [M+Na]⁺ = 419

Ejemplo 14

Síntesis de 2-fluoro-6-(3-fluoro-8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo

[Fórmula química 78]



(1) Síntesis de 3-bromo-6-metoxi-2-

((metoximetoxi)metil)piridina

Una mezcla de (3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)metanol
 5 (N.º de CAS 623942-84-7) (2.15 g, 9.86 mmol, 1
 equivalente), éter clorometil metílico (2.25 mL, 29.6
 mmol, 3 equivalentes) y *N,N*-diisopropiletilamina (8.61
 mL, 49.3 mmol, 5 equivalentes) se agitó en DCM (45 mL) a
 temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de
 10 reacción se concentró a presión reducida. El residuo se
 purificó mediante cromatografía en columna de gel de
 sílice (gel de sílice con grupos NH, 0%-5% de acetato de
 etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del
 título (2.22 g).

MS $[M+H]^+ = 262$

(2) Síntesis del ácido (6-metoxi-2-
((metoximetoxi)metil)piridin-3-il)borónico

Una solución de 3-bromo-6-metoxi-2-
5 ((metoximetoxi)metil)piridina (1.09 g, 4.16 mmol, 1
equivalente) en THF (20 mL) se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se
añadió *n*-butyllitio (solución 2.69 M en *n*-hexano, 1.70
mL, 4.58 mmol, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción
se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a
10 continuación se añadió borato de trimetilo (0.696 mL,
6.24 mmol, 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se
agitó durante 12 horas a la vez que se calentaba hasta
temperatura ambiente y a continuación se concentró a
presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada
15 de cloruro de amonio al residuo y la mezcla se extrajo
con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida
y el residuo se purificó mediante cromatografía en
columna de gel de sílice (gel de sílice, 10%-100% de
acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el
20 compuesto del título (570 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 3.42 (s, 3H), 3.95
(s, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 6.71

(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

MS $[M+H]^+ = 228$

(3) Síntesis de 3,5-difluoro-6'-metoxi-2'-((metoximetoxi)metil)-2,3'-bipiridina

5 Una mezcla del ácido (6-metoxi-2-((metoximetoxi)metil)piridin-3-il)borónico (570 mg, 2.51 mmol, 1 equivalente), 2-bromo-3,5-difluoropiridina (N.º de CAS 660425-16-1) (560 mg, 2.89 mmol, 1.15 equivalentes), fluoruro de potasio (438 mg, 7.53 mmol, 3 equivalentes),
 10 (Ataphos)₂PdCl₂ (89 mg, 0.126 mmol, 0.05 equivalentes), 1,4-dioxano (12 mL) y agua (3 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 130 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se purificó directamente mediante
 15 cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice sobre gel de sílice con grupos NH, 5%-35% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (648 mg).

MS $[M+H]^+ = 297$

20 (4) Síntesis de 3,5-difluoro-2'-(hidroximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-ol

Una mezcla de 3,5-difluoro-6'-metoxi-2'-

((metoximetoxi)metil)-2,3'-bipiridina (648 mg, 2.19 mmol, 1 equivalente) y una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% (1.98 mL, 17.5 mmol, 8 equivalentes) se agitó en THF (15 mL) a 55 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y DCM al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se recolectó el precipitado resultante por filtración. El sólido resultante se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (349 mg).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 4.33 (s, 2H), 6.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.04 (ddd, $J = 10.1, 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239$

(5) Síntesis de 3-fluoro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 3,5-difluoro-2'-(hidroximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-ol (329 mg, 1.38 mmol, 1 equivalente) y carbonato de potasio (573 mg, 4.14 mmol, 3 equivalentes)

se agitó en DMF (7 mL) a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 30 minutos y a continuación se recolectó el precipitado resultante por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (251 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 5.20 (s, 2H), 6.46
10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 219

(6) Síntesis de 3-fluoro-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

15 Una mezcla de 3-fluoro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona (250 mg, 1.15 mmol, 1 equivalente), carbonato de plata (474 mg, 1.72 mmol, 1.5 equivalentes), yoduro de cobre (I) (131 mg, 0.687 mmol, 0.6 equivalentes) y piridina (0.927 mL, 11.5 mmol, 10
20 equivalentes) se agitó en un disolvente mixto de DMF (7 mL) y DMSO (9 mL) a 80 °C durante 20 minutos. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución mezclada

del éster 1,3-propanodiólico cíclico del ácido piridin-3-borónico (N.º de CAS 131534-65-1) (373 mg, 2.29 mmol, 2 equivalentes) en DMF (4 mL) y DMSO (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 horas, a continuación se aplicó a un lecho de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH y gel de sílice) y se eluyó con acetato de etilo. La solución resultante se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano, 10% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (43.5 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.64-4.73 (m, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 6.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 296

(7) Síntesis de 9-bromo-3-fluoro-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-fluoro-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (43.5 mg, 0.147 mmol, 1 equivalente) y NBS (31.5 mg, 0.177 mmol, 1.2 equivalentes) se agitó en acetonitrilo (3 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 10%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (33 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.60-4.70 (m, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.81 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H).

MS [M+Na]⁺ = 396

(8) Síntesis de 2-fluoro-6-(3-fluoro-8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo

Una mezcla de 9-bromo-3-fluoro-7-(piridin-3-il)-6H-

pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona (16.5 mg, 0.044 mmol, 1 equivalente), éster pinacólico del ácido 2-ciano-3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (14.2 mg, 0.057 mmol, 1.3 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (1.56 mg, 2.21 μmol, 0.05 equivalentes), trietilamina (0.025 mL, 0.176 mmol, 4 equivalentes), 1,4-dioxano (0.5 mL) y agua (0.15 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 130 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 5%-90% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (11.0 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.71-4.80 (m, 1H), 4.86-4.95 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H).

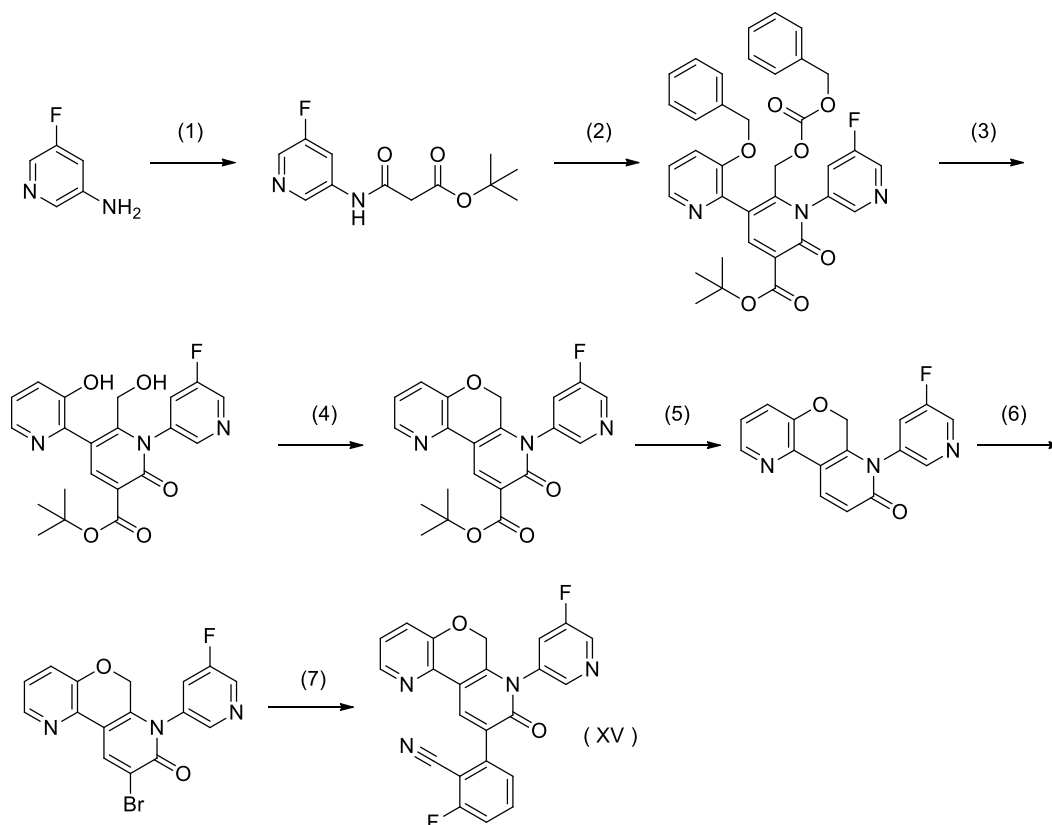
MS [M+H]⁺ = 415

Ejemplo 15

Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(5-fluoropiridin-3-il)-8-

oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo

[Fórmula química 79]



5 (1) Síntesis de 3-((5-fluoropiridin-3-il)amino)-3-oxopropanoato de *t*-butilo

Se disolvieron ácido 3-(*t*-butoxi)-3-oxopropiónico (N.º de CAS 40052-13-9) (2.75 mL, 17.8 mmol, 2 equivalentes) y 3-amino-5-fluoropiridina (N.º de CAS 210169-05-4) (1.00 g, 8.92 mmol, 1 equivalente) en DMF 10 (15 mL) y se añadieron trietilamina (6.22 mL, 44.6 mmol, 5 equivalentes) y EDC (5.13 g, 26.8 mmol, 3

equivalentes), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla reacción y se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 60%-90% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (2.1 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.52 (s, 9H), 3.42 (s, 2H), 8.16 (dt, *J* = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.31-8.49 (m, 1H), 9.83 (s a, 1H).

(2) Síntesis de 3-(benciloxi)-2'-((((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-5'''-fluoro-6'-oxo-6'*H*-[2,3':1',3'''-terpiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo

Se disolvieron 3-((5-fluoropiridin-3-il)amino)-3-oxopropanoato de *t*-butilo (1.13 g, 4.44 mmol, 1 equivalente) y 3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-4-metoxi-2-oxobut-3-en-1-il)carbonato de bencilo (mezcla *E/Z*)

obtenido en el Ejemplo de producción 9 (2.02 g, 4.67 mmol, 1.05 equivalentes) en propionitrilo (30 mL) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadieron bromuro de litio (772 mg, 8.89 mmol, 2 equivalentes) y trietilamina (2.17 mL, 5 15.6 mmol, 3.5 equivalentes) a la solución y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla reacción y se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con 10 sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 60%-80% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del 15 título (2.02 g).

MS $[M+H]^+ = 638$

(3) Síntesis de 5''-fluoro-3-hidroxi-2'-(hidroximetil)-6'-oxo-6'*H*-[2,3':1',3''-terpiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo

20 Se disolvió 3-(benciloxi)-2'-((((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-5''-fluoro-6'-oxo-6'*H*-[2,3':1',3''-terpiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo (2.02

g, 3.17 mmol, 1 equivalente) en etanol (45.4 mL) y se añadieron ácido metanosulfónico (0.411 mL, 6.34 mmol, 2 equivalentes) y paladio sobre carbón al 10% (contenido de agua, 50.98%) (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y a continuación se añadió trietilamina (1.33 mL, 9.50 mmol, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el residuo se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 0%-20% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1.23 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.54 (s, 9H), 3.81-3.95 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11-8.28 (m, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 414

(4) Síntesis de 7-(5-fluoropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-carboxilato de

t-butilo

Se disolvió 5''-fluoro-3-hidroxi-2'-(hidroximetil)-6'-oxo-6'H-[2,3':1',3''-terpiridin]-5'-carboxilato de t-butilo (1.20 g, 2.90 mmol, 1 equivalente) en THF (50 mL) y se añadió una solución de trifenilfosfina (837 mg, 3.19 mmol, 1.1 equivalentes) y DMEAD (748 mg, 3.19 mmol, 1.1 equivalentes) en THF (3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla reacción y se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano, 15% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (645 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.60 (s, 9H), 4.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.49 (dt, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J

= 2.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

MS m/z = 397

(5) Síntesis de 7-(5-fluoropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

5 Se disolvió 7-(5-fluoropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-carboxilato de *t*-butilo (645 mg, 1.63 mmol, 1 equivalente) en TFA (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El

10 residuo se disolvió en DMSO (10 mL), se añadió acetato de litio dihidratado (1.66 g, 16.3 mmol, 10 equivalentes) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla reacción y

15 se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó disgregándolo con

20 una solución mezclada de 10% de acetato de etilo/*n*-heptano y el sólido se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano para proporcionar

el compuesto del título (308 mg).

MS $[M+H]^+ = 296$

(6) Síntesis de 9-bromo-7-(5-fluoropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

5 Se disolvió 7-(5-fluoropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona (305 mg, 1.03 mmol, 1 equivalente) en DMF (15 mL) y se añadió NBS (202 mg, 1.14 mmol, 1.1 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 14 horas. Se añadió NBS adicional (202 mg, 1.14 mmol, 1.1
10 equivalentes) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante otra hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla reacción y se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con
15 sulfato de magnesio anhidro, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-70% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (132 mg).

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.05-7.22 (m, 2H), 7.49 (dt, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz,

1H), 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H),
8.78 (s, 1H).

MS $[M+H]^+ = 374$

(7) Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(5-fluoropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo

Una mezcla de 9-bromo-7-(5-fluoropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona (4.9 mg, 0.013 mmol, 1 equivalente), éster pinacólico del ácido 2-ciano-
10 3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (4.85 mg, 0.020 mmol, 1.5 equivalentes), $(\text{Ataphos})_2\text{PdCl}_2$ (0.46 mg, 0.655 μmol , 0.05 equivalentes), fluoruro de potasio (2.28 mg, 0.039 mmol, 3 equivalentes), agua (0.2 mL) y 1,4-dioxano (0.5 mL) se hizo reaccionar en un reactor de
15 microondas a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 80%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (2.3 mg).

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H),

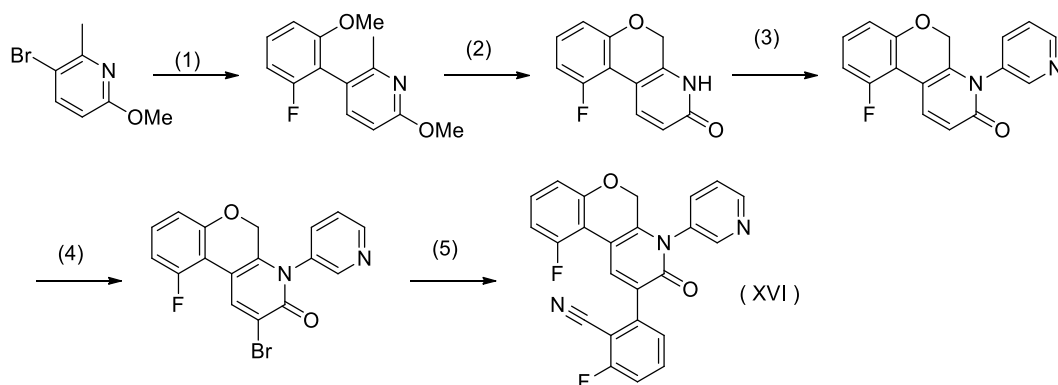
7.57 (dt, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

MS $[M+H]^+ = 415$

5 Ejemplo 16

Síntesis de 2-fluoro-6-(10-fluoro-3-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-cromeno[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo

[Fórmula química 80]



10

(1) Síntesis de 3-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-2-metilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-6-metoxi-2-picolina (N.º de CAS 126717-59-7) (1 g, 4.95 mmol, 1 equivalente), ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (N.º de CAS 78495-63-3) (925 mg, 5.44 mmol, 1.1 equivalentes), $(Ataphos)_2PdCl_2$ (175 mg, 0.247 mmol, 0.05 equivalentes), carbonato de sodio (787 mg, 7.42 mmol, 1.5 equivalentes), DME (15 mL) y agua (5

mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 1.5 horas. Se llevaron a cabo un total de cuatro reacciones similares y a continuación se trataron conjuntamente.

5 Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y a continuación se concentró a
10 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 0%-20% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (3.41 g).

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 2.26 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.59-6.69 (m, 1H), 6.74-6.83 (m, 2H), 7.30 (td, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

(2) Síntesis de 10-fluoro-4,5-dihidro-3H-
20 cromeno[3,4-*b*]piridin-3-ona

Una mezcla de 3-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-2-metilpiridina (1.4 g, 5.66 mmol, 1 equivalente), NBS

(1.11 g, 6.23 mmol, 1.1 equivalentes), AIBN (46 mg, 0.283 mmol, 0.05 equivalentes) y tetracloruro de carbono (60 mL) se calentó hasta reflujo durante 40 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 0%-9.09% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se disolvió en una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% (40 mL). La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba hasta reflujo durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% a la solución (10 mL). La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba hasta reflujo durante 8 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% a la solución (10 mL). La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba hasta reflujo durante toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo hasta que el pH de la solución llegó a

un pH $\geq$ 7. El precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó secuencialmente con agua, *n*-heptano y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (776 mg).

5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 4.96 (s, 2H), 6.37 (s a, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86-6.98 (m, 1H), 7.07-7.22 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 11.84-12.18 (m, 1H).

(3) Síntesis de 10-fluoro-4-(piridin-3-il)-4,5-
10 dihidro-3*H*-cromeno[3,4-*b*]piridin-3-ona

Una mezcla de 10-fluoro-4,5-dihidro-3*H*-cromeno[3,4-*b*]piridin-3-ona (300 mg, 1.38 mmol, 1 equivalente), carbonato de plata (571 mg, 2.07 mmol, 1.5 equivalentes), yoduro de cobre (I) (158 mg, 0.829 mmol, 0.6
15 equivalentes), piridina (1.12 mL, 13.8 mmol, 10 equivalentes) y DMF (15 mL) se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Se añadió ácido piridin-3-borónico (N.º de CAS 1692-25-7) (85 mg, 0.691 mmol, 0.5 equivalentes) a la
mezcla de reacción cinco veces, cada 30 minutos (0.5 x 5
20 = 2.5 equivalentes en total). Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente, a continuación se aplicó a un lecho de Celite™ (gel de

sílice con grupos NH sobre Celite™) y se eluyó con acetato de etilo. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice,
 5 20%-75% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (15.7 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.45-4.54 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 11.4, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H),
 10 7.55 (ddd, J = 8.1, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H).

(4) Síntesis de 2-bromo-10-fluoro-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-cromeno[3,4-*b*]piridin-3-ona

15 Una mezcla de 10-fluoro-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-cromeno[3,4-*b*]piridin-3-ona (15.7 mg, 0.053 mmol, 1 equivalente), NBS (10.5 mg, 0.059 mmol, 1.1 equivalentes) y DMF (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se añadió NBS (5 mg, 0.028
 20 mmol, 0.527 equivalentes) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 60% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (6.5 mg).

MS $[M+H]^+ = 373$

10 (5) Síntesis de 2-fluoro-6-(10-fluoro-3-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-cromeno[3,4-*b*]piridin-2-il)benzonitrilo

Una mezcla de 2-bromo-10-fluoro-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-cromeno[3,4-*b*]piridin-3-ona (50 mg, 0.134 mmol, 1 equivalente), éster pinacólico del ácido 2-ciano-3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (49.7 mg, 0.201 mmol, 1.5 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (4.74 mg, 6.70 μmol, 0.05 equivalentes), fluoruro de potasio (23.4 mg, 0.402 mmol, 3 equivalentes), 1,4-dioxano (0.8 mL) y agua (0.2 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 130 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 10%-67% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (39.8 mg).

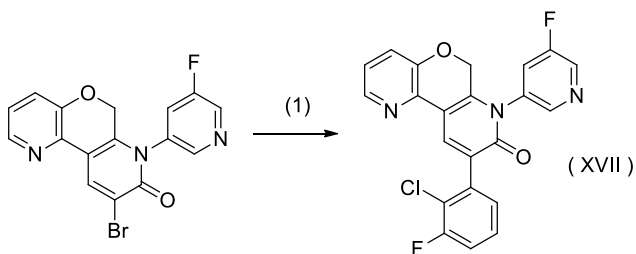
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.54-4.61 (m, 1H),
 5 4.65-4.72 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83-6.91
 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H),
 7.57 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 8.2, 5.8$
 Hz, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.58 (d, $J =$
 2.5 Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H).

10 MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414$

Ejemplo 17

Síntesis de 9-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

15 [Fórmula química 81]



(1) Síntesis de 9-(2-cloro-3-fluorofenil)-7-(5-fluoropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

20 Una mezcla de 9-bromo-7-(5-fluoropiridin-3-il)-6H-

pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona obtenida en el
 Ejemplo 15-(6) (7.0 mg, 0.019 mmol, 1 equivalente), ácido
 2-cloro-3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 871329-52-1)
 (3.26 mg, 0.019 mmol, 1 equivalente), (Ataphos)₂PdCl₂
 5 (0.66 mg, 0.935 μmol, 0.05 equivalentes), fluoruro de
 potasio (3.26 mg, 0.056 mmol, 3 equivalentes), agua (0.1
 mL) y 1,4-dioxano (0.5 mL) se hizo reaccionar en un
 reactor de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La
 mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El
 10 residuo se purificó mediante cromatografía en columna de
 gel de sílice (gel de sílice, 50%-70% de acetato de
 etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del
 título (3.8 mg).

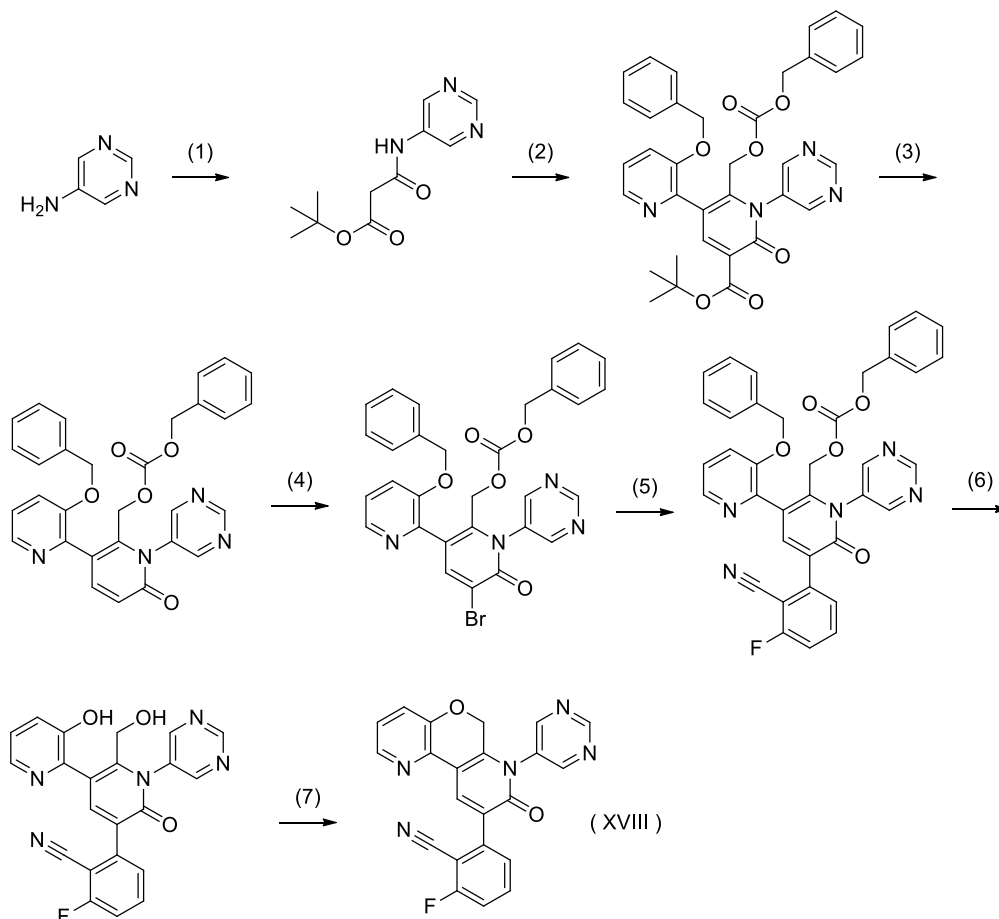
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.75 (d, *J* = 15.6 Hz,
 15 1H), 4.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.08-7.41 (m, 5H), 7.50-
 7.63 (m, 1H), 8.25 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.38-8.48
 (m, 2H), 8.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 424

Ejemplo 18

20 Síntesis de 2-fluoro-6-(8-oxo-7-(pirimidin-5-il)-
7,8-dihidro-6*H*-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-
il)benzonitrilo

[Fórmula química 82]



(1) Síntesis de 3-oxo-3-(pirimidin-5-ilamino)propanoato de *t*-butilo

5 A una mezcla de 5-aminopirimidina (N.º de CAS 591-55-9) (2.00 g, 21.0 mmol, 1 equivalente), trietilamina (14.7 mL, 105 mmol, 5 equivalentes), EDC (7.26 g, 37.9 mmol, 1.8 equivalentes), *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (0.257 g, 2.10 mmol, 0.1 equivalentes) y DCM (60.0 mL) se añadió

10 gota a gota el ácido 3-(*t*-butoxi)-3-oxopropiónico (N.º de CAS 40052-13-9) (4.86 mL, 31.5 mmol, 1.5 equivalentes) y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla reacción. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase
 5 orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 25%-71% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (4.73
 10 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.52 (s, 9H), 3.44 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 9.77 (s a, 1H).

(2) Síntesis de 3-(benciloxi)-2'-(((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-6'-oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo

A una solución de (3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-4-metoxi-2-oxobut-3-en-1-il)carbonato de bencilo (mezcla *E/Z*) obtenido en el Ejemplo de producción 9 (3.05 g, 7.03
 20 mmol, 1 equivalente) en propionitrilo (50.0 mL) se añadieron secuencialmente 3-oxo-3-(pirimidin-5-ilamino)propanoato de *t*-butilo (2.00 g, 8.43 mmol, 1.2

equivalentes), bromuro de litio (1.22 g, 14.1 mmol, 2 equivalentes) y trietilamina (3.43 mL, 24.6 mmol, 3.5 equivalentes) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 20%-75% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se lavó disgregándolo con una solución mezclada de MTBE/*n*-heptano para proporcionar el compuesto del título (2.30 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.55 (s, 9H), 4.70 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 11H), 8.26 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 9.21 (s, 1H).

(3) Síntesis de ((3-(benciloxi)-6'-oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-2'-

il)metil)carbonato de bencilo

Se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en acetato de etilo) (6.28 mL, 25.1 mmol, 10 equivalentes) a 3-(benciloxi)-2'-(((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-6'-
5 oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo (1.56 g, 2.51 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron DMSO (46.8 mL) y acetato
10 de litio dihidratado (2.56 g, 25.1 mmol, 10 equivalentes) al residuo resultante y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con
15 acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se
20 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-83% de acetato de etilo/*n*-heptano, 5% de metanol/acetato de etilo) para

proporcionar el compuesto del título (588 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.69 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 12H), 7.60 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J =$
5 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.23 (s, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521$

(4) Síntesis de ((3-(benciloxi)-5'-bromo-6'-oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metil)carbonato de bencilo

10 A una solución de ((3-(benciloxi)-6'-oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metil)carbonato de bencilo (560 mg, 1.08 mmol, 1 equivalente) en DMF (5.00 mL) se añadió NBS (287 mg, 1.61 mmol, 1.5 equivalentes) a temperatura ambiente y la
15 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se
20 secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-77% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (595 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.66 (s, 2H), 4.93
 5 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.26-7.42 (m, 12H), 8.03 (s, 1H),
 8.25 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.23 (s,
 1H).

MS [M+H]⁺ = 599, 601

(5) Síntesis de ((3-(benciloxi)-5'-(2-ciano-3-
 10 fluorofenil)-6'-oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-
[2,3'-bipiridin]-2'-il)metil)carbonato de bencilo

Una mezcla de ((3-(benciloxi)-5'-bromo-6'-oxo-1'-(
 (pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-2'-
 il)metil)carbonato de bencilo (590 mg, 0.984 mmol, 1
 15 equivalente), éster pinacólico del ácido 2-ciano-3-
 fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (365 mg, 1.48
 mmol, 1.5 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (34.8 mg, 0.049
 mmol, 0.05 equivalentes), fluoruro de potasio (172 mg,
 2.95 mmol, 3 equivalentes), 1,4-dioxano (15.0 mL) y agua
 20 (3.0 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a
 120 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de
 reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-83% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (511 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.76 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.21 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 13H), 7.57 (td, $J = 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.24 (s, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 640$

(6) Síntesis de 2-fluoro-6-(3-hidroxi-2'-(hidroximetil)-6'-oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-il)benzonitrilo

Una mezcla de ((3-(benciloxi)-5'-(2-ciano-3-fluorofenil)-6'-oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-2'-il)metil)carbonato de bencilo (505 mg, 0.79 mmol, 1 equivalente), paladio sobre carbón al 5% (84.0 mg, 0.039 mmol, 0.05 equivalentes) y etanol (20.0

mL) se agitó enérgicamente a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (311 mg).

MS $[M+H]^+ = 416$

(7) Síntesis de 2-fluoro-6-(8-oxo-7-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo

A una mezcla de 2-fluoro-6-(3-hidroxi-2'-(hidroximetil)-6'-oxo-1'-(pirimidin-5-il)-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-il)benzonitrilo (311 mg, 0.749 mmol, 1 equivalente), trifenilfosfina (295 mg, 1.12 mmol, 1.5 equivalentes) y THF (10.0 mL) se añadió lentamente DMEAD (263 mg, 1.12 mmol, 1.5 equivalentes) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a

continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 25%-63% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el
 5 compuesto del título (110 mg).

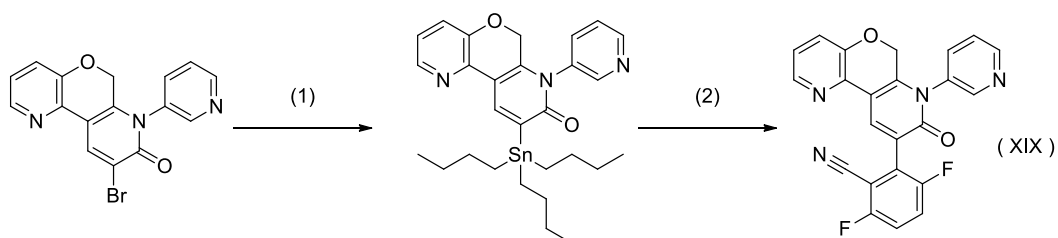
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.82 (s, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 4.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.81 (s, 2H),
 10 9.39 (s, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398$

Ejemplo 19

Síntesis de 3,6-difluoro-2-(8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo
 15 il)benzonitrilo

[Fórmula química 83]



(1) Síntesis de 7-(piridin-3-il)-9-(tributylestannil)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-
 20 8 (7H)-ona

Una mezcla de 9-bromo-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7*H*)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 2 (50 mg, 0.14 mmol, 1 equivalente), hexa-*n*-butildiestaño (0.1 mL, 0.20 mmol, 1.42 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 8.65 μmol, 0.062 equivalentes) y 1,4-dioxano (1.5 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 150 °C durante 10 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente, a continuación se añadieron hexa-*n*-butildiestaño (0.1 mL, 0.20 mmol, 1.42 equivalentes) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 8.65 μmol, 0.062 equivalentes) y la mezcla se hizo reaccionar de nuevo en un reactor de microondas a 160 °C durante 1 hora. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 0%-60% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (56 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 0.86-0.93 (m, 9H), 1.03-1.23 (m, 6H), 1.31-1.38 (m, 6H), 1.49-1.55 (m, 3H), 1.60-1.70 (m, 3H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.1,

4.8 Hz, 1H), 7.68 (dt, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de 3,6-difluoro-2-(8-oxo-7-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo

Una mezcla de 7-(piridin-3-il)-9-(tributylestannil)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona (40 mg, 0.071 mmol, 1 equivalente), 2-bromo-3,6-difluorobenzonitrilo (US 20150126449 A1, pág. 60) (N.º de CAS 1502090-29-0) (18.5 mg, 0.085 mmol, 1.2 equivalentes), yoduro de cobre (I) (2.69 mg, 0.014 mmol, 0.2 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (8.16 mg, 7.06 µmol, 0.1 equivalentes) y 1,4-dioxano (1.5 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 160 °C durante 1 hora. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y a continuación se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 2%-65% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (16.8 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.69-4.80 (m, 1H), 4.88 (t, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.19 (d, J

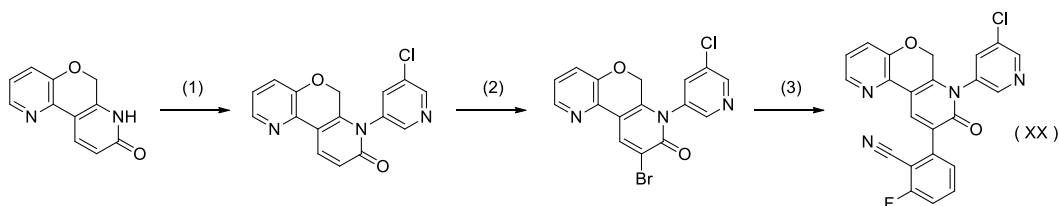
= 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.71-7.85 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 4.6$, 1.3 Hz, 1H), 8.53-8.70 (m, 2H), 8.74-8.88 (m, 1H).

MS $[M+H]^+ = 415$

5 Ejemplo 20

Síntesis de 2-(7-(5-cloropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)-6-fluorobenzonitrilo

[Fórmula química 84]



10

(1) Síntesis de 7-(5-cloropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

A una mezcla de 6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 1 (200 mg, 0.999 mmol, 1 equivalente), carbonato de plata (413 mg, 1.50 mmol, 1.5 equivalentes), yoduro de cobre (I) (114 mg, 0.599 mmol, 0.6 equivalentes), piridina (0.808 mL, 9.99 mmol, 10 equivalentes) y DMF (5 mL) se añadió lentamente una suspensión del ácido 5-cloropiridin-3-borónico (N.º de CAS 872041-85-5) (393 mg, 2.50 mmol, 2.5

15

20

equivalentes) en DMF (1 mL) a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Celite™ y el
 5 residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 60%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (20
 10 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.72 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* =
 15 9.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 312

(2) Síntesis de 9-bromo-7-(5-cloropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

20 Se disolvió 7-(5-cloropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona (20 mg, 0.064 mmol, 1 equivalente) en DMF (1 mL) y se añadió NBS (12.6 mg,

0.071 mmol, 1.1 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-80% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (12 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.06-7.22 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.72-8.84 (m, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390$

(3) Síntesis de 2-(7-(5-cloropiridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)-6-fluorobenzonitrilo

Una mezcla de 9-bromo-7-(5-cloropiridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona (6.5 mg, 0.017 mmol, 1 equivalente), éster pinacólico del ácido 2-ciano-3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (6.17 mg, 0.025 mmol, 1.5 equivalentes), $(\text{Ataphos})_2\text{PdCl}_2$ (0.59 mg, 0.832 μmol , 0.05 equivalentes), fluoruro de potasio (2.90 mg, 0.050 mmol, 3 equivalentes), agua (0.15 mL) y 1,4-dioxano (1.5 mL) se hizo reaccionar en un reactor de

microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 60%-90% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (2.4 mg).

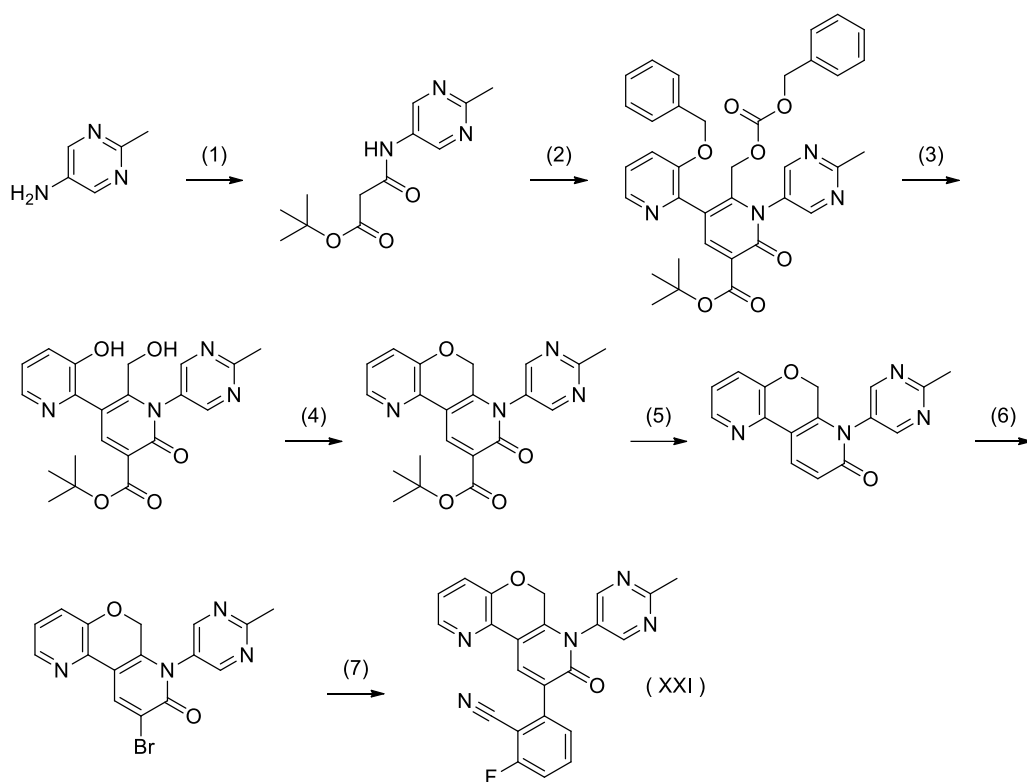
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 4.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.05-7.17 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 431

Ejemplo 21

15 Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(2-metilpirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-9-il)benzonitrilo

[Fórmula química 85]



(1) Síntesis de 3-((2-metilpirimidin-5-il)amino)-3-oxopropanoato de *t*-butilo

Una mezcla del ácido 3-(*t*-butoxi)-3-oxopropiónico
 5 (N.º de CAS 40052-13-9) (1.61 g, 10.1 mmol, 1.1
 equivalentes), 2-metil-5-pirimidinamina (N.º de CAS 39889-
 94-6) (1.00 g, 9.16 mmol, 1.0 equivalente), trietilamina
 (1.53 mL, 11.0 mmol, 1.2 equivalentes), EDC (2.11 g, 11.0
 mmol, 1.2 equivalentes) y DCM (20 mL) se calentó hasta
 10 reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió
 hasta temperatura ambiente, a continuación se añadió una
 solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y

la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 50%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (2.21 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.53 (s, 9H), 2.72 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 9.64 (s a, 1H).

(2) Síntesis de 3-(benciloxi)-2'-(((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-1'-(2-metilpirimidin-5-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo

Una mezcla de 3-((2-metilpirimidin-5-il)amino)-3-oxopropanoato de *t*-butilo (313 mg, 1.25 mmol, 1.2 equivalentes), bromuro de litio (180 mg, 2.08 mmol, 2.0 equivalentes), (3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)-4-metoxi-2-oxobut-3-en-1-il)carbonato de bencilo (mezcla *E/Z*) obtenido en el Ejemplo de producción 9 (450 mg, 1.04 mmol, 1.0 equivalentes), trietilamina (0.506 mL, 3.63 mmol, 3.5 equivalentes) y propionitrilo (5.00 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice,

40%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (480 mg).

MS m/z = 636

(3) Síntesis de 3-hidroxi-2'-(hidroximetil)-1'-(2-metilpirimidin-5-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo

Una mezcla de 3-(benciloxi)-2'-(((benciloxi)carbonil)oxi)metil)-1'-(2-metilpirimidin-5-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxilato de *t*-butilo (480 mg, 0.756 mmol, 1.0 equivalentes), paladio sobre carbón al 10% (contenido de agua, 53.9%) (80.0 mg, 0.035 mmol, 0.046 equivalentes) y metanol (3.00 mL) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 0%-20% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (250 mg).

MS $[M+H]^+$ = 411

(4) Síntesis de 7-(2-metilpirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-

dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-carboxilato de t-butilo

A una mezcla de 3-hidroxi-2'-(hidroximetil)-1'-(2-metilpirimidin-5-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-
 5 bipiridin]-5'-carboxilato de t-butilo (250 mg, 0.609 mmol, 1.0 equivalentes), trifenilfosfina (224 mg, 0.853 mmol, 1.4 equivalentes) y THF (3.00 mL) se añadió una solución de DMEAD (200 mg, 0.853 mmol, 1.4 equivalentes) en THF (1.00 mL) a 0 °C. Tras confirmarse la evolución de
 10 la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen de la solución original. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 40%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano) para
 15 proporcionar el compuesto del título (239 mg).

MS [M+H]⁺ = 393

(5) Síntesis de 7-(2-metilpirimidin-5-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

Se añadió TFA (3.00 mL) a 7-(2-metilpirimidin-5-il)-
 20 8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-carboxilato de t-butilo (239 mg, 0.609 mmol, 1.0 equivalente) y la mezcla de reacción se concentró a

presión reducida. Se añadieron DMSO (3.00 mL) y acetato de litio dihidratado (311 mg, 3.05 mmol, 5.0 equivalentes) al residuo resultante y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 60%-80% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 0%-15% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (34.0 mg).

MS $[M+H]^+ = 293$

(6) Síntesis de 9-bromo-7-(2-metilpirimidin-5-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 7-(2-metilpirimidin-5-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona (34.0 mg, 0.116 mmol, 1.0 equivalente), NBS (31.1 mg, 0.174 mmol, 1.5 equivalentes) y DMF (3.00 mL) se agitó a 50 °C durante 30

minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 0%-25% de metanol/acetato de etilo) para proporcionar el
 5 compuesto del título (22.0 mg).

MS $[M+H]^+ = 371$

(7) Síntesis de 2-fluoro-6-(7-(2-metilpirimidin-5-il)-8-oxo-7,8-dihidro-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-9-il)benzonitrilo

10 Una mezcla de 9-bromo-7-(2-metilpirimidin-5-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona (22.0 mg, 0.059 mmol, 1.0 equivalente), éster pinacólico del ácido 2-ciano-3-fluorofenilborónico (N.º de CAS 765916-91-4) (22.0 mg, 0.089 mmol, 1.5 equivalentes), $(Ataphos)_2PdCl_2$ (4.20
 15 mg, 5.93 μ mol, 0.1 equivalentes), fluoruro de potasio (10.3 mg, 0.178 mmol, 3.0 equivalentes), 1,4-dioxano (0.8 mL) y agua (0.4 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 140 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía
 20 en columna de gel de sílice (gel de sílice, 80%-100% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de

gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 50%-80% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (11.5 mg).

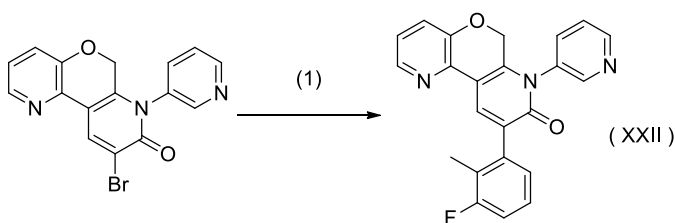
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 2.88 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.08-7.32 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 2H).

MS [M+H]⁺ = 412

Ejemplo 22

10 Síntesis de 9-(3-fluoro-2-metilfenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

[Fórmula química 86]



(1) Síntesis de 9-(3-fluoro-2-metilfenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 9-bromo-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 2 (10.7 mg, 0.03 mmol, 1 equivalente), ácido (3-fluoro-2-metilfenil)borónico (N.º de CAS 163517-61-6) (6.94 mg, 0.045 mmol, 1.5

equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (1.06 mg, 1.50 μmol, 0.05 equivalentes), fluoruro de potasio (5.24 mg, 0.09 mmol, 3 equivalentes), 1,4-dioxano (0.4 mL) y agua (0.1 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH, 5%-67% de acetato de etilo/*n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (10 mg).

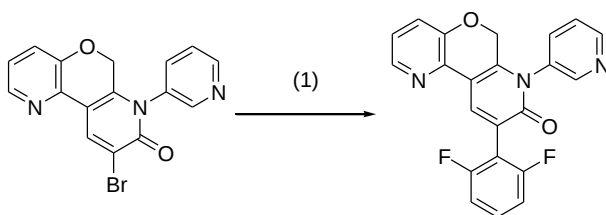
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 2.20 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.82-4.89 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.69-7.79 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 386

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de 9-(2,6-difluorofenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-8(7H)-ona

[Fórmula química 87]



(1) Síntesis de 9-(2,6-difluorofenil)-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona

Una mezcla de 9-bromo-7-(piridin-3-il)-6H-pirano[3,2-b:5,4-b']dipiridin-8(7H)-ona obtenida en el Ejemplo de producción 2 (100 mg, 0.281 mmol, 1 equivalente), tributil(2,6-difluorofenil)estannano obtenido en el Ejemplo de producción 5 (147 mg, 0.365 mmol, 1.3 equivalentes), (Ataphos)₂PdCl₂ (9.94 mg, 0.014 mmol, 0.05 equivalentes), yoduro de cobre (I) (5.35 mg, 0.028 mmol, 0.1 equivalentes) y 1,4-dioxano (3 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 150 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con grupos NH sobre gel de sílice, 5%-95% de acetato de etilo/*n*-heptano). El producto crudo resultante se lavó disgregándolo con una solución mezclada de etanol-*n*-heptano (1:4) y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano para proporcionar el compuesto del título

(41.5 mg).

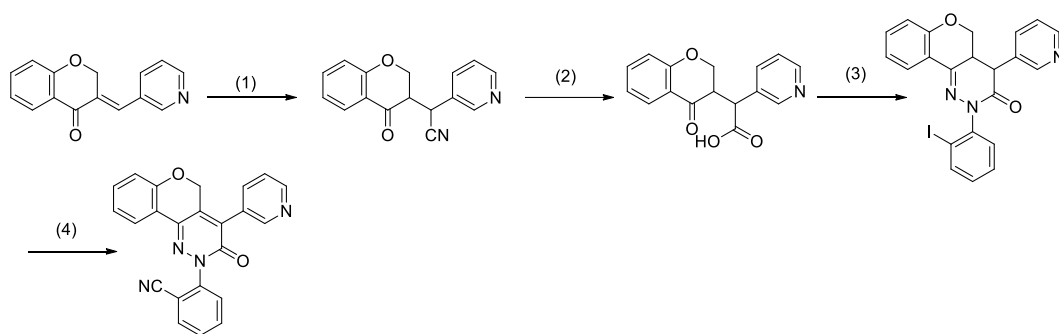
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.69-4.77 (m, 1H),
 4.83-4.91 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H),
 7.15-7.19 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H),
 5 7.73-7.79 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.49
 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 4.8, 1.5$
 Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390$

Compuesto de control

10 Síntesis de 2-(3-oxo-4-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-
 2H-cromeno[4,3-c]piridazin-2-il)benzonitrilo

[Fórmula química 88]



(1) Síntesis de 2-(4-oxocroman-3-il)-2-(piridin-3-
 15 il)acetonitrilo

A una solución de 3-(piridin-3-ilmetileno)croman-4-
 ona (*European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 46,
 3201-3209) (4.74 g, 20.0 mmol, 1 equivalente) en DMF (67

mL) se añadieron una solución de cianuro de potasio (2.60 g, 39.9 mmol, 2 equivalentes) y cloruro de amonio (1.78 g, 33.3 mmol, 1.67 equivalentes) en agua (20 mL) a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5.14 g).

(2) Síntesis del ácido 2-(4-oxocroman-3-il)-2-(piridin-3-il)acético

Una solución mezclada de 2-(4-oxocroman-3-il)-2-(piridin-3-il)acetonitrilo (12.3 g, 46.5 mmol) en ácido acético (60 mL) y ácido clorhídrico concentrado (60 mL) se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Se permitió que la mezcla de reacción volviera a alcanzar la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo. La solución se neutralizó utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N y se extrajo con DCM.

Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4.2 g).

5 (3) Síntesis de 2-(2-yodofenil)-4-(piridin-3-il)-4a,5-dihidro-2H-cromeno[4,3-c]piridazin-3(4H)-ona

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al clorhidrato de (2-yodofenil)hidrazina (*Journal of Medicinal Chemistry*, 1988, 31 (9), 1712-1719) (4.01 g, 10 14.8 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron para preparar (2-yodofenil)hidrazina. Una solución de la (2-yodofenil)hidrazina y el ácido 2-(4-oxocroman-3-il)-2-(piridin-3-il)acético (4.20 g, 14.8 mmol, 1 equivalente) 15 anteriores en *n*-butanol se calentó a 110 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante en etanol (30 mL) se añadieron ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (10 mg) y la (2-yodofenil)hidrazina 20 preparada mediante el método anterior (1 equivalente) y la mezcla se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una

solución del residuo resultante en ácido acético se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó secuencialmente con una
 5 solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna
 10 de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1.15 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 3.61-3.84 (m, 2H), 3.95-4.09 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.70 (s a, 1H), 7.89-8.03 (m, 2H), 8.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482$

(4) Síntesis de 2-(3-oxo-4-(piridin-3-il)-3,5-
 20 dihidro-2H-cromeno[4,3-c]piridazin-2-il)benzonitrilo

Una solución mezclada de 2-(2-yodofenil)-4-(piridin-3-il)-4a,5-dihidro-2H-cromeno[4,3-c]piridazin-3(4H)-ona

(50 mg, 0.104 mmol, 1 equivalente), cianuro de zinc (II) (40 mg, 0.341 mmol, 3.28 equivalentes), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg, 4.33 μmol , 0.042 equivalentes) y NMP (1.5 mL) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 hora y a 120 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (6.2 mg).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm): 5.21 (s, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.88-8.00 (m, 4H), 8.07-8.12 (m, 1H), 8.64-8.75 (m, 2H).

MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 401$

Ejemplo de prueba farmacológica

Los presentes inventores llevaron a cabo las siguientes pruebas, con el fin de confirmar los efectos de los compuestos de la presente invención. Respecto a la

acción inhibitoria del receptor AMPA ejercida por los compuestos, se examinó la acción supresora de la entrada de calcio intraneuronal inducida por AMPA utilizando un sistema de cultivo primario de neuronas de la corteza cerebral de ratas embriónicas. Respecto a la acción de los compuestos contra los ataques, se utilizaron ataques inducidos por una estimulación de 6 Hz (44 mA) conocidos como el modelo de ataque resistente al tratamiento. Se evaluó la acción depresora del sistema nervioso central inducida por el inhibidor AMPA, tal como la pérdida de coordinación, utilizando una prueba de comportamiento en un cilindro giratorio. Los presentes inventores evaluaron los márgenes de seguridad de los compuestos con gran precisión, evaluando simultáneamente, en los mismos animales, los efectos de supresión de los ataques convulsivos ejercidos por los compuestos y la pérdida de coordinación inducida de forma secundaria por los compuestos.

Acción supresora de la entrada de calcio intraneuronal inducida por AMPA

<Condiciones de cultivo> Se retiraron fetos enteros de los úteros de ratas Wistar anestesiadas con isoflurano

el día embriónico 18 (Charles River, Japón). Se retiraron los cerebros enteros de los fetos enteros y se separó la corteza cerebral en medio L-15 de Leibovitz o solución salina equilibrada de Hank que contenía un 20% de suero
5 bovino fetal. El material resultante se trató con una solución de tripsina/DNasa a 37 °C durante 45-60 minutos. Después de añadir suero para detener la reacción de la tripsina, el material resultante se centrifugó a 1200-1500 rpm durante 3-5 minutos. Después de retirar el
10 sobrenadante, se añadió medio neurobasal (que contenía un 2% del suplemento B-27 y similares; posteriormente en la presente "medio neurobasal") y se dispersaron las células uniformemente pipeteando con cuidado. La suspensión celular se agitó ligeramente y a continuación se filtró a
15 través de un filtro con malla de nailon. Se contaron las células viables utilizando un hemocitómetro y se diluyeron con medio neurobasal hasta obtener $8-10 \times 10^5$ células/mL. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos con un volumen de 100 μ L por pocillo y se
20 cultivaron en una incubadora de CO₂ (5% de CO₂, 37 °C). El medio se reemplazó después de 24 horas y se utilizaron las neuronas cultivadas durante 7-21 días.

El día del ensayo, el medio se retiró y se reemplazó con una solución para la medición de calcio que contenía 5-10 $\mu\text{mol/L}$ de Fura 2-AM (140 mmol/L de cloruro de sodio, 5 mmol/L de cloruro de potasio, 2 mmol/L de cloruro de magnesio, 3 mmol/L de cloruro de calcio, 24 mmol/L de D(+)-glucosa, 10 mmol/L de HEPES, 1 $\mu\text{mol/L}$ de MK-801, pH 7.4) y las células se trataron en una incubadora de CO_2 (5% de CO_2 , 37 °C) durante 1-2 horas. La solución para la medición de calcio que contenía la solución de Fura-2 AM se retiró posteriormente y las neuronas de cada pocillo se lavaron dos veces con la solución para la medición de calcio para cada pocillo y a continuación se añadieron 50 μL de la solución para la medición de calcio a cada pocillo. Posteriormente, se añadieron 50 μL de un compuesto de prueba o medio preparado con una concentración tres veces superior a la concentración final y las células se pretrataron durante aproximadamente 15 minutos. Posteriormente, las placas se colocaron en el sistema de cribado de fármacos por fluorescencia 6000 (Hamamatsu Photonics K.K.). Las células se estimularon añadiendo a cada pocillo 50 μL de una solución estimuladora de AMPA preparada para obtener

una concentración de 3.3 $\mu\text{mol/L}$ con la solución para la medición de calcio. Los cambios en la concentración de calcio se midieron como los cambios en la intensidad de fluorescencia para longitudes de onda de excitación de 340 nm y 380 nm (longitud de onda de medición: 540 nm). El índice de cambio de la concentración de calcio intracelular se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de incremento de la concentración de calcio intracelular (\% de control)} = (T_{\text{post}} - T_{\text{pre}}) / (C_{\text{post}} - C_{\text{pre}}) \times 100$$

donde T_{post} : la proporción de fluorescencia de los pocillos de muestra después de la estimulación; T_{pre} : la proporción de fluorescencia de los pocillos de muestra antes de la estimulación; C_{post} : la proporción de fluorescencia de los pocillos de control después de la estimulación; y C_{pre} : la proporción de fluorescencia de los pocillos de control antes de la estimulación.

El valor de CI_{50} del compuesto de prueba para la inhibición de AMPA se determinó a partir de los índices de incremento de la concentración de calcio intracelular para varias concentraciones.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Estos resultados revelaron que los compuestos de los Ejemplos 1-22 ejercen una acción inhibitoria del receptor AMPA suficiente.

5 [Tabla 1]

Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
Compuesto de control	20.00	Ejemplo 12	32.97
Ejemplo 1	33.54	Ejemplo 13	67.55
Ejemplo 2	16.00	Ejemplo 14	19.40
Ejemplo 3	10.40	Ejemplo 15	8.20
Ejemplo 4	28.30	Ejemplo 16	<8
Ejemplo 5	31.84	Ejemplo 17	17.70
Ejemplo 6	34.60	Ejemplo 18	29.00
Ejemplo 7	15.50	Ejemplo 19	23.40
Ejemplo 8	70.10	Ejemplo 20	8.26
Ejemplo 9	50.89	Ejemplo 21	44.26
Ejemplo 10	18.80	Ejemplo 22	53.30
Ejemplo 11	26.30	Ejemplo de referencia 1	44.11

Prueba 1 de comportamiento en un cilindro giratorio

Para la medición, se utilizó un cilindro giratorio (MK-660C de Muromachi Kikai Co., Ltd.). Se controló el cilindro (barra) para que se acelerara de forma gradual desde su estado estacionario hasta una velocidad de 40

10

rotaciones/minuto después de 180 segundos. Como animales, se utilizaron ratones ddY macho de 5 o 6 semanas de edad (Japan SLC, Inc.). El día en que se realizó la prueba, los ratones se entrenaron en las condiciones de medición
5 descritas anteriormente y los ratones que fueron capaces de correr sobre el cilindro durante un minuto o más con una reproducibilidad satisfactoria se seleccionaron y se sometieron a la prueba.

Cada uno de los compuestos se disolvió en un medio
10 (una solución preparada añadiendo DMSO a una solución de metilcelulosa al 0.5% hasta obtener una concentración final de un 10%. Según fue necesario, se añadió de un 0.5 a un 5% de ácido clorhídrico con una concentración de 1 mol/L y un 5% de Cremophor™) y a continuación se
15 administró por vía oral a los ratones en cuatro dosis óptimas comprendidas entre 0.5 y 10 mg/kg. Como control, se administró únicamente el medio por vía oral. Después de un intervalo de tiempo de 25 minutos desde la administración oral de cada compuesto, los ratones se
20 sometieron a la prueba de comportamiento en el cilindro giratorio. Para cada grupo de compuestos, se utilizaron entre cinco y 25 ratones. Se midió el tiempo transcurrido

hasta que los ratones se cayeron del cilindro giratorio para cada compuesto y se calculó la dosis para la cual el tiempo se redujo hasta un 50% del valor medio del tiempo de caída para el grupo de control al que se administró medio (DT_{50}).

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Modelos de ataques de 6 Hz en murinos (Matthew E. Barton et al; "Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy" *Epilepsy Research* 47 (2001) págs. 217-227)

Inmediatamente después de completar la prueba 1 de comportamiento en el cilindro giratorio, se estimuló la córnea haciendo pasar una corriente eléctrica (6 Hz, 44 mA, pulso de 0.2 milisegundos, durante 3 segundos) a partir de un electrodo de cobre humedecido con suero fisiológico y se observó la presencia o ausencia de desarrollo de un ataque. El ataque se determinó por el desarrollo de aquinesia, espasmos en la mandíbula y las extremidades anteriores, temblores en los bigotes y cola de Straub. Para cada compuesto, se calculó la dosis con la que un 50% de los animales desarrolló un ataque (DE_{50}).

Además, con el fin de evaluar el margen de seguridad

de cada uno de los compuestos de la presente invención, se calculó el índice terapéutico (DT_{50}/DE_{50}) comparando la acción inhibitoria de los ataques (DE_{50}) en los modelos de ataques de 6 Hz y la acción neurotóxica (DT_{50}) en la prueba 1 de comportamiento en el cilindro giratorio.

Los resultados se muestran en la Tabla 2. A partir de estos resultados, se cree que los compuestos de los Ejemplos 1-22 tienen aplicabilidad potencial como inhibidores de AMPA que exhiben índices terapéuticos elevados y ejercen una menor acción depresora del sistema nervioso central en comparación con el compuesto de control.

[Tabla 2]

Ejemplo	DE_{50} (mg/kg, p.o.)	DT_{50} (mg/kg, p.o.)	Índice terapéutico
Compuesto de control	3.96	2.73	0.69
Ejemplo 1	2.08	3.09	1.49
Ejemplo 2	1.91	4.50	2.36
Ejemplo 3	1.21	2.47	2.04
Ejemplo 4	2.33	3.90	1.67
Ejemplo 5	3.23	6.53	2.02
Ejemplo 6	2.86	4.44	1.55
Ejemplo 7	0.97	1.70	1.75

Ejemplo 8	4.85	>8	>1.65
Ejemplo 9	3.38	9.55	2.83
Ejemplo 10	2.08	3.37	1.62
Ejemplo 11	1.69	5.05	2.99
Ejemplo 12	1.66	3.06	1.84
Ejemplo 13	2.25	3.89	1.73
Ejemplo 14	2.09	4.76	2.27
Ejemplo 15	1.41	2.67	1.89
Ejemplo 16	1.05	1.73	1.65
Ejemplo 17	2.00	4.27	2.14
Ejemplo 18	2.00	4.03	2.02
Ejemplo 19	2.00	3.25	1.63
Ejemplo 20	2.47	4.74	1.91
Ejemplo 21	2.50	5.30	2.12
Ejemplo 22	3.23	6.19	1.91
Ejemplo de referencia 1	1.41	5.16	3.66

Prueba 2 de comportamiento en un cilindro giratorio

Para la medición, se utilizó un cilindro giratorio (MK-660C de Muromachi Kikai Co., Ltd.). Se controló el cilindro (barra) para que se acelerara de forma gradual desde su estado estacionario hasta una velocidad de 40 rotaciones/minuto después de 180 segundos. Como animales, se utilizaron ratones ddY macho de 5 o 6 semanas de edad (Japan SLC, Inc.). El día en que se realizó la prueba, los ratones se entrenaron en las condiciones de medición descritas anteriormente y los ratones que fueron capaces

de correr sobre el cilindro durante un minuto o más con una reproducibilidad satisfactoria se seleccionaron y se sometieron a la prueba.

Cada uno de los compuestos se disolvió en un medio
5 (una solución preparada añadiendo DMSO a una solución de metilcelulosa al 0.5% hasta obtener una concentración final de un 10%. Según fue necesario, se añadió de un 0.5 a un 5% de ácido clorhídrico con una concentración de 1 mol/L y un 5% de Cremophor™) y a continuación se
10 administró por vía oral a los ratones con la dosis DE₅₀ calculada utilizando los modelos de ataques de 6 Hz. Como control, se administró únicamente el medio por vía oral. Después de un intervalo de tiempo de 25 minutos desde la administración oral de cada compuesto, los ratones se
15 sometieron a la prueba de comportamiento en el cilindro giratorio. Para cada grupo de compuestos, se utilizaron cinco o seis ratones. Para cada compuesto, se midió el tiempo transcurrido hasta que los ratones se cayeron del cilindro giratorio.

20 Los resultados se muestran en la Tabla 3, Tabla 4, FIG. 1 y FIG. 2. Estos resultados muestran que los compuestos de los Ejemplos 1-22 con las dosis DE₅₀

proporcionan un tiempo más prolongado durante el cual los ratones estuvieron corriendo sobre el cilindro giratorio, en comparación con el compuesto de control, y se cree que contribuyen de manera adicional a la aplicabilidad de estos compuestos como inhibidores de AMPA con una menor acción depresora del sistema nervioso central.

[Tabla 3]

Tratamiento	Dosis (mg/kg, p.o.)	Resultados de la prueba de comportamiento en un cilindro giratorio	
		Tiempo de caída (s)	Relación relativa al compuesto de control
Vehículo	-	106.7	8.7
Compuesto de control	3.96	12.2	1.0
Ejemplo 1	2.08	56.3	4.6
Ejemplo 2	1.91	148.0	12.1
Ejemplo 3	1.21	124.7	10.2
Ejemplo 4	2.33	73.2	6.0
Ejemplo 6	2.86	68.0	5.6
Ejemplo 7	0.97	71.7	5.9
Ejemplo 8	4.85	65.8	5.4
Ejemplo 9	3.38	109.7	9.0
Ejemplo 10	2.08	84.2	6.9
Ejemplo 11	1.69	114.7	9.4
Ejemplo 12	1.66	80.5	6.6

Ejemplo 13	2.25	84.8	7.0
Ejemplo de referencia 1	1.41	110.7	9.1

[Tabla 4]

Tratamiento	Dosis (mg/kg, p.o.)	Resultados de la prueba de comportamiento en un cilindro giratorio	
		Tiempo de caída (s)	Relación relativa al compuesto de control
Vehículo	-	130.2	9.1
Compuesto de control	3.96	14.3	1.0
Ejemplo 5	3.23	108.7	7.6
Ejemplo 14	2.09	139.2	9.7
Ejemplo 15	1.41	100.0	7.0
Ejemplo 16	1.05	92.8	6.5
Ejemplo 17	2.00	147.0	10.3
Ejemplo 18	2.00	102.2	7.1
Ejemplo 19	2.00	121.7	8.5
Ejemplo 20	2.47	71.3	5.0
Ejemplo 21	2.50	118.7	8.3
Ejemplo 22	3.23	102.8	7.2

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta

5 claro de la presente descripción de la invención.