

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 971**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/416</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010 E 10761154 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2417127**

54 Título: **Inhibidores de quinasa y método para tratar cáncer con los mismos**

30 Prioridad:

**06.04.2009 US 211988 P**

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

**09.06.2014**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY HEALTH NETWORK (100.0%)  
190 Elizabeth Street  
Toronto, ON M5G 2C4 , CA**

72 Inventor/es:

**SAMPSON, PETER BRENT;  
LL, SZE-WAN;  
LIU, YONG;  
PAULS, HEINZ W.;  
EDWARDS, LOUISE G.;  
FORREST, BRYAN T.;  
FEHER, MIKLOS;  
PATEL, NARENDRA KUMAR B. y  
PAN, GUOHUA**

74 Agente/Representante:

**FÀBREGA SABATÉ, Xavier**

**ES 2 465 971 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa y método para tratar cáncer con los mismos.

**Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. No. 61/211.988, presentada el 6 de abril, 2009, cuyas enseñanzas completas se incorporan en la presente memoria por referencia.

**Antecedentes de la invención**

10 Las proteínas quinasas han sido el objeto de estudio extenso en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos en varias enfermedades, por ejemplo, el cáncer. Las proteínas quinasas son conocidas por mediar la transducción de señales intracelulares efectuando una transferencia de fosforilo de un trifosfato de nucleósido a un aceptor de proteína que está implicado en una vía de señalización. Existen muchas quinasas y vías a través de las cuales los estímulos extracelulares y otros estímulos causan que una variedad de respuestas celulares ocurran dentro de la célula.

15 La familia de las quinasas de serina/treonina de quinasas semejantes a polo (PLK) comprende al menos cuatro miembros conocidos: PLK1, PLK2 (también conocido como Snk), PLK3 (también conocido como Fnk o Prk) y PLK4 (también conocido como Sak). PLK4 es el miembro menos entendido y más divergente de la familia de PLK. El dominio catalítico N-terminal de PLK4 tiene una especificidad de sustrato diferente de la de PLK1-3. PLK4 también tiene un extremo C-terminal divergente que comprende sólo una única secuencia de caja polo, no las secuencias de PB en tándem que existen en PLK1-3, lo que parece actuar como un dominio de homodimerización más que un dominio de localización (Lowery *et al.*, (2005) *Oncogene* 24: 248-259).

20 PLK4 es conocida por estar implicada en el control de la entrada y salida mitótica, y un regulador de la duplicación del centrosoma (Habedanck *et al.*, *Nature Cell Biology* 7: 1140-1146, 2005). Los transcritos de PLK4 se incrementan desde la fase S hasta M, y la proteína es ubiquitilada y destruida por el complejo promotor de la anafase (APC) (Hudson *et al.*, *Curr. Biol.* 11: 441-446, 2001; Fode *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 16: 4665-4672, 1996). PLK4 se requiere para la progresión mitótica tardía (Fode *et al.*, *PNAS.* 91: 6388-6392, 1994; Hudson *et al.*, *Curr. Biol.* 11: 441-446, 2001), la supervivencia de las células y el desarrollo embrionario post-gastrulación (Hudson *et al.*, *Curr. Biol.* 11: 441-446, 2001). Los ratones con PLK4 inactivada son letales en la etapa embrionaria (E7.5), con un incremento notable de células mitóticas y apoptóticas (Hudson *et al.*, *Curr. Biol.* 11: 441-446, 2001). PLK4 es reprimida transcripcionalmente por p53 (Li *et al.*, *Neoplasia* 7: 312-323, 2005). Esta represión está mediada probablemente por el reclutamiento de represores de histona desacetilasa (HDAC) y la represión parece contribuir a la apoptosis inducida por p53 (Li *et al.*, *Neoplasia* 7: 312-323, 2005).

30 Se ha reportado que PLK4 está sobreexpresada en tumores colorrectales con expresión reportada como baja en la mucosa intestinal normal adyacente (Macmillian *et al.*, *Ann. Surg. Oncol.* 8: 729-740, 2001). Además, se ha reportado que el ARNm de PLK4 está sobreexpresado en algunas líneas de células tumorales (Hitoshi, *et al.*, Solicitud de Patente U.S. No. US 2003/0027756). Además, los Solicitantes describieron la sobreexpresión de PLK4 en tumores semejantes a basales en la Solicitud Provisional U.S. en tramitación con la presente No. 61.003.825, presentada el 20 de noviembre, 2007 (cuyas enseñanzas completas se incorporan en la presente memoria por referencia). Se ha reportado que PLK4 está sobreexpresada en tumores colorrectales con expresión reportada como baja en la mucosa intestinal normal adyacente (Macmillian *et al.*, *Ann. Surg. Oncol.* 8: 729-740, 2001). Además, se ha reportado que el ARNm de PLK4 está sobreexpresado en algunas líneas de células tumorales (Hitoshi, *et al.*, Solicitud de Patente U.S. No. US 2003/0027756). Además, los Solicitantes describieron la sobreexpresión de PLK4 en tumores semejantes a basales en la Solicitud Provisional U.S. en tramitación con la presente No. 61.003.825, presentada el 20 de noviembre, 2007 (cuyas enseñanzas completas se incorporan en la presente memoria por referencia).

45 Las oncoproteínas E7 del virus del papiloma humano (HPV-16) están sobreexpresadas en los cánceres anogenital y orofaríngeo asociados con el HPV. La oncoproteína E7 desencadena la duplicación excesiva del centrosoma a través de una vía que implica la formación simultánea de múltiples hijas en centriolos maternos individuales. La oncoproteína E7 del HPV-16 se ha usado como una herramienta para analizar minuciosamente la biogénesis anormal del centriolo y varias líneas de evidencia identifican a PLK4 como un componente crucial en este proceso (Duensing *et al.* *Environ. Mol. Mutagen.* 50: 741-747, 2009). Además, se encuentra un nivel incrementado de transcripción de PLK4 en los queratinocitos que expresan establemente E7 del HPV-16. Se encontró que la capacidad de E7 del HPV-16 para regular al alza el ARNm de PLK4 depende de su capacidad para degradar la proteína del retinoblastoma (pRb), lo que sugiere una función de la transcripción génica mediada por E2F en la desregulación de PLK4 (Korzeniewski *et al.*, AACR Meeting, Washington, 2010, resumen 5354). Estos resultados identifican a PLK4 como una diana para la inhibición por moléculas pequeñas para prevenir anormalidades del centriolo, infidelidad mitótica y progresión maligna en cánceres asociados con el HPV.

Se han descrito compuestos con estructura diferente que actúan como moduladores de proteínas quinasas.

Se describió que los compuestos con estructura 3-metilidenil-2-indolina y sales y profármacos fisiológicamente aceptables de éstos modulan la actividad de proteínas quinasas y, por lo tanto, se espera que sean útiles en la prevención y tratamiento de trastornos celulares relacionados con proteínas quinasas tal como cáncer (Tang, *et al.*, Solicitud de Patente Int. No. WO 00/08202).

Se han reportado compuestos indolinona, su método de síntesis, una biblioteca combinatoria que consiste en los compuestos indolinona de la invención, métodos para modular la función de proteínas quinasas usando compuestos indolinona y métodos para tratar enfermedades mediante la modulación de la función de proteínas quinasas y vías de transducción de la señal relacionadas (Tang, *et al.*, Solicitud de Patente Int. No. WO 00/56709).

Los compuestos con estructura 3-espirociclopropil-2-oxindol se describieron como capaces de modular la transducción de la señal de tirosina quinasa con el fin de regular, modular y/o inhibir la proliferación celular anormal (Wurster, *et al.*, Solicitud de Patente Int. No. WO 2007/008664).

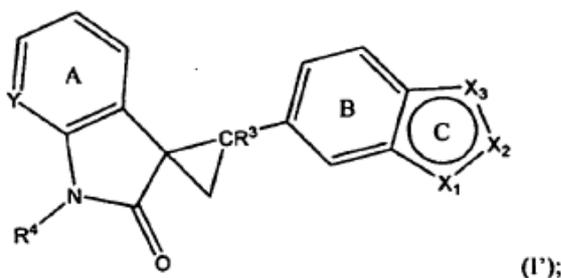
Además, los derivados indolmona sustituidos con indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo se han reportado como inhibidores de quinasa útiles en el tratamiento del cáncer (Pauls, *et al.*, Solicitud de Patente Int. No. WO 2007/008664).

Por lo tanto, los agentes que inhiben una proteína quinasa, en particular PLK4, tienen el potencial de tratar el cáncer. Existe una necesidad de agentes adicionales que puedan actuar como inhibidores de proteínas quinasas, en particular inhibidores de PLK4.

### Resumen de la invención

Los solicitantes han descubierto ahora que ciertos compuestos de espiro ciclopropil indolinona son inhibidores potentes de quinasas, tales como las quinasas semejantes a polo 4 (PLK4) y Aurora Quinasas (véase el Ejemplo B-F). Los solicitantes también han descubierto ahora que estos compuestos de espiro ciclopropil indolinona tienen una actividad anticancerosa potente (véase el Ejemplo J) y exhiben actividad anti-angiogénica (ejemplo K). Tomando como base estos descubrimientos, en la presente memoria se describen compuestos de espiro ciclopropil indolinona, composiciones farmacéuticas de éstos, y métodos para tratar el cáncer con los compuestos de espiro ciclopropil indolinona.

Una realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

El anillo A está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes representados por R<sup>a</sup> y el anillo B está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes representados por R<sup>b</sup>;

el anillo C es un anillo heteroaromático de 5 miembros en el que uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es N, uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es NR<sup>5</sup> y uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es N o CR<sup>6</sup>;

Y es independientemente N, CH o CR<sup>a</sup>;

cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente:

halógeno, -C(O)OR<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>1</sup>, -C(S)R<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -S(O)R<sup>1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>S(O)R<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)OR<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)ONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>; -NO<sub>2</sub>, -CN, -NCS; o dos grupos R<sup>a</sup> *orto* tomados conjuntamente forman -O-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-O-, -S-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-S- o -[CH<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-;

grupo C<sub>1-10</sub> alifático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>C(O)R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>,

$-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{SR}^{21}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$  y  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$ ; o

5 (alquileo  $\text{C}_{0-10}$ )- $\text{Ar}^1$ , (alquilenilo  $\text{C}_{2-10}$ )- $\text{Ar}^1$ , en el que  $\text{Ar}^1$  es un grupo arilo  $\text{C}_{6-14}$  o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (haloalcoxi  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-10}$ , aminoalquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{22}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ ,  $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{SR}^{21}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$ , fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno sustituido  
10 independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ;

cada  $\text{R}^1$  es independientemente:

i) hidrógeno;

15 ii) un grupo arilo  $\text{C}_{6-14}$  o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NCS}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  alifático, (alquileo  $\text{C}_{1-10}$ )- $\text{Ar}^{10}$ , (alquilenilo  $\text{C}_{2-10}$ )- $\text{Ar}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^{12}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$  y  $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ; o

20 iii) un grupo alifático  $\text{C}_{1-10}$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NCS}$ ,  $\text{Ar}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^{12}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$  y  $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,

con la condición de que  $\text{R}^1$  sea distinto de hidrógeno cuando  $\text{R}^a$  o  $\text{R}^b$  es  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^1$ ,  $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})\text{R}^1$  o  $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^1$ ; y

25 cada  $\text{R}^2$  es independientemente  $-\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o, tomado conjuntamente con  $\text{NR}^1$ , forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ , halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ )alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$ )alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (fenil)alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;  
30

$\text{R}^3$  es  $-\text{H}$ , halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

35 cada uno de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  es independientemente  $-\text{H}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo,  $-\text{C}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ),  $-\text{C}(\text{O})$ (fenilo),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (fenilo),  $-\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) o  $-\text{S}(\text{O})_2$ (fenilo), en el que cada alquilo en los grupos representados por  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$  y haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , y en el que cada fenilo en los grupos representados por  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  y haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ;

40  $\text{R}^6$  es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,  $\text{R}^1$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ ,  $-\text{SOR}^1$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^1$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^1$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}^1$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{R}^1$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{ON}(\text{R})_2$ , o  $-\text{NRSO}_2\text{N}(\text{R})_2$ ;

cada  $\text{R}^{10}$  es independientemente:

i) hidrógeno;

45 ii) un grupo arilo  $\text{C}_{6-14}$  o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (haloalcoxi  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-10}$ , aminoalquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (fenilo)alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_{1-10}$  y alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-10}$ ; o

iii) un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub> y fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>;

5 cada R<sup>11</sup> es independientemente R<sup>10</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)R<sup>10</sup>, o

-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> tomados conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, y alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; y

10 cada R<sup>12</sup> es independientemente R<sup>10</sup> con la condición de que R<sup>12</sup> no sea hidrógeno;

cada R<sup>21</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R<sup>21</sup> está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y en el que el grupo alquilo representado por R<sup>21</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>; o

15 N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub> forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y amino; y

20 cada R<sup>22</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R<sup>22</sup> está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y en el que el grupo alquilo representado por R<sup>22</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>;

25 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-10</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el grupo alifático representado por R está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, y en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R, y los sustituyentes fenilo y heteroarilo para el grupo alifático representado por R independientemente están sustituidos opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, o

30 N(R)<sub>2</sub> forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; y

35 cada R' es independientemente alifático C<sub>1-10</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o grupo heterocíclico de 9-12 miembros, en el que el grupo alifático representado por R' está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, grupo heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -C(O)H, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), y en el que cada uno de los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico representados por R', y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representados por R' independientemente están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, nitro, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O(grupo heterocíclico no aromático), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alcoxi C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>0-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>0-6</sub>, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C<sub>0-6</sub> (sustituido opcionalmente con halógeno, -OH, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>,

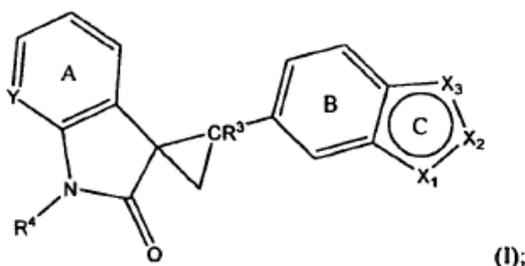
alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub> o grupo heterocíclico no aromático), (heteroarilo de 5-6 miembros)alcoxi C<sub>1-6</sub>, (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo);

- 5 cada Ar<sup>10</sup> es independientemente un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-10</sub>), -S(alquilo C<sub>1-10</sub>), alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (alcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-10</sub>, (alquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (dialquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-10</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-10</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>;

cada p es 1, 2 ó 3; y

cada q es 2, 3, 4 ó 5.

En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula Estructural siguiente:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

- 20 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada alquilo en los grupos representados por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, y en el que cada fenilo en los grupos representados por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y

- 25 cada R' es independientemente alifático C<sub>1-10</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que el grupo alifático representado por R' está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), y en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R', y los grupos fenilo y heteroarilo en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R' independientemente están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, nitro, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>0-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>0-6</sub>, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C<sub>0-6</sub> (sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo); y el resto de las variables son como se ha definido para la Fórmula Estructural (I').

- 40 En otra realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I') o (I) descritas anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención es un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Estructural (I') o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

5 Otra realización de la invención es un método para inhibir Aurora B y/o PLK-4 en un sujeto que necesita la inhibición de Aurora B y/o PLK-4, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I') o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I') o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste en terapia. La terapia es para tratar a un sujeto con cáncer. Alternativamente, la terapia es para inhibir Aurora B y/o PLK-4 en un sujeto que necesita la inhibición de Aurora B y/o PLK-4.

10 Otra realización de la invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I') o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con cáncer.

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I') o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la fabricación de un medicamento para inhibir Aurora B y/o PLK-4 en un sujeto que necesita la inhibición de Aurora B y/o PLK-4.

### 15 Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 muestra el efecto anti-angiogénesis del compuesto A13.

La Figura 2 muestra el efecto anti-angiogénesis de los compuestos A22 y A23.

### Descripción detallada de la invención

20 En una realización, la invención está dirigida a un compuesto espiro ciclopropil indolinona representado por la Fórmula Estructural (I') o (I). Los valores y valores alternativos para las variables en la Fórmula Estructural (I') o (I) se proporcionan en los párrafos siguientes:

El Anillo A y el Anillo B están sustituidos opcionalmente e independientemente en uno cualquiera o más átomos de carbono del anillo sustituibles, incluyendo la posición representada por "Y" cuando "Y" es CH. Los sustituyentes para el Anillo A están representados por R<sup>a</sup> y los sustituyentes para el Anillo B están representados por R<sup>b</sup>. Típicamente, el Anillo A tiene "n" sustituyentes; mientras que el Anillo B típicamente tiene "m" sustituyentes. Las definiciones para R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, "m" y "n" se proporcionan a continuación.

El Anillo C es un anillo heteroaromático de 5 miembros en el que uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es N, uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es NR<sup>5</sup> y uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es N o CR<sup>6</sup>. Alternativamente X<sub>3</sub> es CR<sup>6</sup>; X<sub>2</sub> es N y X<sub>1</sub> es NR<sup>5</sup>. En otra alternativa, X<sub>3</sub> es CR<sup>6</sup>; X<sub>2</sub> es N y X<sub>1</sub> es NH. En otra alternativa, X<sub>3</sub> es NR<sup>5</sup>; X<sub>2</sub> es N y X<sub>1</sub> es CR<sup>6</sup>. En otra alternativa, X<sub>3</sub> es NH; X<sub>2</sub> es N y X<sub>1</sub> es CR<sup>6</sup>.

30 Y es independientemente CH o N. Alternativamente, Y es CR<sup>6</sup>.

Cada R<sup>a</sup> y cada R<sup>b</sup> son independientemente halógeno, -C(O)OR<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>1</sup>, -C(S)R<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -S(O)R<sup>1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>S(O)R<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)OR<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)ONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>; -NO<sub>2</sub>, -CN, -NCS; o dos grupos R<sup>a</sup> *orto* tomados conjuntamente forman -O-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-O-, -S-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-S- o -[CH<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-; o un grupo alifático C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>C(O)R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(O)OR<sup>21</sup>, -OC(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -C(O)R<sup>21</sup>, -C(O)OR<sup>21</sup> y -OC(O)R<sup>21</sup>; o (alquilenilo C<sub>0-10</sub>)-Ar<sup>1</sup>, (alquenileno C<sub>2-10</sub>)-Ar<sup>1</sup>. Alternativamente, cada R<sup>a</sup> y cada R<sup>b</sup> es independientemente halógeno, ciano, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> representado por R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-6</sub>, y alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; y el fenilo o el heteroarilo de 5-12 miembros (por ejemplo, piridilo, tiazolilo, piracínilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo o pirimidinilo) representado por R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-6</sub>, y alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>. En otra alternativa, cada R<sup>a</sup> es halógeno, ciano, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>) y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>. En otra alternativa, R<sup>a</sup> es halógeno, ciano, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, O(alquilo C<sub>1-6</sub>) y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>. En otra alternativa, R<sup>a</sup> es halógeno, -NH<sub>2</sub>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)amina o alcoxi C<sub>1-6</sub>. En otra alternativa, R<sup>b</sup> es -F, Cl o metilo. En otra alternativa, R<sup>a</sup> es -F, metoxi, metilo o etilo.

Cada R<sup>1</sup> es independientemente: i) hidrógeno; ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NCS, alifático C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>, (alquilenilo C<sub>1-10</sub>)-Ar<sup>10</sup>, (alqueniлено C<sub>2-10</sub>)-Ar<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(S)R<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>; o iii) un grupo alifático C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NCS, Ar<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(S)R<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, con la condición de que R<sup>1</sup> sea distinto de hidrógeno cuando R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> es -S(O)R<sup>1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>S(O)R<sup>1</sup> o -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>. Alternativamente, cada R<sup>1</sup> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-3</sub>), -S(alquilo C<sub>1-3</sub>) y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

Cada R<sup>2</sup> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-6</sub>, o, tomado conjuntamente con NR<sup>1</sup>, forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenil)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros. Alternativamente, R<sup>2</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

R<sup>3</sup> es -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>. Alternativamente, R<sup>3</sup> es -H.

R<sup>4</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada alquilo en los grupos representados por R<sup>4</sup> independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>. y en el que cada fenilo en los grupos representados por R<sup>4</sup> independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>. Alternativamente, R<sup>4</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada fenilo en el grupo representado por R<sup>4</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano y nitro. En otra alternativa, R<sup>4</sup> es -H, metilo, etilo, 2-metoxietilo o -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>. En otra alternativa, R<sup>4</sup> es -H o metilo. En otra alternativa, R<sup>4</sup> es -H.

R<sup>5</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada alquilo en los grupos representados por R<sup>5</sup> independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-6</sub> y en el que cada fenilo en los grupos representados por R<sup>5</sup> independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>. Alternativamente, R<sup>5</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada fenilo en el grupo representado por R<sup>5</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano y nitro. En otra alternativa, R<sup>5</sup> es -H.

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, R', -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>3</sub>R', -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)R', -NRSO<sub>2</sub>R', -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)ON(R)<sub>2</sub>, o -NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>. Alternativamente, R<sup>6</sup> es fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH=CH-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -C≡C-(fenilo sustituido opcionalmente) o -C≡C-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente). Los heteroarilos de 5-12 miembros ejemplares en el grupo representado por R<sup>6</sup> incluyen piridilo, tiazolilo, piracínilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En otra alternativa, los heteroarilos de 5-12 miembros ejemplares en el grupo representado por R<sup>6</sup> incluyen piridinilo, pirimidinilo o piracínilo.

sustituido opcionalmente. En otra alternativa, R<sup>6</sup> es fenilo sustituido opcionalmente, -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente) o -C≡C-(fenilo sustituido opcionalmente). Los sustituyentes ejemplares para el fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por R<sup>6</sup> incluyen halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-pirrolidinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-piperacinilo, en el que el N-piperacinilo está sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>. Alternativamente, los sustituyentes ejemplares para el fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por R<sup>6</sup> incluyen halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-pirrolidinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperacinilo, en el que el N-piperacinilo está sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>. En otra alternativa, los sustituyentes ejemplares para el fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por R<sup>6</sup> incluyen halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-pirrolidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperacinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-oxazepanilo, en el que el N-piperacinilo está sustituido opcionalmente en N' con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>. Cuando está sustituido, el fenilo y el grupo heteroarilo de 5-12 miembros representados por R<sup>6</sup> pueden tener uno o más sustituyentes. En otra alternativa, R<sup>6</sup> es -CH=CH-(fenilo); en el que el fenilo en -CH=CH-(fenilo) está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-pirrolidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperacinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-oxazepanilo, en el que el N-piperacinilo está sustituido opcionalmente en N' con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>. En otra alternativa más, R<sup>6</sup> es fenilo sustituido opcionalmente con -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperacinilo, en el que el N-piperacinilo está sustituido opcionalmente en N' con alquilo C<sub>1-6</sub> o (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>.

Cada R<sup>10</sup> es independientemente: i) hidrógeno; ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (alcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, aminoalquilo C<sub>1-10</sub>, (alquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (dialquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-10</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-10</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>; o iii) un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub> y fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>.

Cada R<sup>11</sup> es independientemente R<sup>10</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)R<sup>10</sup>, o -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, y alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>.

Cada R<sup>12</sup> es independientemente R<sup>10</sup> con la condición de que R<sup>12</sup> no sea hidrógeno;

Cada R<sup>21</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R<sup>21</sup> está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y en el que el grupo alquilo representado por R<sup>21</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>; o N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub> forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y amino; y

Cada R<sup>22</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R<sup>22</sup> está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y en el que el grupo alquilo representado por R<sup>22</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>;

Cada R es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-10</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros. El grupo alifático representado por R está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, y en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R, y los sustituyentes fenilo y heteroarilo para el grupo alifático representado por R independientemente están sustituidos opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, o N(R)<sub>2</sub> forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

Cada R' es independientemente alifático C<sub>1-10</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o heterocíclico de 9-12 miembros. El grupo alifático representado por R' está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -C(O)H, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), y cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R', y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R' independientemente están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, nitro, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alcoxi C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>0-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>0-6</sub>, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C<sub>0-6</sub> (sustituido opcionalmente con halógeno, -OH, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> o grupo heterocíclico no aromático), (heteroarilo de 5-6 miembros)alcoxi C<sub>1-6</sub>, (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo). Alternativamente los sustituyentes adecuados para cada uno de los grupos alifático, fenilo y heteroarilo representados por R', y los grupos fenilo y heteroarilo en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R' son independientemente como se describe para los grupos fenilo y heteroarilo de 5-12 miembros representados por R<sup>6</sup>.

Ar<sup>1</sup> es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (alcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, aminoalquilo C<sub>1-10</sub>, (alquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (dialquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, -N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>C(O)R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NRC(O)ON(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -C(O)R<sup>21</sup>, -C(O)OR<sup>21</sup>, -OC(O)R<sup>21</sup>, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno sustituidos independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>.

Cada Ar<sup>10</sup> es independientemente un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-10</sub>), -S(alquilo C<sub>1-10</sub>), alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (alcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-10</sub>), (alquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (dialquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-10</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-10</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-10</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>.

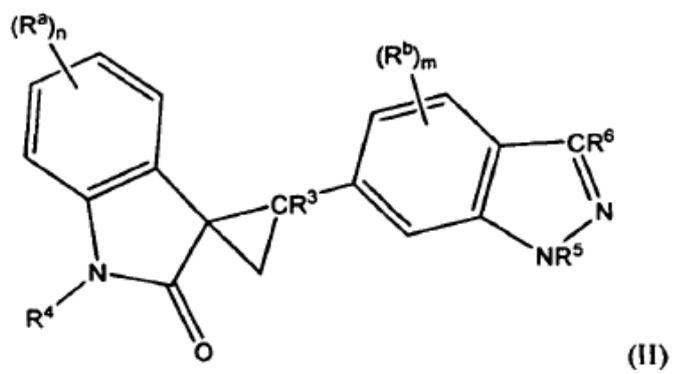
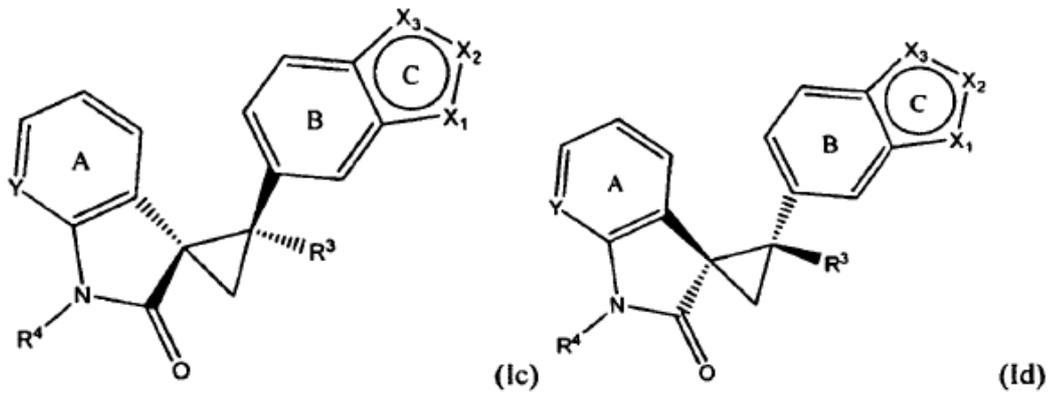
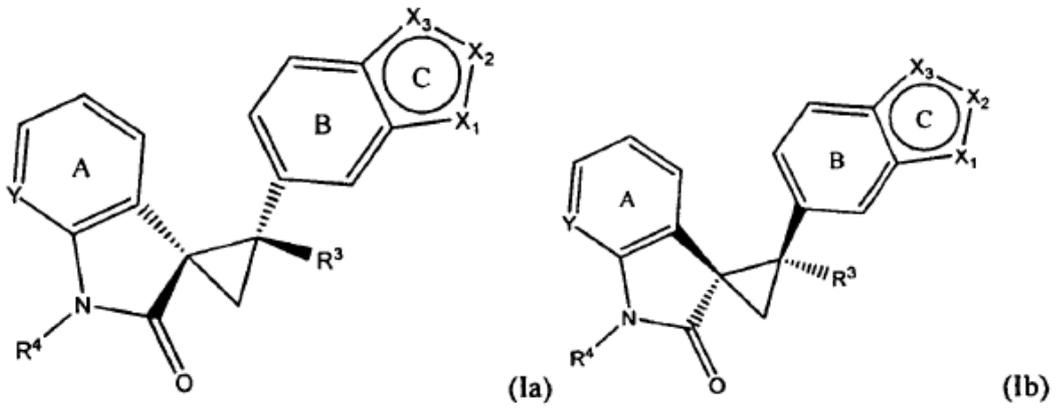
Cada n es 0, 1, 2, 3 ó 4. Alternativamente, cada n es 0, 1 ó 2.

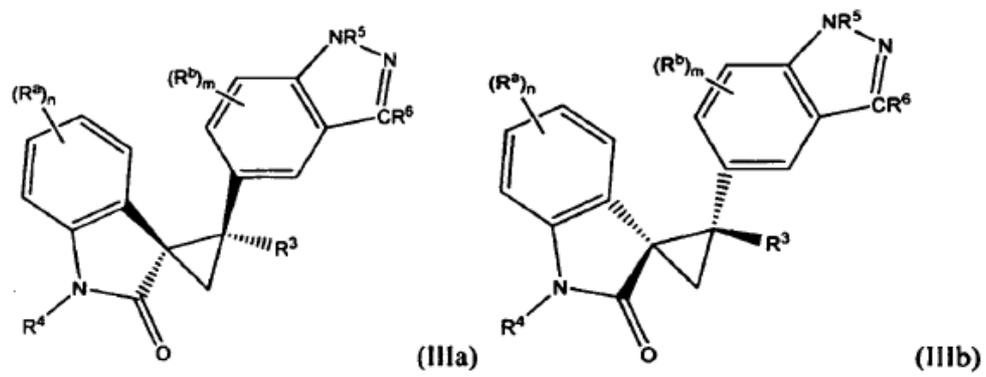
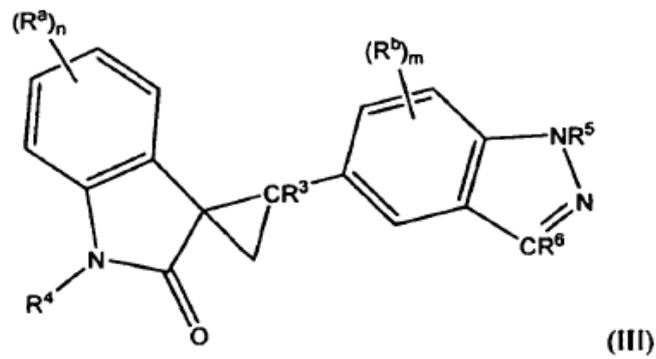
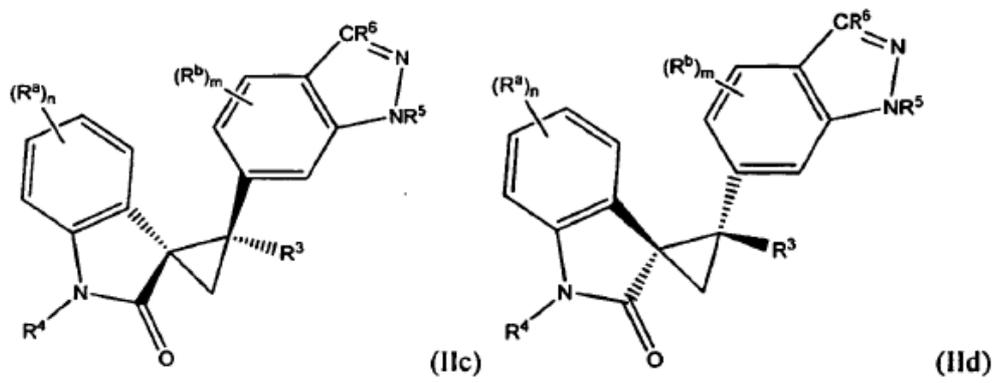
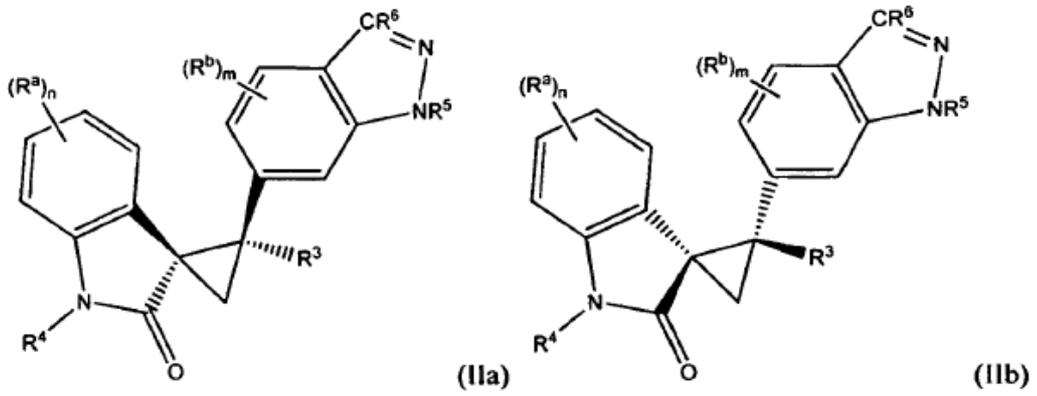
Cada m es 0, 1, 2 ó 3. Alternativamente, cada m es 0 ó 1. En otra alternativa, m es 0.

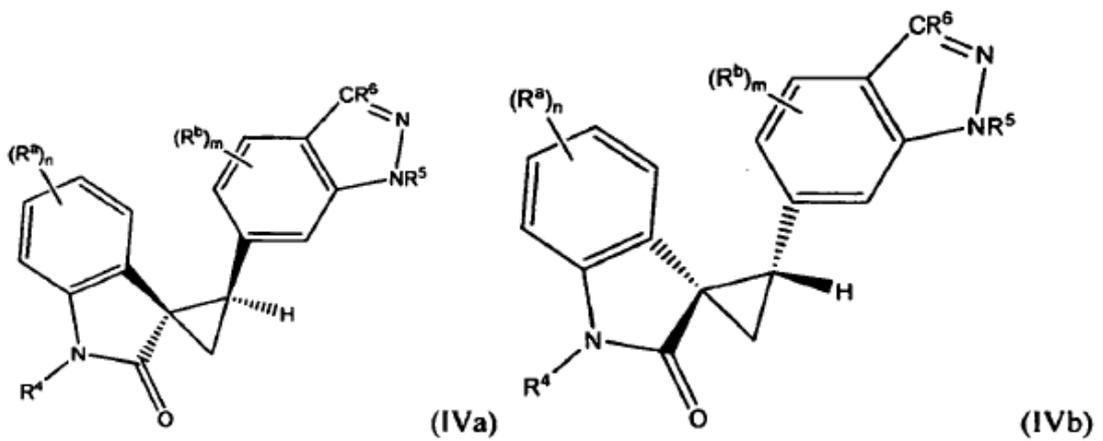
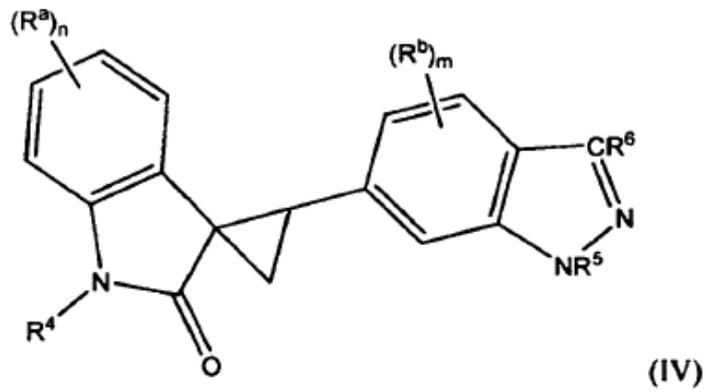
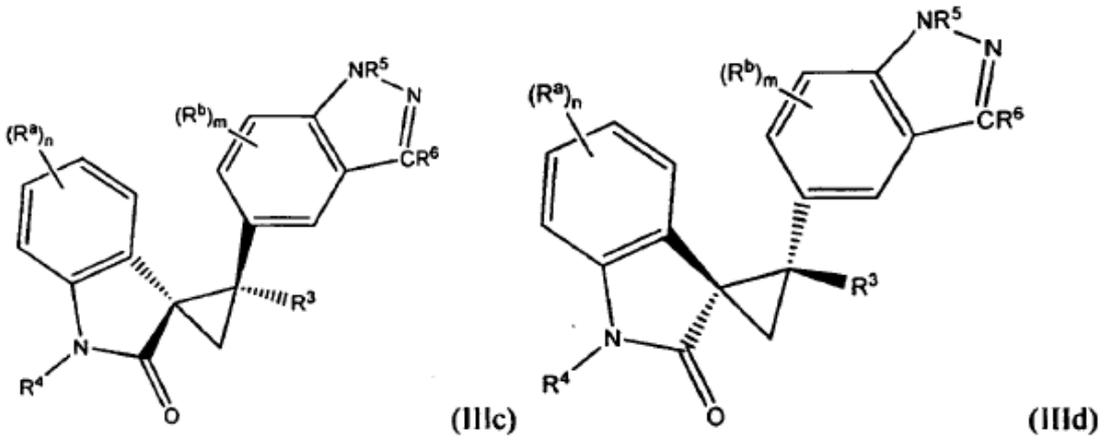
Cada p es 1, 2 ó 3; y

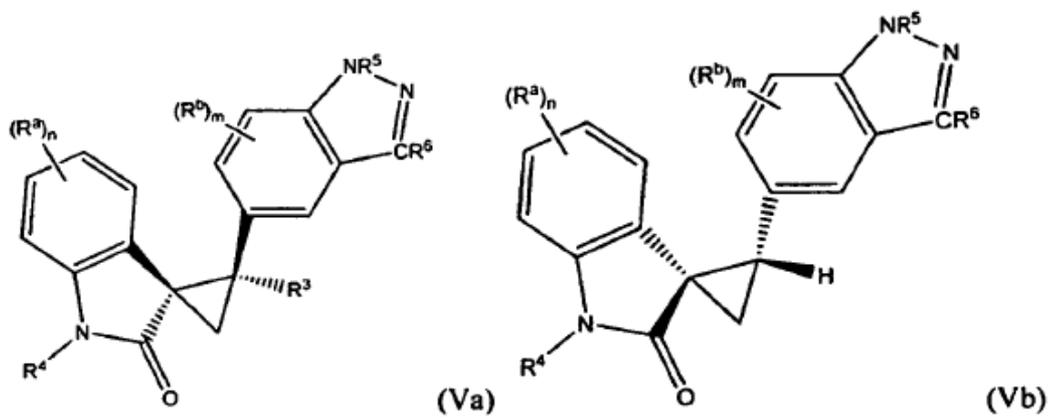
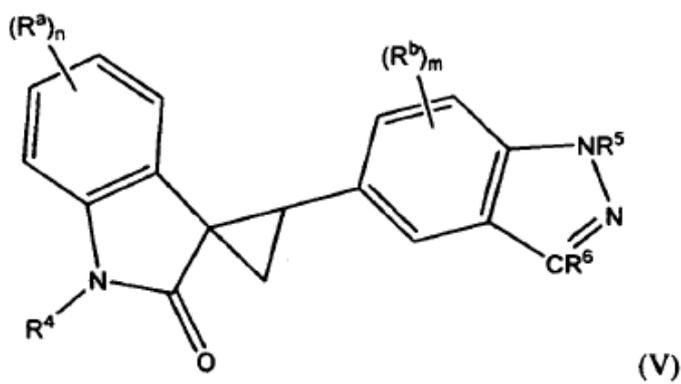
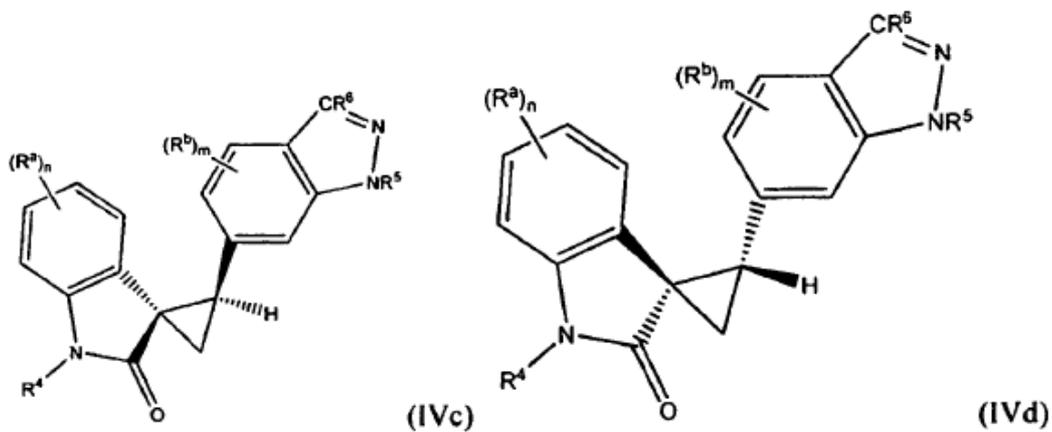
Cada q es 2, 3, 4 ó 5.

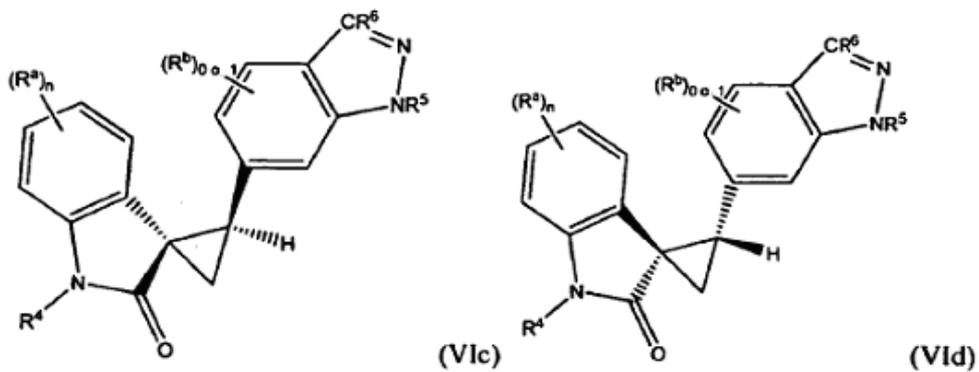
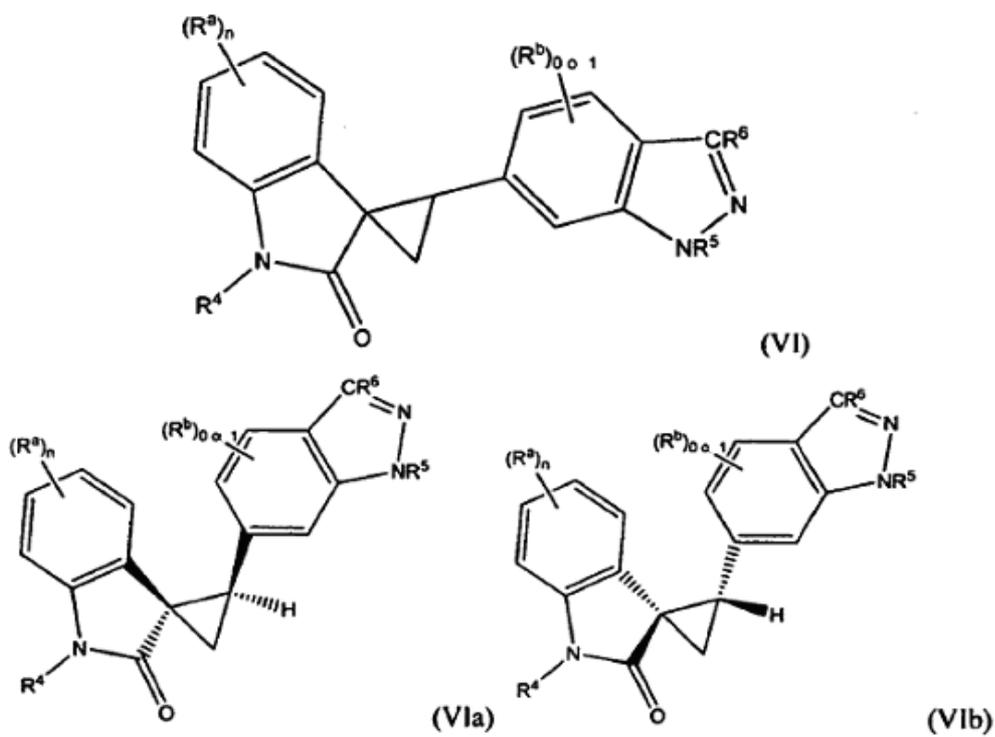
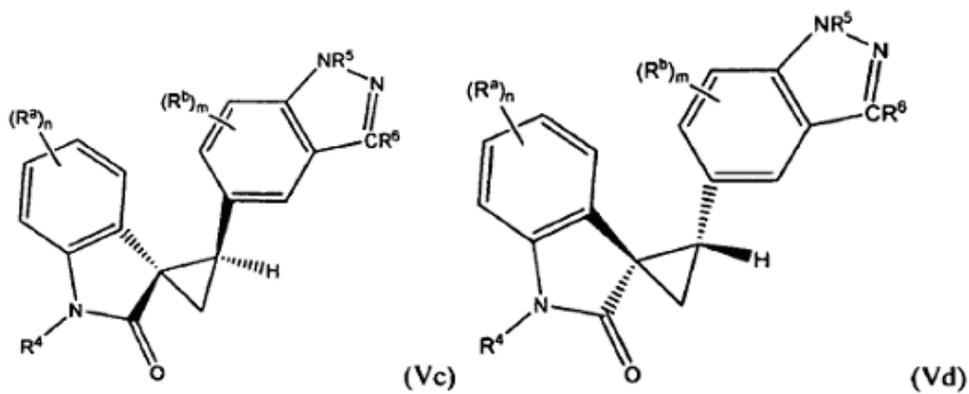
Otra realización de la invención es un compuesto representado por una cualquiera de las fórmulas estructurales siguientes (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

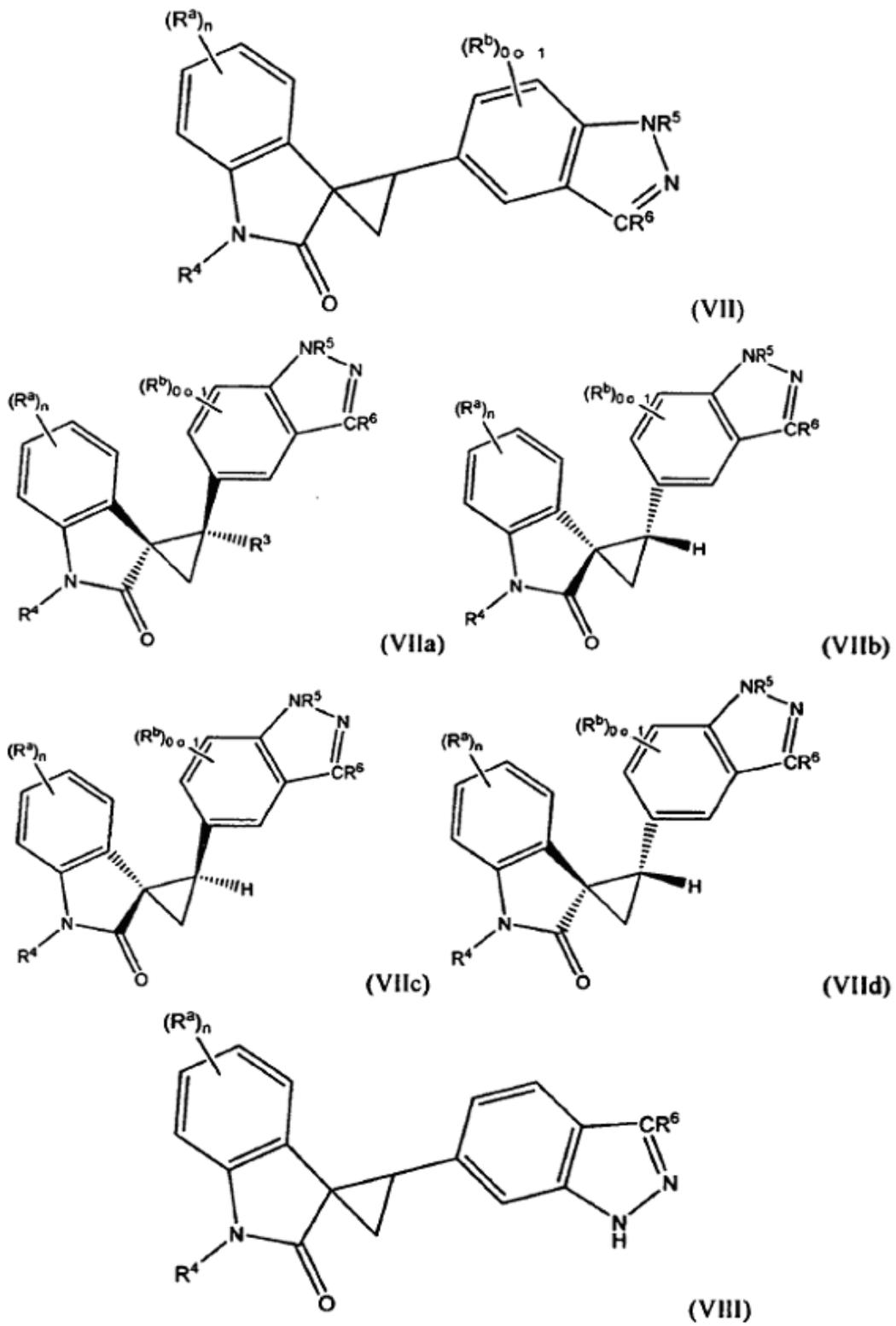


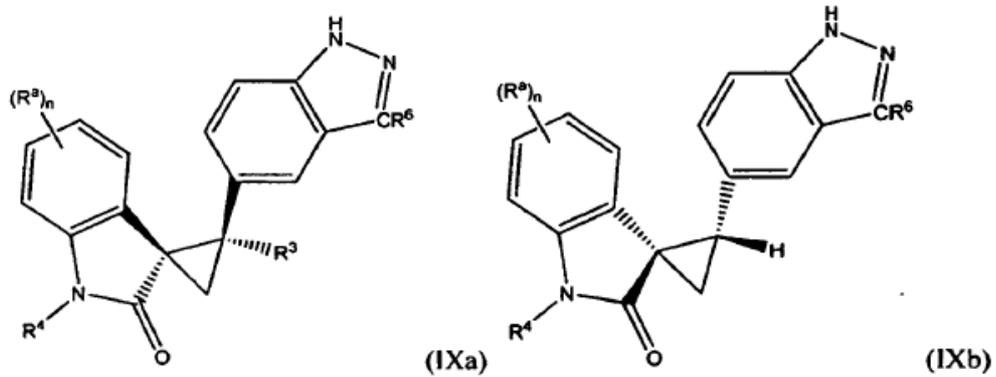
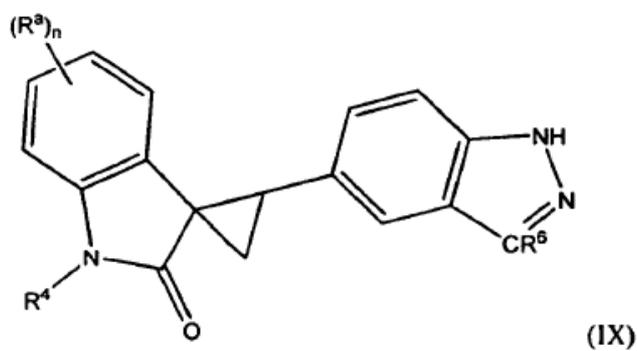
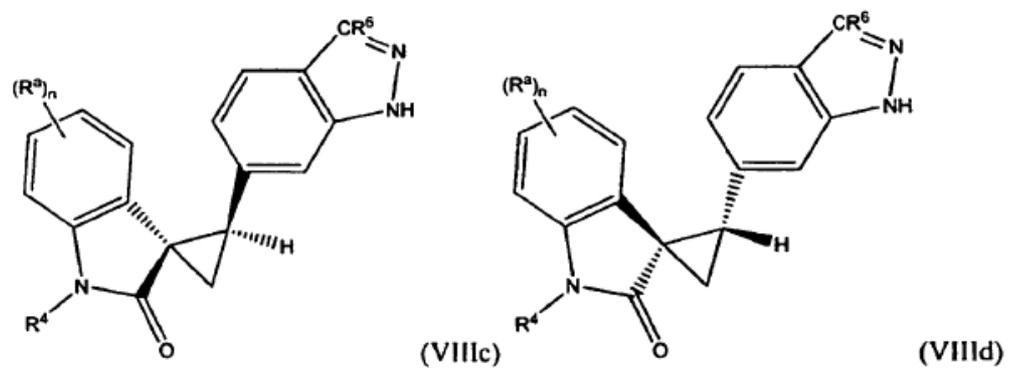
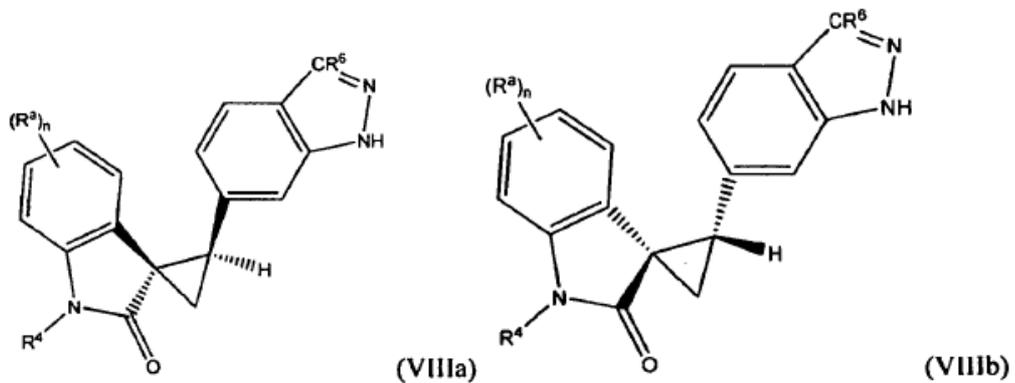


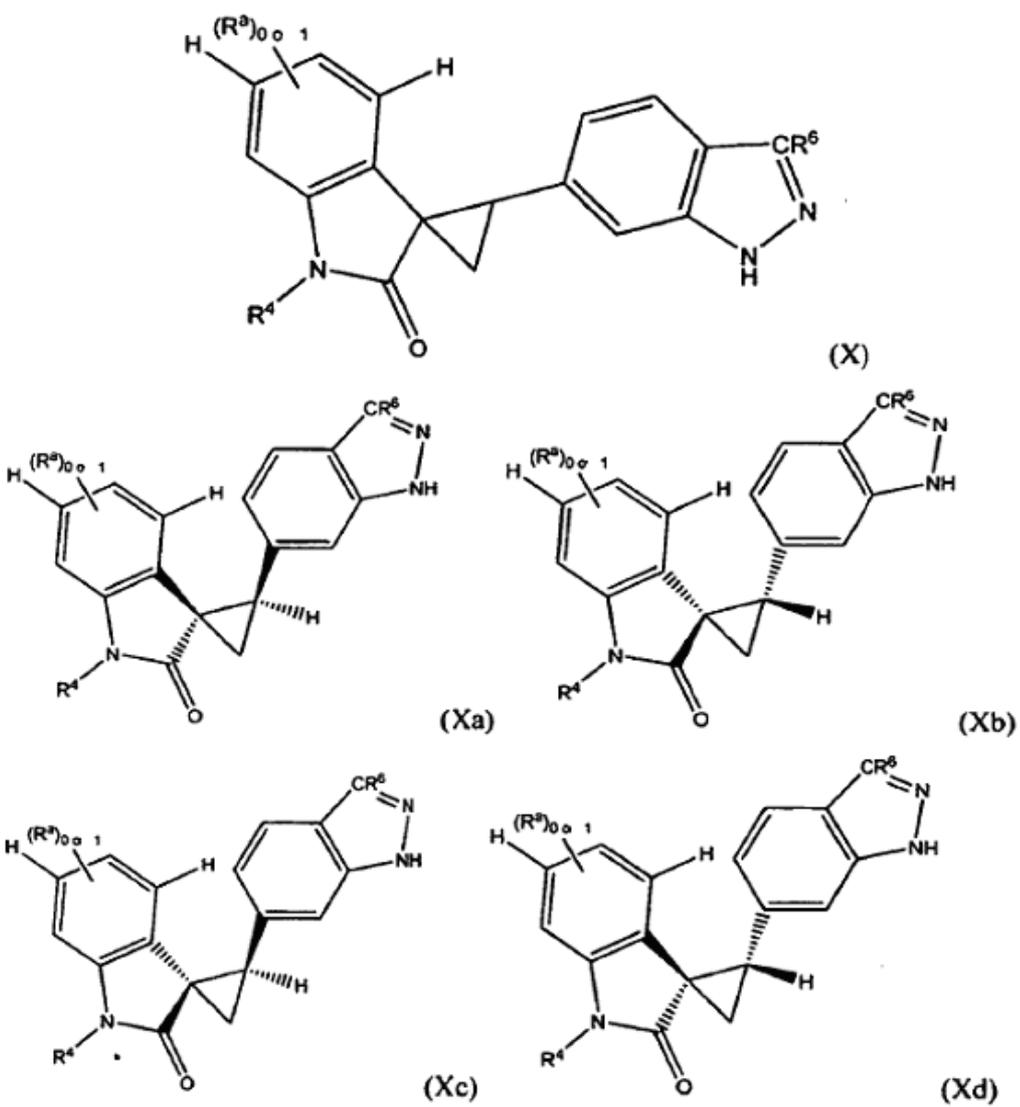
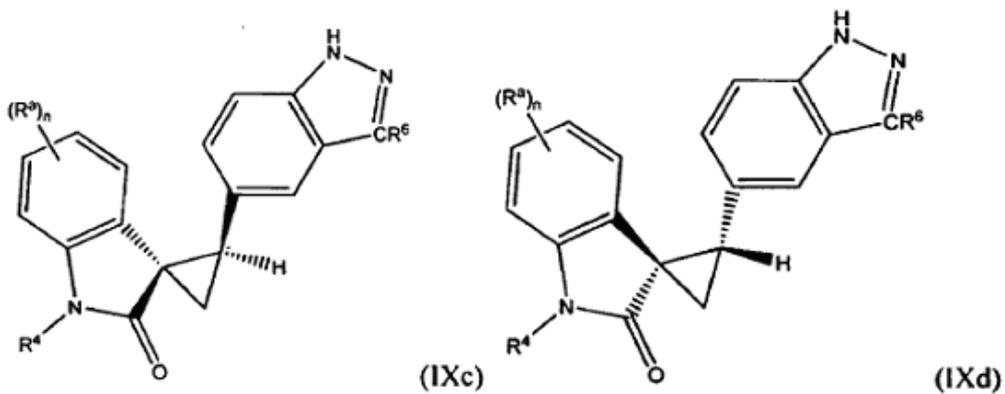


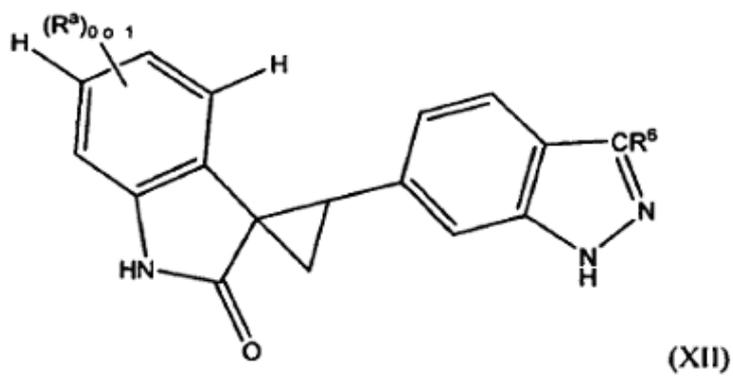
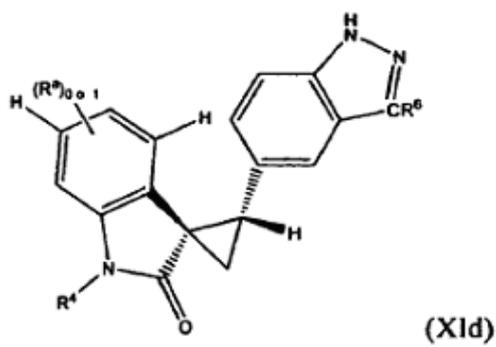
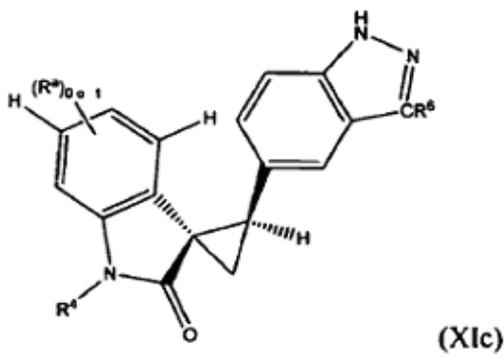
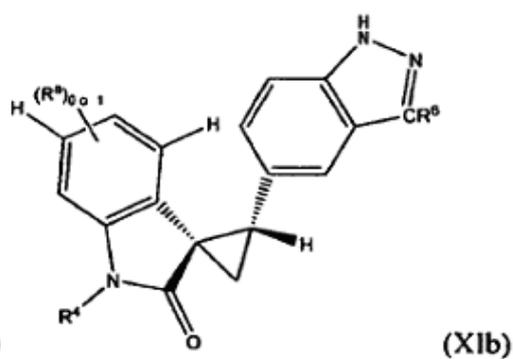
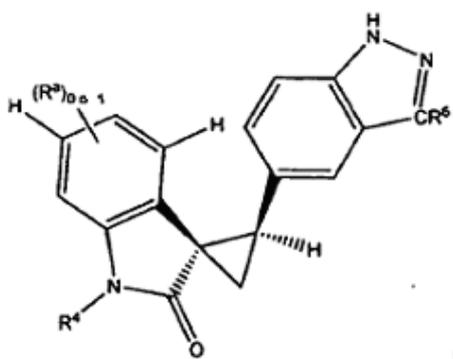
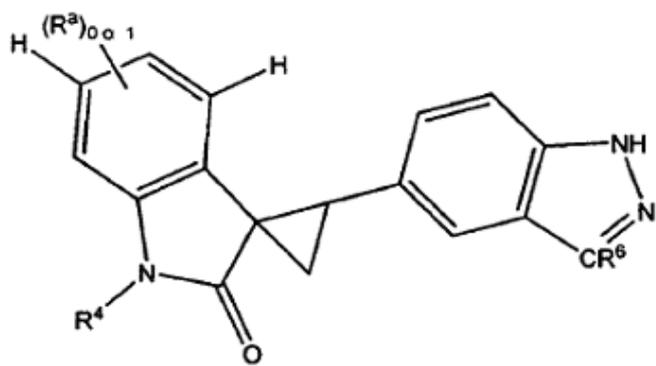


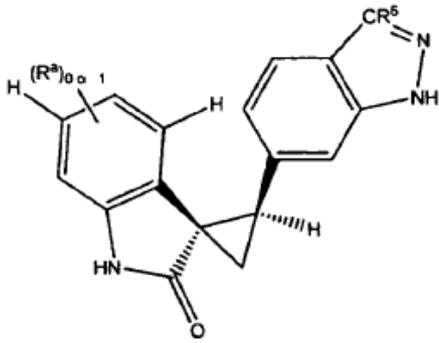




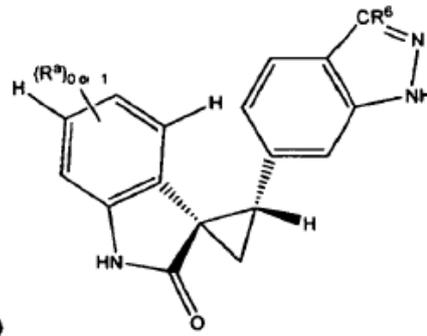




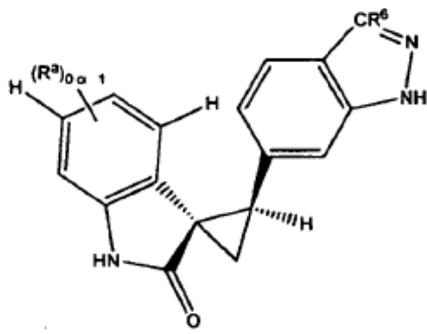




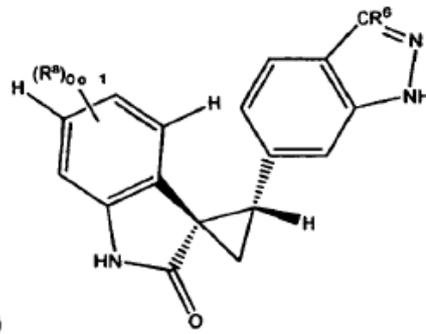
(XIIa)



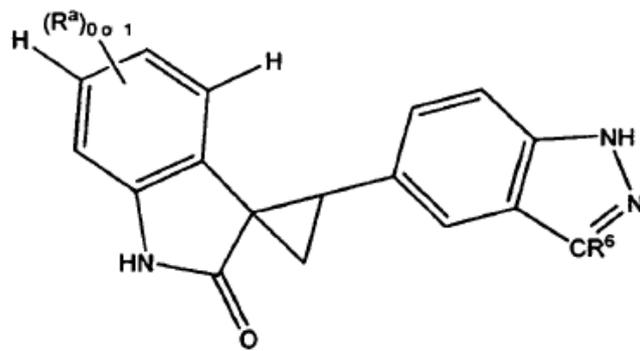
(XIIb)



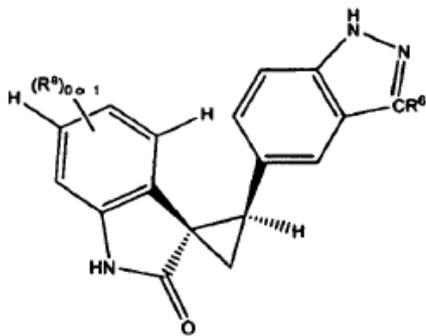
(XIIc)



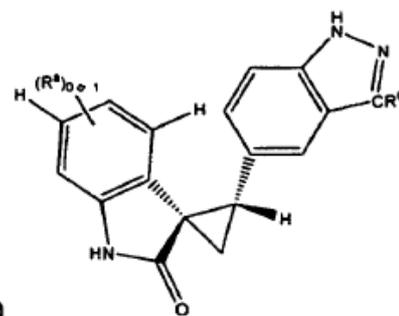
(XIId)



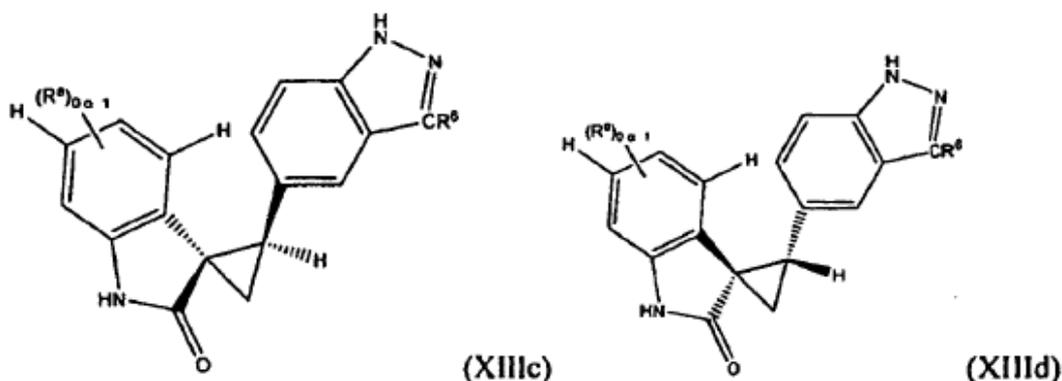
(XIII)



(XIIIa)



(XIIIb)



Los valores y valores alternativos para las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId) son como se han descrito para las Fórmulas Estructurales (I') o (I) anteriormente.

5 En una segunda realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(VII), (IIa)-(VIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(VIIc) y (IId)-(VIIId) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que  $R^5$  es -H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, -C(O)(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo  $C_{1-6}$ ) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada fenilo en el grupo representado por  $R^5$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , ciano y nitro; y los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I') o (I).

10 En una tercera realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(XI), (IIa)-(XIa), (IIb)-(XIb), (IIc)-(XIc) y (IId)-(XIId) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que  $R^4$  es -H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, -C(O)(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo  $C_{1-6}$ ) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada fenilo en el grupo representado por  $R^4$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , ciano y nitro;  $R^5$ , cuando está presente (como en las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(VII), (IIa)-(VIIa), (IIb)-(VIIb), (IIc)-(VIIc) y (IId)-(VIIId)), se selecciona de la misma lista de valores que  $R^4$ , pero se selecciona independientemente respecto a  $R^4$ ; y los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I') o (I).

20 En una cuarta realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que  $R^4$ , cuando está presente (como en las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(XI), (IIa)-(XIa), (IIb)-(XIb), (IIc)-(XIc) y (IId)-(XIId)), y  $R^5$ , cuando está presente (como en las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(VII), (IIa)-(VIIa), (IIb)-(VIIb), (IIc)-(VIIc) y (IId)-(VIIId)), son independientemente -H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, -C(O)(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo  $C_{1-6}$ ) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada fenilo en el grupo representado por  $R^5$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , ciano y nitro;  $R^6$  es fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH=CH-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -C≡C-(fenilo sustituido opcionalmente) o -C≡C-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente); y los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I') o (I). Los heteroarilos de 5-12 miembros ejemplares en el grupo representado por  $R^6$  incluyen piridilo, tiazolilo, piracinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. Un grupo alternativo de heteroarilos de 5-12 miembros ejemplares en el grupo representado por  $R^6$  incluye piridinilo, pirimidinilo o piracinilo sustituido opcionalmente.

35 En una quinta realización, para las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(XI), (IIa)-(XIa), (IIb)-(XIb), (IIc)-(XIc) y (IId)-(XIId),  $R^4$  es -H, metilo, etilo, 2-metoxietilo o -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I') o (I).

En una sexta realización, R<sup>6</sup> es fenilo sustituido opcionalmente, -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente) o -C≡C-(fenilo sustituido opcionalmente). Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I') o (I) o en la quinta realización.

5 Los sustituyentes ejemplares para el fenilo y grupo heteroarilo de 5-12 miembros representado por R<sup>6</sup> en la cuarta o sexta realización incluyen halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-pirrolidinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-piperacinilo, en el que el N-piperacinilo está  
10 sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>. Una lista alternativa de sustituyentes ejemplares para el fenilo y grupo heteroarilo de 5-12 miembros representado por R<sup>6</sup> en la cuarta o sexta realización incluye halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-pirrolidinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperacinilo, en el que el N-piperacinilo está sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>. En una séptima realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId), en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, cuando están presentes (como en (Ia)-(Id), (II)-(VII), (IIa)-(VIIa), (IIb)-(VIIb), (IIc)-(VIIc) y (IId)-(VIId)), son independientemente halógeno, ciano, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros (por ejemplo, piridilo, tiazolilo, piracinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo o pirimidinilo), en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> representado por R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; y el fenilo o el heteroarilo de 5-12 miembros representado por R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; cada R<sup>1</sup> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-3</sub>), -S(alquilo C<sub>1-3</sub>) y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y el resto de las variables se definen como en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta realización. En una octava realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId), en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, cuando están presentes (como en (Ia)-(Id), (II)-(VII), (IIa)-(VIIa), (IIb)-(VIIb), (IIc)-(VIIc) y (IId)-(VIId)), son independientemente halógeno, ciano, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>) y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; cada R<sup>1</sup> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-3</sub>), -S(alquilo C<sub>1-3</sub>) y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y el resto de las variables se definen como en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta realización.

40 En una novena realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId), en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, cuando están presentes (como en (Ia)-(Id), (II)-(VII), (IIa)-(VIIa), (IIb)-(VIIb), (IIc)-(VIIc) y (IId)-(VIId)), son independientemente halógeno, -NH<sub>2</sub>, (alquilo C<sub>1-6</sub>)amina o alcoxi C<sub>1-6</sub>; y el resto de las variables se definen como en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta realización.

45 En una décima realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId), en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, cuando están presentes (como en (Ia)-(Id), (II)-(VII), (IIa)-(VIIa), (IIb)-(VIIb), (IIc)-(VIIc) y (IId)-(VIId)), son independientemente -F, metilo, etilo o metoxi; y el resto de las variables se definen como en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta realización.

50 En una decimoprimera realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId), en el que R<sup>6</sup> es -CH=CH-(fenilo); en el que el fenilo en -CH=CH-(fenilo) está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-pirrolidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperacinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-oxazepanilo, en el que el N-piperacinilo está sustituido opcionalmente en N' con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables se definen como en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena o  
55 décima realización.

En una decimosegunda realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId), en el que R<sup>6</sup> es fenilo sustituido opcionalmente con -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-N-piperacínilo, en el que el N-piperacínilo está sustituido opcionalmente en N' con alquilo C<sub>1-6</sub> o (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables se definen como en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena o décima realización.

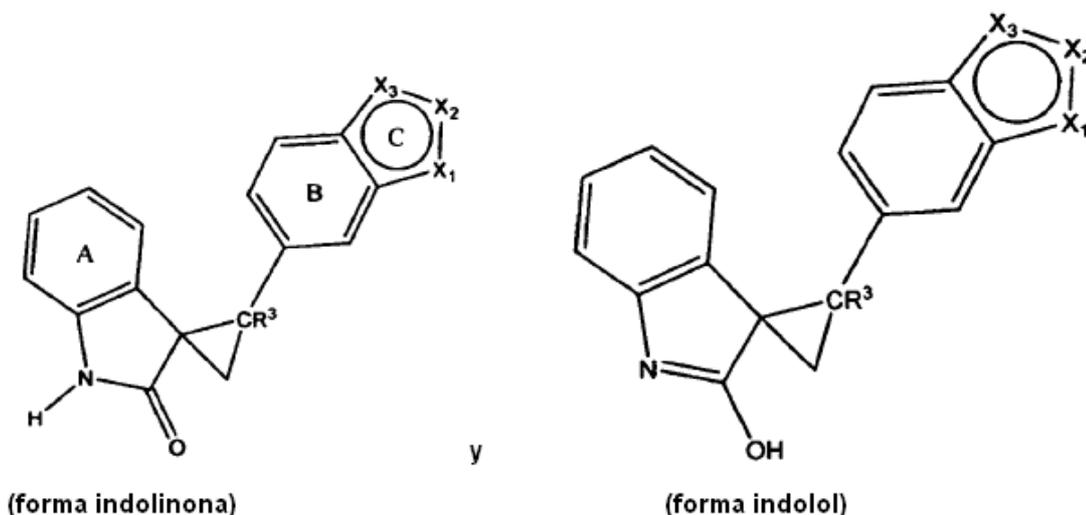
En una decimotercera realización, la invención está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de (Ia)-(Id), (II)-(XIII), (IIa)-(XIIIa), (IIb)-(XIIIb), (IIc)-(XIIIc) y (IId)-(XIIIId), R<sup>a</sup> es -F, metilo, etilo o metoxi; y R<sup>4</sup>, cuando está presente (como en las Fórmulas Estructurales (Ia)-(Id), (II)-(XI), (IIa)-(XIa), (IIb)-(XIb), (IIc)-(XIc) y (IId)-(XId)), es -H o metilo. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables se definen como en la decimoprimera o decimosegunda realización.

Los ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen aquellos ejemplificados en los ejemplos más adelante, estereoisómeros de éstos, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

El recitado "el fenilo y el heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por R<sup>6</sup>", se refiere al fenilo y heteroarilo de 5-12 miembros en cualquier valor para la variable R<sup>6</sup> que consiste en fenilo o un heteroarilo de 5-12 miembros o que comprende fenilo o un heteroarilo de 5-12 miembros. Por ejemplo, cuando R<sup>6</sup> se define como que es "fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH=CH-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -C≡C-(fenilo sustituido opcionalmente) o -C≡C-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente)", entonces la expresión "el fenilo y el heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por R<sup>6</sup>", se refiere al fenilo y al heteroarilo de 5-12 miembros representado por R<sup>6</sup>, así como al resto fenilo y al resto heteroarilo de 5-12 miembros en los grupos -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH=CH-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -C≡C-(fenilo sustituido opcionalmente) o -C≡C-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente).

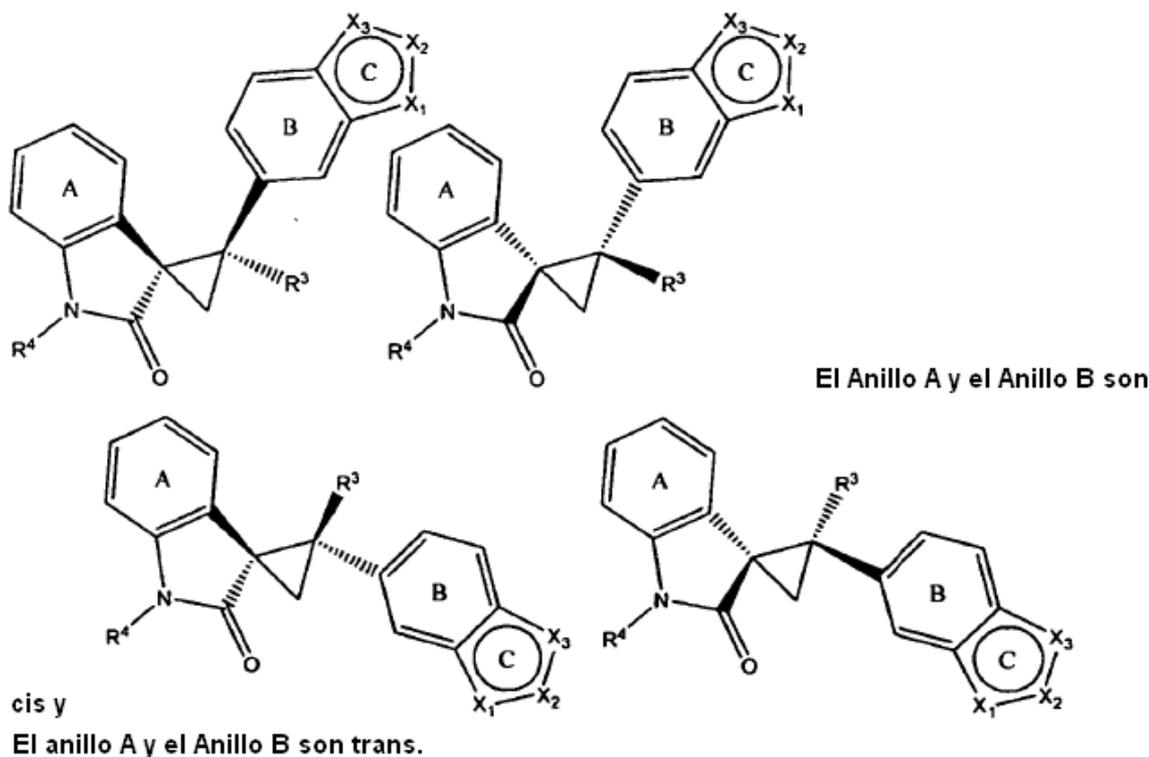
En las Fórmulas Estructurales descritas en la presente memoria, cuando un o unos átomos de hidrógeno se representan en una o unas posiciones particulares del o de los anillos aromáticos de la o las fórmulas estructurales, no se permite ninguna sustitución en esa (esas) posición o posiciones particulares.

Existen formas tautómeras cuando un compuesto es una mezcla de dos o más compuestos estructuralmente distintos que están en equilibrio rápido. Ciertos compuestos de la invención existen como formas tautómeras. Por ejemplo, el compuesto siguiente representado por la Fórmula Estructural (I') o (I) incluye al menos las formas tautómeras siguientes:



Debe entenderse que cuando una forma tautómera de un compuesto se representa por nombre o estructura, se incluyen todas las formas tautómeras del compuesto.

5 Los compuestos de la invención contienen al menos dos centros quirales y un ciclopropano y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros acerca del ciclopropano (es decir, isómeros *cis/trans*), enantiómeros y/o diastereómeros. Cuando los compuestos de la invención se representan o se nombran sin que se indique la estereoquímica, debe entenderse que están englobadas tanto las formas estereoméricamente puras (por ejemplo, *cis* pura o *trans* pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) como las mezclas estereoisoméricas. Por ejemplo, los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I') o (I) tienen los isómeros "*cis*" y "*trans*" mostrados a continuación:



10 La expresión "el Anillo A y el Anillo B son *cis*", significa que el Anillo A y el Anillo B están ambos en el mismo lado del ciclopropano, mientras que la expresión "el Anillo A y el Anillo B son *trans*", significa que el Anillo A y el Anillo B están en diferentes lados del ciclopropano. Los estereoisómeros de la variedad *cis/trans* también se refieren como isómeros geométricos. De acuerdo con esto, los compuestos de la invención representados por la Fórmula Estructural (I)-(XIII) incluyen el isómero *cis* puro, el isómero *trans* puro, y mezclas de éstos, incluyendo las mezclas *cis/trans* enriquecidas en el isómero geométrico *cis* y mezclas *cis/trans* enriquecidas en el isómero geométrico *trans*. Por ejemplo, las Fórmulas Estructurales (Ia)-(XIIIa) y (Ib)-(XIIIb), representan una relación *cis* entre el Anillo A y B, mientras que, por ejemplo, en las Fórmulas Estructurales (Ic)-(XIIIc) y (Id)-(XIIIId), la relación entre el Anillo A y B es *trans*. Debe entenderse que tanto la forma *cis* como *trans* de las Fórmulas Estructurales (I)-(XIII) respecto a los Anillos A y B están englobadas dentro de la invención.

20 Cuando un isómero geométrico se representa por nombre o estructura, debe entenderse que la pureza isomérica geométrica del isómero geométrico nombrado o representado es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ó 99,9% pura en peso. La pureza isomérica geométrica se determina dividiendo el peso del isómero geométrico nombrado o representado en la mezcla por el peso total de ambos isómeros geométricos en la mezcla.

25 La mezcla racémica significa 50% de un enantiómero y 50% de su enantiómero correspondiente. La invención engloba todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y racémicas, y mezclas diastereoméricas de los compuestos de la invención.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante métodos muy conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Pueden obtenerse también enantiómeros y diastereómeros a partir de intermedios,

reactivos y catalizadores diastereoméricamente o enantioméricamente puros, mediante métodos de síntesis asimétrica muy conocidos.

5 Cuando un compuesto es designado por un nombre o estructura que indique un único enantiómero, a no ser que se indique otra cosa, el compuesto es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ó 99,9% ópticamente puro (referido también como "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero nombrado o representado dividido por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros.

10 Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o representa por estructura, y la estructura nombrada o representada engloba más de un estereoisómero (por ejemplo, como en una pareja diastereomérica), debe entenderse que se incluye uno de los estereoisómeros englobados o cualquier mezcla de los estereoisómeros englobados. Debe entenderse además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% ó 99,9% en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros englobados por el nombre o estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

15 En la invención están incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos descritos tienen grupos amina básicos y por lo tanto pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido(s) farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición a ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico), y de ácidos orgánicos (tales como ácidos acético, becenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico). Los compuestos de la invención con grupos ácidos  
20 tales como ácidos carboxílicos, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base(s) farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como las sales de sodio y potasio) y sales de metal alcalinotérreo (tales como las sales de magnesio y calcio). Los compuestos con un grupo amonio cuaternario también contienen un contraión tal como cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato, y semejantes. Otros ejemplos de dichas sales incluyen hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos, o mezclas de éstos, incluyendo mezclas racémicas], succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico.

El término "halo", tal y como se usa en la presente memoria, significa halógeno e incluye cloro, flúor, bromo y yodo.

30 Un "grupo alifático" es acíclico, no aromático, consiste solamente en carbono e hidrógeno, y puede contener opcionalmente una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal o ramificada. Un grupo alifático contiene típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente veinte átomos de carbono, típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente diez átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente seis átomos de carbono. Un "grupo alifático sustituido" está  
35 sustituido en uno cualquiera o más "átomos de carbono sustituibles". Un "átomo de carbono sustituible" en un grupo alifático es un carbono en el grupo alifático que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. Un "grupo haloalifático" es un grupo alifático, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

40 El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto más grande, tal como "alcoxi", "haloalquilo", "arilalquilo", "alquilamina", "dialquilamina", "alquilamino", "dialquilamino", "alquilcarbonilo", "alcoxycarbonilo", y semejantes, significa un grupo alifático saturado de cadena lineal o ramificada. Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se refiere como "alquilo inferior". De manera similar, los términos "alcoxi inferior", "haloalquilo inferior", "arilalquilo inferior", "alquilamina inferior", "dialquilamina inferior", "alquilamino inferior", "dialquilamino inferior", "alquilcarbonilo inferior" y "alcoxycarbonilo inferior", incluyen cadenas saturadas lineales y ramificadas que contienen uno a seis átomos  
45 de carbono.

El término "alqueno" significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace.

El término "alquino" significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace.

50 El término "alcoxi" significa -O-alquilo; "hidroxialquilo" significa alquilo sustituido con hidroxilo; "aralquilo" significa alquilo sustituido con un grupo arilo; "alcoxialquilo" significa alquilo sustituido con un grupo alcoxi; "alquilamina" significa amina sustituida con un grupo alquilo; "cicloalquilalquilo" significa alquilo sustituido con cicloalquilo; "dialquilamina" significa amina sustituida con dos grupos alquilo; "alquilcarbonilo" significa -C(O)-R, en el que R es alquilo; "alcoxycarbonilo" significa -C(O)-OR, en el que R es alquilo; y en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

Los términos “haloalquilo” y “haloalcoxi” significan alquilo o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I. Preferiblemente, el halógeno en un haloalquilo o haloalcoxi es F.

5 El término “grupo acilo” significa -C(O)R, en el que R es un grupo alquilo o grupo arilo sustituido opcionalmente (por ejemplo, fenilo sustituido opcionalmente). R es preferiblemente un grupo alquilo o fenilo no sustituido.

Un “grupo alquilenno” está representado por  $-\text{[CH}_2\text{]}_z-$ , en el que z es un número entero positivo, preferiblemente de uno a ocho, más preferiblemente de uno a cuatro.

Un “alquilenno” es un grupo alquilenno en el que un metileno se ha reemplazado por un doble enlace.

10 El término “grupo arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, significa un anillo aromático carbocíclico. El término “arilo” puede usarse indistintamente con los términos “anillo arilo”, “anillo aromático carbocíclico”, “grupo arilo” y “grupo aromático carbocíclico”. Un grupo arilo tiene típicamente de seis a catorce átomos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo, y semejantes. Un “grupo arilo sustituido” está sustituido en uno cualquiera o más átomos del anillo sustituibles, que es un átomo de carbono del anillo unido a un hidrógeno.

15 El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado. Por ejemplo, un cicloalquilo  $\text{C}_{5-7}$  incluye, pero no está limitado a, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

20 El término “heteroarilo”, “heteroaromático”, “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo”, “anillo heteroaromático” y “grupo heteroaromático”, usado solo o como parte de un resto más grande como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a grupos de anillo aromático que tienen cinco a catorce átomos en el anillo seleccionados de carbono y al menos un (típicamente 1 a 4, más típicamente 1 ó 2) heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre). “Heteroarilo” incluye anillos monocíclicos y anillos policíclicos en los que un anillo heteroaromático monocíclico está fusionado a uno o más de otros anillos aromáticos o heteroaromáticos carbocíclicos. Como tal, “heteroarilo de 5-14 miembros”, incluye sistemas de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico.

25 Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de 5-6 miembros incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo), imidazolilo (por ejemplo, *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridacinilo (por ejemplo, 3-piridacinilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo, 5-triazolilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazolilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirimidinilo, piridinilo y piridacinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo aromáticos policíclicos incluyen carbazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo o bencisoxazolilo. Un “grupo heteroarilo sustituido”, está sustituido en uno  
30  
35 cualquiera o más átomos del anillo sustituibles, que es un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo unido a un hidrógeno.

40 El término “grupo heterocíclico” o “grupo heterocíclico” significa un anillo no aromático monocíclico con 3 a 10 miembros que contiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, o un anillo policíclico con anillo con 7 a 20 miembros y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que el anillo policíclico que tiene uno o más anillos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos está fusionado con uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos. En una realización, el grupo heterocíclico es un anillo bicíclico que tiene un anillo heterocíclico no aromático monocíclico fusionado con un grupo fenilo. El grupo heterocíclico policíclico ejemplar incluye tetrahydroisoquinolinilo (tales como 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilo y 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilo), isoindolinilo (tales como 2-etilisoindolin-5-ilo, 2-metilisoindolin-5-ilo), indolinilo y tetrahydrobenzo[*f*]oxazepinilo (tal como 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-7-ilo).  
45

50 El término “grupo heterocíclico no aromático”, significa un anillo monocíclico no aromático con 3 a 10 miembros que contiene de 1-3 heteroátomos en el anillo, o un anillo policíclico no aromático con 7 a 20 miembros y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (por ejemplo, NO); oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El grupo heterocíclico no aromático sustituido puede estar unido por medio de un heteroátomo o átomo de carbono adecuado. Los grupos heterocíclicos no aromáticos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, tetrahydropiridinilo, tetrahydropirimidinilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydrotiopiranilo, y semejantes. Un “grupo heterocíclico no aromático

sustituido”, está sustituido en uno cualquiera o más átomos del anillo sustituibles, que es un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo unido a un hidrógeno.

A no ser que se indique otra cosa, los sustituyentes adecuados para un grupo alifático, grupo arilo, grupo heteroarilo y grupos heteroarilos no aromáticos sustituidos, incluyen los grupos representados por R<sup>a</sup>. Otros ejemplos incluyen halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub>, alquinilo C<sub>2-20</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-20</sub>, dialquilamino C<sub>1-20</sub>, alcoxi C<sub>1-20</sub>, (alcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-20</sub>, haloalcoxi C<sub>1-20</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-20</sub> y haloalquilo C<sub>1-20</sub>.

Los compuestos espiro ciclopropil indolinona de la invención pueden inhibir varias quinasas, incluyendo PLK4, PLK1, PLK2, Aurora A, Aurora B y FLT-3 (véanse los Ejemplos B-G). Así, en general, los compuestos espiro ciclopropil indolinona de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con dichas quinasas. Por ejemplo, se cree que PLK4, PLK1, Aurora A y Aurora B están implicadas en la progresión mitótica celular. Así, los inhibidores que son moléculas pequeñas de estas enzimas pueden ser agentes anti-tumorales potenciales.

En una realización específica, los compuestos de la invención son inhibidores de PLK, Aurora A, Aurora B y/o FLT-3, y son útiles para tratar enfermedades, tales como el cáncer, asociadas con dicha(s) quinasa(s). En otra realización específica, los compuestos de la invención son inhibidores de PLK, y son útiles para tratar enfermedades asociadas con PLK, tales como el cáncer. Típicamente, la PLK es PLK4, PLK2 y PLK1. En un ejemplo, la PLK es PLK1 y PLK4. En otro ejemplo, la PLK es PLK4. En otra realización específica, los compuestos de la invención son inhibidores de Aurora A y/o B y son útiles para inhibir la actividad de Aurora A y/o B para el tratamiento de varias afecciones tales como cánceres. En otra realización específica más, los compuestos de la invención son inhibidores de FLT-3 y son útiles para inhibir la actividad de FLT-3 para el tratamiento de varias afecciones tales como cánceres.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto con cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de un tumor. Específicamente, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de un tumor que sobreexpresa al menos una de PLK, Aurora A, Aurora B y FLT-3. Más específicamente, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de un tumor que sobreexpresa PLK, por ejemplo, PLK1, PLK2 y/o PLK4. Aún más específicamente, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de un tumor que sobreexpresa PLK4. En otra realización, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento del tumor induciendo la apoptosis de las células tumorales o inhibiendo la proliferación de las células tumorales.

Los cánceres que pueden tratarse o prevenirse mediante los métodos de la presente invención incluyen cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, linfoma, leucemia, melanoma, sarcoma, paraneoplasia, osteosarcoma, germinoma, glioma y mesotelioma. En una realización específica, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme o cáncer de ovario. En otra realización específica, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme o cáncer de ovario. En otra realización específica más, el cáncer es un cáncer de mama. En otra realización específica más, el cáncer es un cáncer de mama de subtipo basal o un cáncer de mama de subtipo B luminal. En una realización, el cáncer de mama de subtipo basal es cáncer de mama negativo para ER (receptor de estrógeno), HER2 y PR (receptor de progesterona). En otra realización específica más, el cáncer es un cáncer de tejido blando. Un “cáncer de tejido blando”, es un término reconocido en la técnica que engloba tumores derivados de cualquier tejido blando del cuerpo. Dicho tejido blando conecta, soporta o rodea varias estructuras y órganos del cuerpo que incluyen, pero no están limitados a, músculo liso, músculo esquelético, tendones, tejidos fibrosos, tejido graso, vasos sanguíneos y linfáticos, tejido perivascular, nervios, células mesenquimáticas y tejidos sinoviales. Así, los cánceres de tejidos blandos pueden ser de tejido graso, tejido muscular, tejido nervioso, tejido articular, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejidos fibrosos. Los cánceres de tejidos blandos pueden ser benignos o malignos. En general, los cánceres de tejidos blandos malignos son referidos como sarcomas, o sarcomas de tejidos blandos. Existen muchos tipos de tumores de tejidos blandos, que incluyen lipoma, lipoblastoma, hibernoma, liposarcoma, leiomioma, leiomiomasarcoma, rabiomioma, rabiomiomasarcoma, neurofibroma, schwannoma (neurilemoma), neuroma, schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, sarcoma neurogénico, tenosinovitis nodular, sarcoma sinovial, hemangioma, tumor del glomo, hemangiopericitoma, hemangioendotelioma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangioma, fibroma, elastofibroma, fibromatosis superficial, histiocitoma fibroso, fibrosarcoma, fibromatosis, dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP), histiocitoma fibroso maligno (MFH), mixoma, tumor de células granulares, mesenquimomas malignos, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma epiteloide, sarcoma de células claras y tumor desmoplásico de células pequeñas. En una realización particular, el cáncer de tejido blando es un sarcoma seleccionado del grupo que consiste en un fibrosarcoma, un sarcoma gastrointestinal, un leiomiomasarcoma, un liposarcoma desdiferenciado, un liposarcoma pleomórfico, un histiocitoma fibroso maligno, un sarcoma de células redondas y un sarcoma sinovial.

La invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto con células tumorales, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria que es eficaz para reducir eficazmente la actividad de PLK, tal como actividad de PLK2 o PLK4, en el sujeto. En una realización específica, la PLK es PLK4.

5 El término una "cantidad eficaz" significa una cantidad que cuando se administra al sujeto, resulta en resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos, por ejemplo, reduce la probabilidad de que se desarrolle el cáncer, o inhibe, suprime o reduce el cáncer (por ejemplo, según se determina mediante síntomas clínicos o la cantidad de células cancerosas) en un sujeto, en comparación con un control. Específicamente, "tratar a un sujeto con un cáncer" incluye lograr, parcialmente o sustancialmente, uno o más de los siguientes: parar el crecimiento o la diseminación de un cáncer, reducir el grado de un cáncer (por ejemplo, reducir el tamaño de un tumor o reducir el número de sitios afectados), inhibir la velocidad de crecimiento de un cáncer, y aliviar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado con un cáncer (tal como componentes de tejido o suero). También reduce la probabilidad de recidiva del cáncer.

10 En general, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención varía dependiendo de varios factores, tales como el fármaco o compuesto proporcionado, la formulación farmacéutica, la vía de administración, el tipo de enfermedad o trastorno, la identidad del sujeto o huésped que se está tratando, y semejantes, pero puede no obstante ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica. Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica mediante métodos rutinarios conocidos en la técnica.

15 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, alternativamente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, alternativamente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, y en otra alternativa, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. El experto en la técnica apreciará que ciertos factores pueden influir sobre la dosificación requerida para tratar eficazmente a un sujeto que padece cáncer, y estos factores incluyen, pero no están limitados a, la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o edad del sujeto, y otras enfermedades presentes.

20 Además, un régimen de "tratamiento" de un sujeto con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención puede consistir en una única administración, o alternativamente comprende una serie de aplicaciones. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede administrarse al menos una vez por semana. Sin embargo, en otra realización, el compuesto puede administrarse al sujeto de aproximadamente una vez por semana a una vez diariamente para un tratamiento dado. La duración del período de tratamiento depende de una variedad de factores, tales como la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, la concentración y la actividad de los compuestos de la presente invención, o una combinación de éstos. Se apreciará también que la dosificación eficaz del compuesto usado para el tratamiento o profilaxis puede incrementarse o disminuirse durante el curso de un régimen de tratamiento o profilaxis particular. Los cambios en la dosificación pueden resultar y llegar a ser evidentes mediante ensayos de diagnóstico estándar conocidos en la técnica. En algunos casos, puede requerirse la administración crónica.

25 Tal y como se usa en la presente memoria, "tratamiento" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no están limitados a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, reducir la probabilidad de diseminación de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe el tratamiento. "Tratamiento" también incluye reducir la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad o reducir la probabilidad de recidiva de la enfermedad.

30 Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero puede ser también un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y semejantes), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y semejantes) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, y semejantes).

35 En una realización, el método de la presente invención es una monoterapia, en la que las composiciones farmacéuticas de la invención se administran solas. De acuerdo con esto, en esta realización, el compuesto de la invención es el único ingrediente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas o el único ingrediente farmacéuticamente activo administrado al sujeto.

40 En otra realización, el método de la invención es una co-terapia con uno o más de otros fármacos terapéuticamente activos o terapias conocidas en la técnica para tratar las enfermedades o indicaciones deseadas. En un ejemplo, una o más de otras terapias anti-proliferativas o anticancerosas se combinan con los compuestos de la invención. En otro ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria se co-administran con uno o más de otros fármacos

55

5 anticancerosos conocidos en la técnica. Las terapias anticancerosas que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen cirugía, radioterapia (que incluye, pero no está limitada a, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos) y terapia endocrina. Los agentes anticancerosos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen modificadores de la respuesta biológica (que incluyen, pero no están limitados a, interferones, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados (por ejemplo, taxol y análogos de éste).

10 Cuando los compuestos de la invención se combinan con otros fármacos anticancerosos, pueden administrarse contemporáneamente. Tal y como se usa en la presente memoria, “administradas contemporáneamente” significa que dos sustancias se administran a un sujeto de modo que ambas son biológicamente activas en el sujeto al mismo tiempo. Los detalles exactos de la administración dependerán de la farmacocinética de las dos sustancias una en presencia de la otra, y pueden incluir administrar una sustancia en un período de tiempo respecto a la otra, por ejemplo, 24 horas de administración de la otra, si las farmacocinéticas son adecuadas. Los diseños de los regímenes de dosificación adecuados son rutinarios para un experto en la técnica. En realizaciones particulares, dos sustancias se administrarán sustancialmente simultáneamente, es decir, en minutos una respecto a la otra, o en una única composición que comprenda ambas sustancias. Alternativamente, los dos agentes pueden administrarse separadamente, de modo que sólo uno es biológicamente activo en el sujeto al mismo tiempo.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse a un paciente en una variedad de formas, dependiendo de la vía de administración seleccionada, como lo entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, parche, bomba, o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas pueden formularse en consecuencia. La administración parenteral incluye modos de administración intravenoso, intraperitoneal, subcutáneo, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal, y tópico. La administración parenteral puede ser mediante infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse adecuadamente en composiciones farmacéuticas para administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables para esto, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También pueden incluirse otros excipientes, tales como agentes saboríferos; edulcorantes; y conservantes, tales como metil, etil, propil y butil parabenos. Los listados más completos de excipientes adecuados pueden encontrarse en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (5ª Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la técnica sabría cómo preparar formulaciones adecuadas para varios tipos de vías de administración. Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 – 20ª edición), y en la Farmacopea de los Estados Unidos: The National Formulary (USP 24 NF19), publicada en 1999. Los vehículos, diluyentes y/o excipientes son “aceptables”, en el sentido de que son compatibles con los demás ingredientes de la composición farmacéutica y no son perjudiciales para el receptor de éstos.

Típicamente, para administración terapéutica oral, un compuesto de la invención puede incorporarse con excipiente y usarse en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y semejantes.

40 Típicamente para administración parenteral, pueden prepararse generalmente disoluciones de un compuesto de la invención en agua, mezclas adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Pueden prepararse también dispersiones en glicerol, polietilen glicoles líquidos, DMSO, y mezclas de éstos, con o sin alcohol, y en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso ordinarias, estas preparaciones contienen un conservante que previene el crecimiento de microorganismos.

45 Típicamente, para uso inyectable, se formulan disoluciones acuosas estériles, o la dispersión de, y polvos estériles de, un compuesto de la invención para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles.

50 Para administración nasal, los compuestos de la invención pueden formularse como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol comprenden típicamente una disolución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable, y se presentan usualmente en cantidades individuales o de dosis múltiples en forma estéril en un contenedor sellado, el cual puede tomar la forma de un cartucho o recarga para su uso con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el contenedor sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinada a ser desechada después del uso. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico

tal como fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador con bomba.

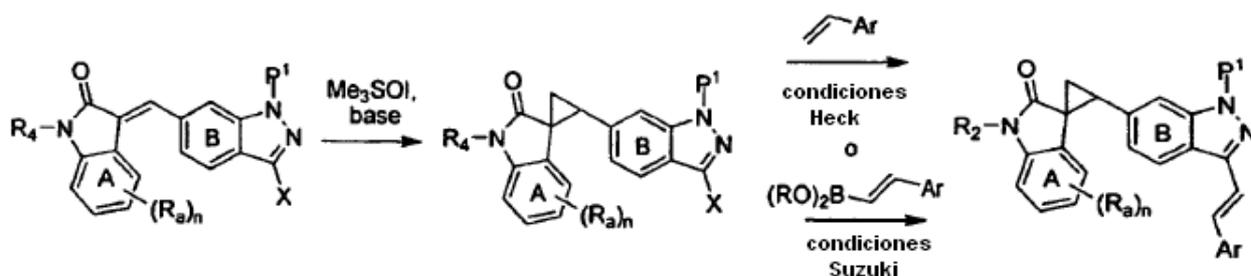
Para administración bucal o sublingual, los compuestos de la invención pueden formularse con un vehículo tal como azúcar, goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina, como comprimidos, pastillas para chupar o pastillas.

- 5 Para administración rectal, los compuestos de la invención pueden formularse en la forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional, tal como manteca de cacao.

Los compuestos de la invención pueden formularse solos o para la administración contemporánea con otros agentes para tratar el cáncer. Por lo tanto, en otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y otro agente anti-canceroso, por ejemplo, pero no limitado a, un inhibidor del metabolismo de la glucosa o taxol.

Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la invención pueden prepararse por procesos análogos a los establecidos en la técnica. A manera de ilustración, los compuestos de Fórmula (I), en la que los Anillos A y B son como se definen en la presente memoria, pueden prepararse mediante los métodos esbozados en el Esquema 1. La reacción de una indazolimetilindolinona 1 apropiadamente sustituida (en la que el Anillo A es como se define en la presente memoria, y los Anillos B y C juntos son un indazol) se hace reaccionar con una fuente de metileno adecuada, tal como yoduro de trimetilsulfonio, o yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base (tal como hidruro de sodio, LDA o NaHMDS), en un disolvente polar (tal como DMF, THF o DMSO). La reacción se efectúa convenientemente a la temperatura apropiada (en general, en el intervalo de 20<sup>0</sup> a 60<sup>0</sup>C). El enlace de vinilo, en el que Ar es un grupo fenilo y heteroarilo como se define en la presente memoria, P<sup>1</sup> representa un grupo protector de indazol adecuado (tal como Boc, acetilo o SEM) y X es un haluro, puede instalarse bajo condiciones típicas de reacción de Heck. Alternativamente, en el que Ar es un grupo fenilo y heteroarilo como se define en la presente memoria y P<sup>1</sup> representa un grupo protector de indazol adecuado (tal como Boc, acetilo o SEM) y X es un haluro, puede instalarse bajo condiciones típicas de reacción de Suzuki, usando un ácido borónico o éster de boronato. La reacción se efectúa preferiblemente bajo condiciones de irradiación de microondas, ventajosamente en el intervalo, por ejemplo, de 100 a 150<sup>0</sup>C, o en general a aproximadamente 120<sup>0</sup>C. La eliminación del grupo protector puede efectuarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para efectuar dicha transformación. Por ejemplo, cuando el grupo protector P<sup>1</sup> es SEM, la transformación puede efectuarse mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente polar, tal como THF, a reflujo, o mediante tratamiento por etapas con eterato de trifluoruro de boro y 2N HCl en etanol.

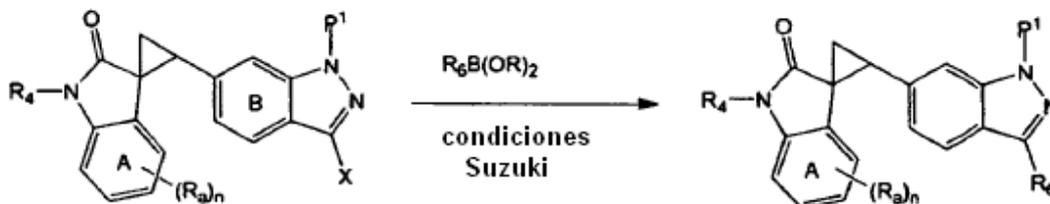
### 30 ESQUEMA 1



En otro aspecto de la invención (ESQUEMA 2), el enlace de arilo en el que R<sub>6</sub> es como se define en la presente memoria, P<sup>1</sup> es H o un grupo protector de indazol adecuado (tal como Boc, acetilo o SEM) y X es un haluro, puede instalarse bajo condiciones típicas de reacción de Suzuki, usando un ácido borónico o éster de boronato. La reacción se efectúa preferiblemente bajo condiciones de irradiación de microondas, ventajosamente en el intervalo, por ejemplo, de 100 a 150<sup>0</sup>C, o en general a aproximadamente 120<sup>0</sup>C. La eliminación del grupo protector puede efectuarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para efectuar dicha transformación. Por ejemplo, cuando el grupo protector P<sup>1</sup> es SEM, la transformación puede efectuarse mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente polar, tal como THF, a reflujo, o mediante el tratamiento por etapas con eterato de trifluoruro de boro y 2N HCl en etanol.

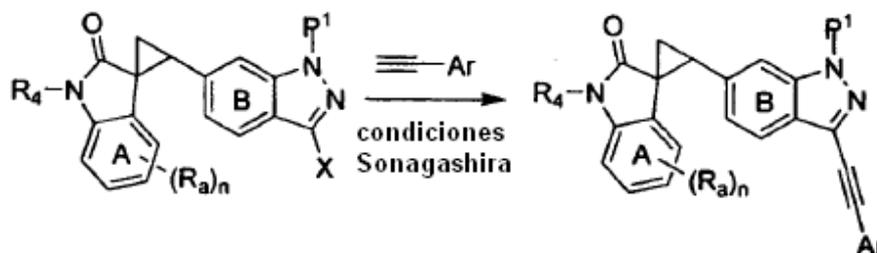
40

## ESQUEMA 2



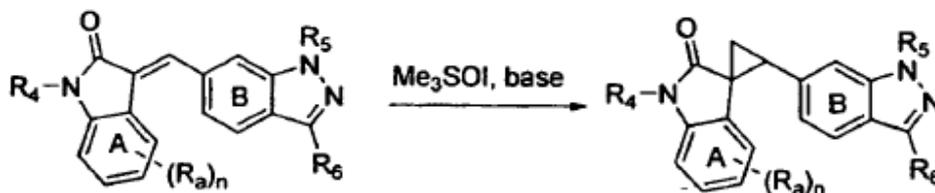
En otro aspecto de la invención (ESQUEMA 3), el enlace de alquino, en el que Ar es un grupo fenilo y heteroarilo, P<sup>1</sup> es H, o un grupo protector de indazol adecuado (tal como Boc, acetilo o SEM) y X es un haluro, puede instalarse bajo condiciones típicas de reacción de Sonogashira. La reacción se efectúa preferiblemente bajo condiciones de irradiación de microondas, ventajosamente en el intervalo, por ejemplo, de 100 a 150°C, o en general a 120°C. La eliminación del grupo protector puede efectuarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para efectuar dicha transformación. Por ejemplo, cuando el grupo protector P<sup>1</sup> es SEM, la transformación puede efectuarse mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente polar, tal como THF, a reflujo, o mediante el tratamiento por etapas con eterato de trifluoruro de boro y 2N HCl en etanol.

## ESQUEMA 3



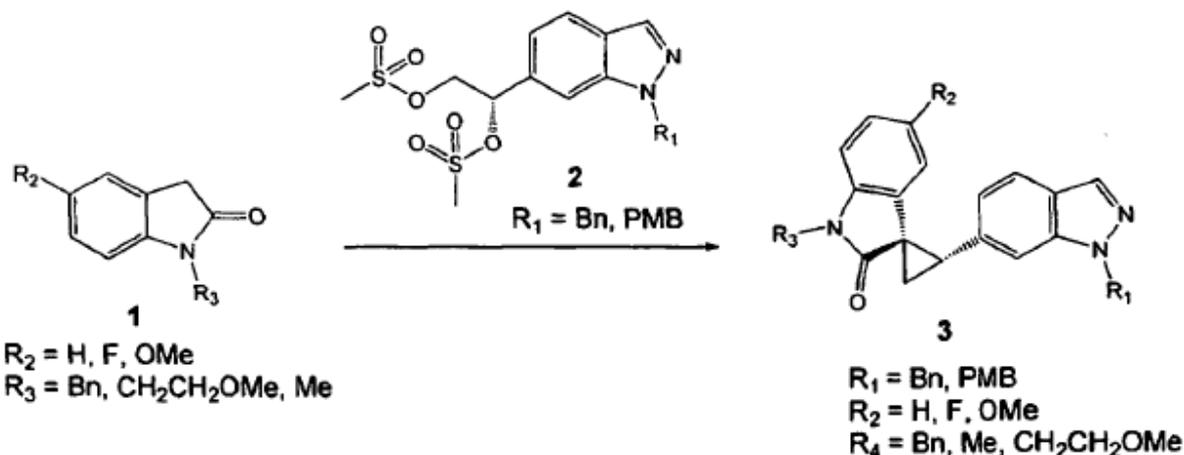
En otro aspecto de la invención (ESQUEMA 4), la ciclopropanación puede efectuarse en compuestos tales como (I), en el que R<sub>5</sub> es como se define en la presente memoria y R<sub>6</sub> es como se define en la presente memoria, se hace reaccionar con una fuente de metileno adecuada, tal como yoduro de trimetilsulfonio, o yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base (tal como hidruro de sodio, LDA o NaHMDS), en un disolvente polar (tal como DMF, THF o DMSO). La reacción se efectúa convenientemente a la temperatura apropiada (en general, en el intervalo de 20° a 60°C).

## ESQUEMA 4



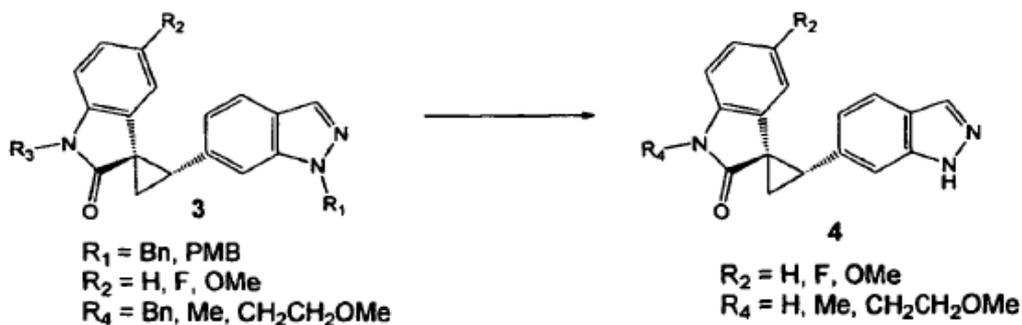
En otro aspecto de la invención, pueden obtenerse las indazolil-espiro-ciclopropan-indolinonas **3**, a partir de la reacción de los dianiones generados por el tratamiento de los oxindoles **1** sustituidos con una base fuerte tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF, con los bis-electrófilos **2** (Esquema 5). Cuando se emplea el dimesilato (S), se forma casi exclusivamente el enantiómero (1R,2S) deseado, con poco a nada del diastereómero (1S,2S) no deseado detectable.

ESQUEMA 5



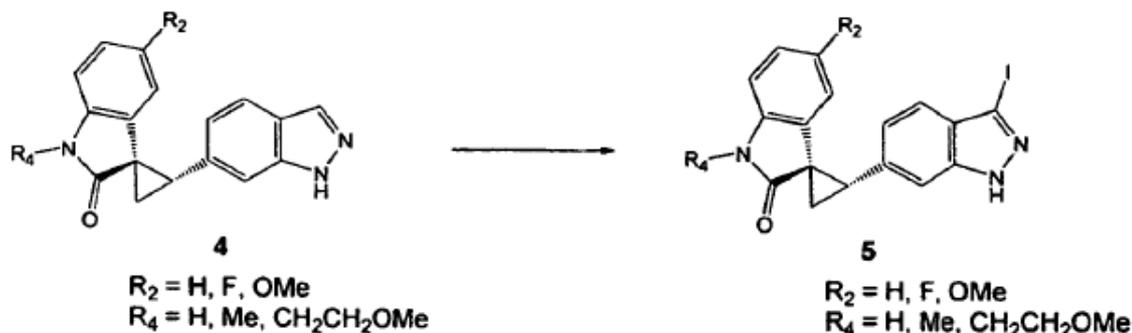
- Las indazolil-espiro-ciclopropano-indolinonas **3** que contienen un resto Bn o PMB, pueden desprotegerse empleando condiciones de reacción adecuadas. Los compuestos **3** que contienen más de uno de dichos grupos protectores, pueden desprotegerse en ambos sitios en una reacción en un recipiente, para proporcionar los compuestos **4** (Esquema 6). Los compuestos **3** que contienen un grupo PMB o Bn pueden desprotegerse mediante tratamiento con una base fuerte, tal como  $\text{KO}^t\text{Bu}$  o  $^t\text{BuLi}$ , y un donante de oxígeno tal como  $\text{O}_2$ , MoOPH o MoOPD, en un disolvente adecuado tal como THF, con DMSO o DMS para reducir el intermedio de hidroperóxido formado in situ (A.A. Haddach, A. Kelleman y M.V. Deaton-Rewolinski, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 399-402; R.M. Williams y E. Kwast, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 451-454). Los compuestos **3** que contienen un grupo PMB pueden desprotegerse alternativamente mediante tratamiento con un ácido tal como TFA, TfOH o una mezcla de dichos ácidos, a temperaturas entre  $50^\circ\text{C}$ - $130^\circ\text{C}$ , para proporcionar las indazolil-espiro-ciclopropano-indolinonas **4**.

ESQUEMA 6



- Las indazolil-espiro-ciclopropano-indolinonas **4** pueden ser yodadas para proporcionar los compuestos de **5** (Esquema 7), mediante tratamiento con un agente de yodación tal como yodo o N-yodosuccinimida, en presencia de una base tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  o  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , en un disolvente adecuado tal como acetona, ACN, DMF, DMSO, dioxano, NMP, THF, con o en ausencia de agua.

## ESQUEMA 7



La estereoquímica relativa del anillo de ciclopropano puede asignarse como (1R\*,2S\*), por comparación con el diastereómero menor producido en la síntesis de los estándares racémicos de referencia, mediante el uso de un experimento de RMN HCOSY para asignar las señales para cada protón en la <sup>1</sup>H RMN, seguido de un experimento NOESY para determinar la interacción a través del espacio entre los protones del ciclopropano y el protón en la posición 4 de la indolinona siguiente (I. Moldvai, E. Gacs-Baitz, M. Balazs, M. Incze y C. Szantay; *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1996**, 329, 541-549). La estereoquímica absoluta del producto puede asignarse como (1R,2S), tomando como base la aplicación del mnemónico Sharpless para predecir la configuración del diol como (S), y asumiendo un proceso de acoplamiento S<sub>N</sub>2 para formar el ciclopropano, resultando en la inversión del estereocentro (S) del diol con preservación del e.e.

La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes que no se pretende de ninguna manera que sean limitativos.

**EJEMPLIFICACIÓN**

## EJEMPLIFICACIÓN

**15 A. Síntesis de compuestos de la invención****Métodos experimentales generales:**

Los materiales de partida, reactivos y disolventes disponibles comercialmente se usaron como se recibieron, con la excepción de la *N,N*-dimetil-1-(4-vinilfenil)metanamina, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice antes de su uso en las reacciones de Heck. En general, se realizaron reacciones anhidras bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón. Las reacciones de microondas se realizaron con un reactor de microondas Initiator de Biotage. El progreso de la reacción se monitorizó generalmente mediante TLC usando placas de gel de sílice de Merck con visualización mediante UV a 254 nm, mediante HPLC analítica o mediante LCMS (Exquire 4000 de Bruker). La purificación cromatográfica en columna flash de los intermedios o productos finales se realizó usando gel de sílice 60 de malla 230-400 de EMD chemicals. Algunas veces los productos finales se purificaron mediante HPLC preparativa en fase inversa. La purificación se realizó en un sistema de HPLC Varian PrepStar modelo SD-1 con una columna de fase inversa Varian Monochrom 10μ C-18 usando un gradiente de aproximadamente 5-30% acetonitrilo/0,05% TFA agua a 70-100% acetonitrilo/0,05% TFA agua durante un período de 20-40 min, a una velocidad de flujo de 30-50 mL/min. Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron y se liofilizaron para obtener los productos finales. Se registraron RMN de protones en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, y se obtuvieron espectros de masas usando un espectrómetro Esquire 4000 de Bruker. Se midieron rotaciones ópticas en la línea D de sodio (589,44 nm), usando un Polarímetro AA-55 de Optical Activity Ltd con un tubo de acero inoxidable no cubierto de 2,5x100 mm a concentraciones dadas de las muestras (c, unidades de g/100mL).

Los nombres de los compuestos se generaron usando el software construido en ChemBioDraw Ultra versión 11.0, con la siguiente excepción. Los compuestos racémicos con estereoquímica relativa conocida se nombraron usando el sistema R\*/S\* como describe North (Principles and Applications of Stereochemistry, CRC Press, 1998), en el que el átomo de numeración más baja se define arbitrariamente como R\*, y los átomos de numeración más alta se definen respecto a ese centro. Así, una mezcla racémica de enantiómeros de un compuesto con dos centros quirales se designa como (1R\*, 2S\*) o (1R\*, 2R\*), dependiendo de la estereoquímica relativa conocida. La nomenclatura R y S estándar se usa para describir los enantiómeros individuales o los compuestos enantioméricamente enriquecidos de más de 95% e.e.

40

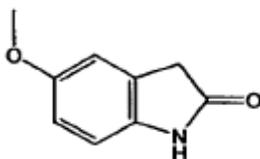
**Abreviaturas:**

	ac.	acuoso
	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	eterato de trifluoruro de boro
	br.	Amplio
5	dba	dibencilidenacetona
	DCM	diclorometano
	DCM	diclorometano
	(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	diéter 1,4-ftalazindílico de hidroquinina
	(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	diéter 1,4-ftalazindílico de hidroquinidina
10	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
15	Et <sub>3</sub> N	trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	horas
	Hex	hexano
20	AcOH	ácido acético
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LC-MS	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
25	min	minutos
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	MS ESI	espectro de masas, ionización por electropulverización
	NMO	N-metil morfolina N-óxido
	RMN	resonancia magnética nuclear
30	O/N	toda la noche
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio
	PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
	prepHPLC	cromatografía líquida de alta presión de escala preparativa
	prepTLC	cromatografía en capa fina de escala preparativa

RBF	matraz de fondo redondo	
rt	temperatura ambiente	
sat.	saturado	
SEM	2-(trimetilsilil)etoxi)metilo	
5	tBuOOH	hidroperóxido de terc-butilo
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	<sup>t</sup> BuOK	terc-butóxido de potasio
	temp.	temperatura
	THF	tetrahidrofurano
10	wt%	porcentaje en peso

### **Preparación de los materiales de partida**

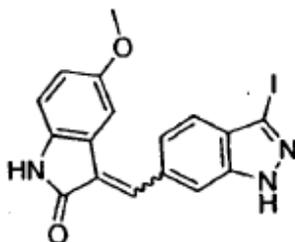
#### Síntesis de 5-metoxiindol



15 A una disolución de 5-metoxiisatina (10,62 g, 60 mmoles) en DMSO (30 mL) se añadió N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·xH<sub>2</sub>O (hidrato de hidrazina, 6 mL, 120 mmoles) gota a gota durante 5 min (exotérmica). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 140<sup>o</sup>C (temp. del aceite) durante 2h y se enfrió hasta rt. Después de diluir con H<sub>2</sub>O (30 mL), se añadió 6 M HCl (12 mL, 72 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1h a rt. Se añadió hielo (30 mL), y la mezcla de reacción se agitó O/N a rt. El precipitado formado se recogió mediante filtración con succión, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para proporcionar el 5-metoxiindol (6,523 g) como un sólido marrón (siendo aproximadamente 10% de impureza la oxima del material de

20 partida 5-metoxiisatina). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 6,78 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 3,39 (s, 3H); ESI 164,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 164,1.

#### Síntesis de (E y Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona

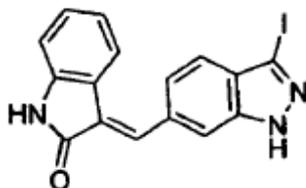


25 A una mezcla de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,360 g, 5 mmoles) y 5-metoxiindol (1,06 g, 6,5 mmoles) en metanol (50 mL), se añadió piperidina (0,1 mL, 1 mmol). La mezcla resultante se puso a reflujo (temp. del aceite, 75<sup>o</sup>C) durante 3 h, se enfrió hasta rt y se agitó durante 2h a rt. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración con succión y se secaron para proporcionar (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (E/Z = 2:1) como un sólido naranja ladrillo oscuro (1,966 g, 94%). La mezcla se usó como intermedio sin purificación de los isómeros.

30 Este intermedio también se preparó usando estas condiciones: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-metoxiindol (reactivo comercial de Prime Organics, 300 mg, 1,84 mmoles), 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (500 mg, 1,84 mmoles), piperidina (20 μL, 0,18 mmoles) y MeOH (7 mL). La reacción se calentó hasta 60<sup>o</sup>C durante 4h. Se formó un precipitado rojo brillante que se precipitó adicionalmente mediante enfriamiento hasta temperatura ambiente. El polvo rojo se filtró y se lavó con MeOH proporcionando 658 mg, 86% del compuesto del título. Se obtuvo una mezcla de

isómeros (*E*) y (*Z*) (84:16 mediante RMN).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13,78 (br. s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,81 (dd,  $J = 4,1, 2,2$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); MS ESI 418,0 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$  418,00.

Síntesis de (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona



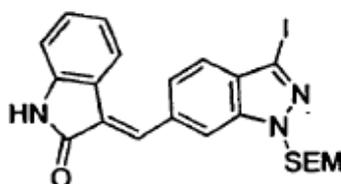
5

A una mezcla de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,360 g, 5 mmoles) y 2-oxindol (732 g, 5,5 mmoles) en MeOH (25 mL), se añadió piperidina (0,1 mL, 1 mmol). La mezcla resultante se puso a reflujo (temp. del aceite, 75°C) durante 90 min, y se enfrió rt. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración con succión, y se secaron para proporcionar (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)-indolin-2-ona como un sólido amarillo (E:Z = 5:1, 1,86 g). La mezcla se usó como un intermedio sin purificación de los isómeros, o alternativamente, el isómero E puro pudo purificarse resolviendo en THF (1,57 g en 46,85 mL) a temperatura ambiente. Se añadió hexano (146,8 mL) a la disolución clara con agitación para proporcionar un precipitado amarillo. La suspensión sólida se calentó hasta 70°C durante 30 min, y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido amarillo se filtró y se lavó con hexano (3,14 mL), para proporcionar el compuesto del título (1,22 g, 79%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,71 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,23 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,87 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,83 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz); MS ESI 388,0 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  387,99.

10

15

Síntesis de (E)-3-((3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilén)-indolin-2-ona

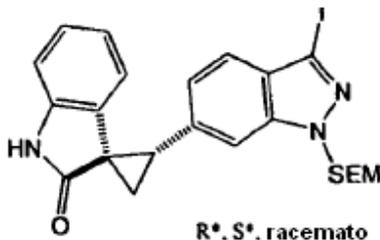


20

Se disolvieron oxindol (665 mg, 5 mmoles) y 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (2 g, 5 mmoles) en etanol (25 mL). Se añadió piperidina (0,1 mL), y la disolución se calentó hasta 70°C durante 2 h, se enfrió hasta rt y se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar un sólido naranja que se trituró con etanol para proporcionar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,24 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,91 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,86 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 5,75 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 2H), -0,04 (s, 9H); MS ESI 518,0 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , calculado para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$  518,4.

25

Síntesis de (1*R*\*,2*S*\*)-2-(3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclo-propano-1,3'-indolin]-2'-ona

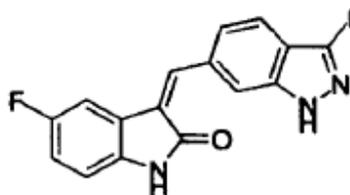


30

A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (1,89 g, 8,6 mmoles) en DMF anhidra (40 mL), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (1,03 g, 25,8 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo después del cual se añadió (E)-3-((3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (2,2 g, 4,3 mmoles). La disolución se agitó toda la noche a rt. La reacción se paró con disolución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL), se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a sequedad. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía en gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2) como un sólido amarillo (1,5 g, 66%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (s, 1H), 7,39 (d, 1H  $J = 8,3$  Hz), 7,09 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,04 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,92 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,61 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 5,90

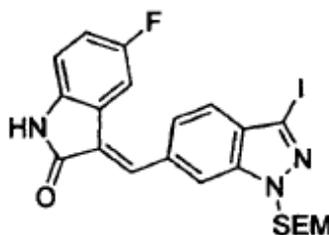
(d, 1H, 8,0 Hz), 5,70 (s, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 0,89-0,84 (m, 2H), -0,05 (s, 9H); MS ESI 532,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si + H]<sup>+</sup> 532,4.

Síntesis de (Z)-5-fluoro-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona



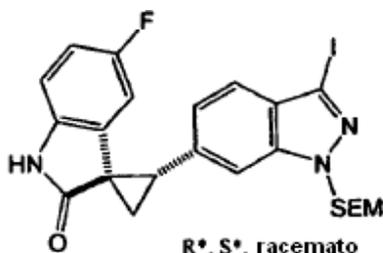
- 5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-fluoroindolin-2-ona (100 mg, 0,661 mmoles), 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (180 mg, 0,661 mmoles), piperidina (13  $\mu$ L, 0,027 mmoles) y metanol (7,5 mL). La reacción se calentó hasta 60°C durante 3 h antes de enfriar la masa de reacción hasta temperatura ambiente. La filtración y el lavado con metanol (0,50 mL x 2), proporcionaron el compuesto del título como un sólido amarillo (260 mg, 96%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,82 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,81 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

Síntesis de (E)-5-fluoro-3-((3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona



- 15 Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-fluoroindolin-2-ona (100 mg, 0,661 mmoles), 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (266,18 mg, 0,661 mmoles), piperidina (13  $\mu$ L, 0,013 mmoles) y metanol (7,5 mL). La reacción se calentó hasta 55°C durante 4 h, antes de enfriar la masa de reacción hasta temperatura ambiente. La filtración y el lavado con metanol (0,50 mL x 2), proporcionaron el compuesto del título como un sólido amarillo (273 mg, 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,58 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,03 (s, 9H).

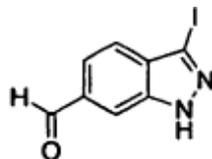
- 20 Síntesis de (1R\*,2S\*)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 25 Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (164,4 mg, 0,747 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (89,6 mg, 2,24 mmoles) (dispersión al 60% en aceite) en DMF (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo después del cual se añadió una disolución de (E)-5-fluoro-3-((3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (200 mg, 0,373 mmoles) en DMF (1,25 ml). La disolución se agitó a 55°C durante 7,0 h antes de parar la masa de reacción sobre disolución de NH<sub>4</sub>Cl al 25% (10 mL) a temperatura ambiente. El producto se extrajo usando acetato de etilo (15 mL x 2), y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó en vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetona 80:20 como eluyente), para rendir un
- 30 semi-sólido cremoso, el cual se trituró con hexanos (2,0 mL), para proporcionar el compuesto del título como un polvo

blanquecino (94 mg, 46%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,68 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 3H), 2,34 (br s, 1H), 2,13 (br s, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

#### Síntesis de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído

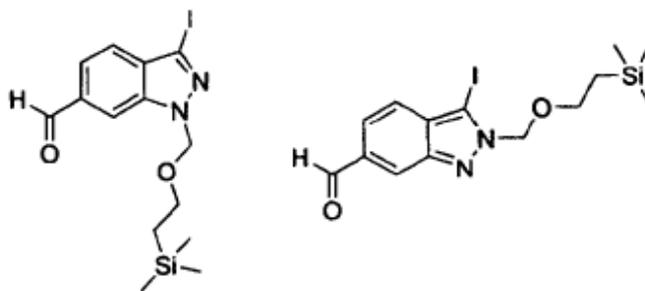


5

A una disolución de 1H-indazol-6-carbaldehído (2,00 g, 13,7 mmoles),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,79 g, 27,4 mmoles) en DMF (15 mL) se añadió gota a gota una disolución de  $\text{I}_2$  (5,91 g, 23,3 mmoles) en DMF (15 mL), y la reacción se dejó agitando durante dos h. Se añadió una disolución acuosa que consistía en  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (3,30 g)/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,20 g)/ $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL), y la disolución se agitó durante una h. El producto se precipitó vertiendo la disolución sobre hielo-agua (300 mL) y se recogió mediante filtración en vacío, para proporcionar después de secar 3,02 g, 81% de un polvo beige.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10,11 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,34$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,34$  Hz, 1H); MS ESI 272,9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_8\text{H}_5\text{IN}_2\text{O} + \text{H}]^+$  272,95.

10

#### Síntesis de 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído y 3-yodo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-carbaldehído



15

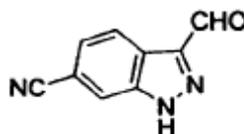
A una suspensión de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (3,01 g, 11,1 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) y KOH ac. al 50% (20 mL) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (36 mg, 0,111 mmoles), y la disolución se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,3 mL, 13,3 mmoles), y la reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La disolución se transfirió a un embudo de separación que contenía  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar 2,88 g, 65% del isómero N-1 (mancha de elución mayor) y 757 mg, 17% del isómero N-2 (mancha de elución menor). Isómero N-1:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), -0,042 (s, 9H); MS ESI 425,0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}]^+$  425,02.

20

Isómero N-2:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 10,09 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,039 (s, 9H); MS ESI 425,0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}]^+$  425,02.

25

#### Síntesis de 3-formil-1H-indazol-6-carbonitrilo

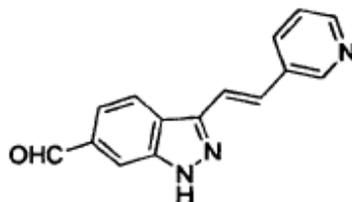


30

A una disolución de  $\text{NaNO}_2$  (11,04 g, 160 mmoles) en  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) se añadió 6-cianoindol (5,68 g, 40 mmoles) en una porción lentamente. La suspensión resultante se agitó durante 5 min a rt. Se añadió gota a gota HCl (32 mL, 192 mmoles, 6N) mediante un embudo de goteo durante 30 min y el pH fue de aproximadamente 1. La suspensión resultante se agitó durante 4,5 h a rt antes de que se añadiera EtOAc (400 mL). Después de agitar durante otros 10 min para disolver el precipitado, las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 mL). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación de los disolventes rindió 6,864 g (100%) del compuesto del título

como un sólido marrón (de color café).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,70 (s, 1H, NH), 10,22 (s, 1H, CHO), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H). MS ESI 172,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  172,0.

Síntesis de (E)-3-(2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-carbaldehído



5 a) (E)-3-(2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-carbonitrilo

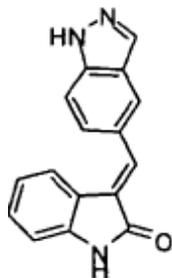
A una suspensión de hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (6,54 g, 40 mmoles) en benceno (75 mL) se añadió NaOH al 40% (2,7 mL). La mezcla resultante se sonicó durante 10 min y se filtró. El residuo se trató con benceno adicional (25 mL), se sonicó y se filtró. Las capas combinadas de benceno se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) para proporcionar una disolución de 3-clorometilpiridina en benceno.

- 10 A una disolución de fosfato de dietilo (6,06 g, 44 mmoles) en benceno (50 mL) se añadió Na recién cortado (1,02 g, 44 mmoles). La mezcla resultante se puso a reflujo (temp. del aceite  $95^\circ\text{C}$ ) durante 30 min y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . La disolución de 3-clorometilpiridina en benceno obtenida anteriormente se añadió gota a gota a esta disolución mediante un embudo de goteo durante 15 min. Después de la adición, la mezcla resultante se puso a reflujo durante 2 h (temp. del aceite  $100^\circ\text{C}$ ) y la LC-MS indicó que la reacción se había completado. Después de enfriar hasta rt, el precipitado blanco insoluble ( $\text{NaCl}$ ) se eliminó por filtración y se lavó con benceno (50 mL). El filtrado se concentró y se secó bajo alto vacío para proporcionar 6,30 g de piridin-3-ilmetilfosfonato de dietilo como un líquido amarillo claro.

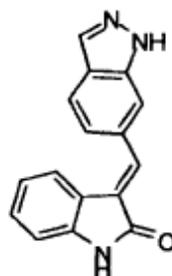
- 15 El piridin-3-ilmetilfosfonato de dietilo se redisolvió en DMF (50 mL), se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se trató con  $t\text{BuOK}$  (6,72 g, 60 mmoles) por partes durante 3 min; la reacción se volvió marrón rojizo oscuro. Después de agitar durante 3 min a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota una disolución de 3-formil-1H-indazol-6-carbonitrilo (3,42 g, 20 mmoles) en DMF (25 mL) con pipeta durante 5 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 1 h a  $0^\circ\text{C}$  antes de pararla con hielo (100 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se acidificó lentamente con 2M HCl hasta pH 5. Durante esta adición, se formó una cantidad copiosa de precipitado. Después de agitar durante 2 min a esta temperatura, se añadió lentamente  $\text{NaHCO}_3$  sat hasta pH 8 y la mezcla se agitó durante 2 min adicionales. Se añadió agua hasta que el volumen total alcanzó 600 mL. Después de agitar durante 10 min, el precipitado resultante se recogió por filtración con succión y se lavó concienzudamente con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (3,30 g, 67%) como un sólido beige.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,80 (s, 1H, NH), 8,89 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 4,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,74 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 18,0$  Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el doblete a 7,55 ppm), 7,55 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el doblete a 7,59 ppm), 7,43 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 5,6 Hz, 1H); MS ESI 247,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4 + \text{H}]^+$  247,1.

30 b) (E)-3-(2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-carbaldehído

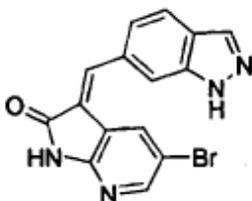
- A una suspensión de (E)-3-(2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-carbonitrilo (984 mg, 3 mmoles) en piridina (30 mL) se añadió HOAc (8 mL) seguido de DMF (30 mL). La mezcla resultante se calentó y se sonicó para hacer una disolución clara. Después de enfriar hasta  $0^\circ\text{C}$ , se añadió una disolución de hipofosfito de sodio (1,408 g, 16 mmoles) en  $\text{H}_2\text{O}$  (8 mL), seguido de Níquel de Raney 2400 (suspensión de sólidos en  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,8 mL). La mezcla resultante se calentó a  $60^\circ\text{C}$  (temp. del aceite) durante 1 h antes de enfriar hasta rt. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL + 50 mL x 2). Los extractos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La eliminación de los disolventes con punto de ebullición bajo proporcionó una disolución amarilla en DMF (30 mL); se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL) con rotación y se formó un precipitado amarillo. Después de permanecer 10 min, el precipitado resultante se recogió por filtración con succión, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 50%) como un sólido amarillo.
- 40  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,79 (s, 1H, NH), 10,14 (s, 1H, CHO), 8,90 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,39 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el singlete a 8,18 ppm), 8,18 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el doblete a 8,19 ppm), 7,75 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 5,2 Hz, 1H); MS ESI 250, 0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  250,1.

Síntesis de (E)-3-((1H-indazol-5-il)metilen)indolin-2-ona

5 Se cargó un vial de centelleo con indolin-2-ona (67 mg, 0,500 mmoles), 1H-indazol-5-carbaldehído (73 mg, 0,550 mmoles), piperidina (5,0  $\mu$ L, 0,076 mmoles) y EtOH (2 mL). La reacción se calentó hasta 90°C durante 2 hrs. El EtOH se eliminó y el producto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 10 mg, 7,6% del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,20-8,18 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H); MS ESI 262,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  262,10.

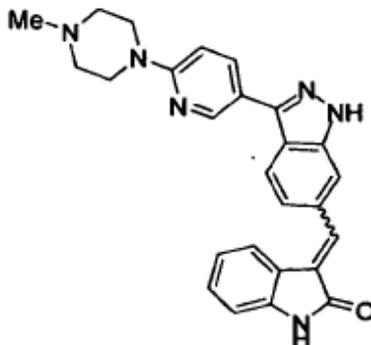
Síntesis de (E)-3-((1H-indazol-6-il)metilen)indolin-2-ona

10 El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para (E)-3-((1H-indazol-5-il)metilen)indolin-2-ona, excepto haciendo reaccionar oxindol (67 mg, 0,216 mmoles) con 1H-indazol-6-carbaldehído (73 mg, 0,238 mmoles) para obtener 32 mg, 51%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H); MS ESI 262,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  262,10.

Síntesis de (E y Z)-3-((1H-indazol-6-il)metilen)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

20 El compuesto del título (50 mg, 95%) se sintetizó como un sólido verde según el método descrito para (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona usando 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (21,3 mg, 0,1 mmoles) y 1H-indazol-6-carbaldehído (14,6 mg, 0,1 mmoles). La  $^1\text{H}$  RMN indicó una mezcla 56:44 de los isómeros E/Z. Isómero E:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,38 (s, 1H, NH), 11,45 (s, 1H, NH), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H); isómero Z:  $\delta$  13,46 (s, 1H, NH), 11,45 (s, 1H, NH), 8,94 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H); MS ESI 341,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O} + \text{H}]^+$  341,1.

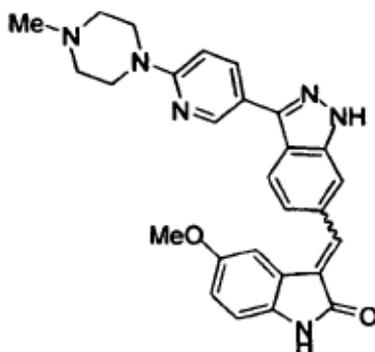
25

Síntesis de (E y Z)-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona**A. 3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-carbaldehído**

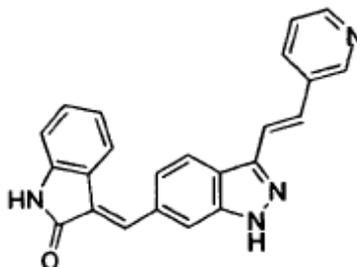
- 5 Según el procedimiento del ejemplo A12A, excepto sustituyendo 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído y 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperacina (67 mg, 0,22 mmoles), el compuesto del título se obtuvo como un sólido beige (57 mg, 99%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 10,11 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83-3,78 (m, 4H), 3,01 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,67 (s, 3H); MS ESI 322,1 (100) [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 322,16.

**B. (E y Z)-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona**

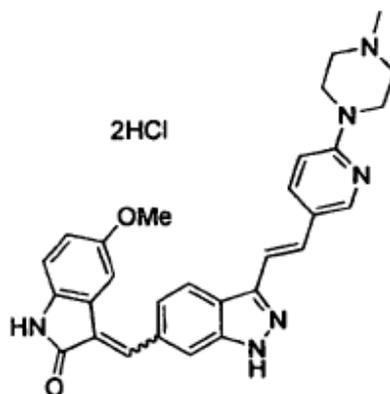
- 10 Según el procedimiento para la síntesis de (E)-3-((1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona, excepto sustituyendo 3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-carbaldehído (40 mg, 0,12 moles), el compuesto del título se preparó como un sólido amarillo (4,9 mg, 9%). Se obtuvo una mezcla de los isómeros (E) y (Z) (79:21 por RMN). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,34 (br. s, 1H), 10,64 (br. s, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,42 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H); MS ESI 437,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O + H]<sup>+</sup> 437,20.
- 15

Síntesis de (E y Z)-5-metoxi-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona

- 20 Según el procedimiento para la síntesis de 3-((3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona, excepto sustituyendo 5-metoxiindol (28 mg, 0,087 moles), el compuesto del título se preparó como un sólido amarillo (14,4 mg, 35%). Se obtuvo una mezcla de los isómeros (E) y (Z) (83:17 por RMN). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,75-3,69 (br. m, 4H), 3,62 (s, 3H), 2,82-2,76 (br. m, 4H), 2,51 (s, 3H); MS ESI 467,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 467,21.

Síntesis de (E)-3-((3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metilen)-indolin-2-ona

El compuesto del título (61 mg, 84%) se sintetizó como un sólido amarillo según el método descrito para (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (temp del aceite 75<sup>o</sup>C, reflujo 90 min) usando oxindol (26,6 mg, 0,2 mmoles) y (E)-3-(2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-carbaldehído (49,8 mg, 0,2 mmoles). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,46 (s, 1H, NH), 10,64 (s, 1H, NH), 8,91 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,60 ppm), 7,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,61 ppm), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,8 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H); MS ESI 365,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 365,1.

Síntesis de dihidrocloruro de (E y Z)-5-metoxi-3-((3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metilen)indolin-2-ona

## A. 1-Metil-4-(5-vinilpiridin-2-il)piperacina

Una mezcla sellada desgaseada de KOH en polvo (123 mg, 2,2 mmoles) y 1,2-dibromoetano (0,05 mL, 0,6 mmoles) en THF anh (2 mL) bajo Ar se calentó bajo irradiación con microondas a 95<sup>o</sup>C durante 70 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se trató con Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,0 mg, 0,022 mmoles), PPh<sub>3</sub> (11,5 mg, 0,044 mmoles), 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperacina (120 mg, 0,39 mmoles) y MeOH desgaseado (2 mL). La mezcla de reacción sellada se calentó de nuevo bajo irradiación con microondas a 95<sup>o</sup>C durante 60 min. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida y se purificó por prepTLC (SiO<sub>2</sub> 10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como una goma incolora (0,18, cuantitativo): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,07 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,91, 2,38 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 17,82, 11,04 Hz, 1H), 5,63 (d, 1H), 5,12 (d, J = 10,79 Hz, 4H), 3,52-3,66 (m, 4H), 2,50-2,61 (m, 4H), 2,35 (s, 3H); MS ESI 204,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 204,3.

## B. (E)-3-(2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A15A, utilizando 1-metil-4-(5-vinilpiridin-2-il)piperacina (65 mg, 0,32 mmoles) y 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (100 mg, 0,25 mmoles), con calentamiento en un tubo sellado a 90<sup>o</sup>C toda la noche en lugar de con irradiación con microondas. Se purificó por prepTLC (SiO<sub>2</sub> 10 % MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un material naranja claro (46 mg, 39 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 10,14 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,26 Hz, 1,0H), 8,24-8,28 (m, 2 H), 8,00 (dd, J = 8,91, 2,38 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 16,56 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 16,56 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,29 Hz, 1H),

5,85 (s, 2H), 3,77-3,87 (m, 4H), 3,63 (t,  $J = 7,91$  Hz, 2H), 3,06-3,15 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 0,88 (t,  $J = 8,03$  Hz, 2H), -0,09 (s, 9H); MS ESI 478,3  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{26}H_{35}N_5O_2Si + H]^+$  478,7.

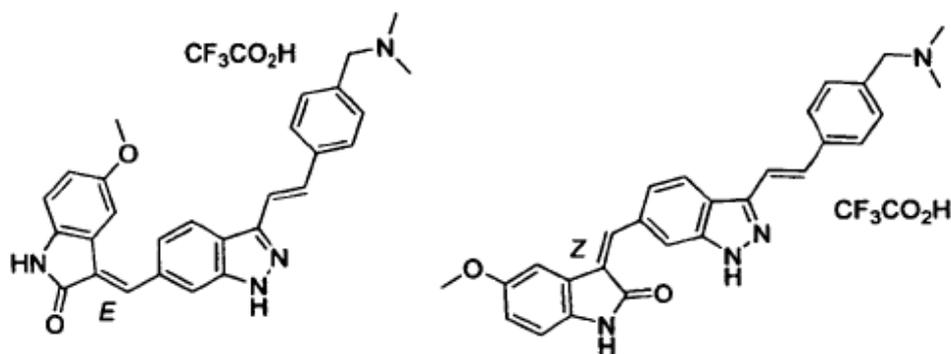
C. 5-metoxi-3-(E y Z)-((3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridina-3-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona

5 El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para (E)-3-((1H-indazol-5-il)metil)indolin-2-ona, utilizando 5-metoxiindolin-2-ona (14,7 mg, 0,090 mmoles) y (E)-3-(2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridina-3-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (41 mg, 0,086 mmol). La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida y se purificó por prepTLC ( $SiO_2$  5% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros (E:Z): un sólido amarillo (11,5 mg, 21 %);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8,29 (d,  $J = 2,26$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,03$  Hz, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1H), 7,50 (d.,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 7,30 (d.,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 7,20 (br. s, 1H), 6,89 (d,  $J = 9,03$  Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,58-3,67 (m, 9H), 2,55-2,62 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 0,88 (t,  $J = 8,16$  Hz, 2H), -0,09 (s, 9H); MS ESI  $[M + 2H-CH_2CH_2SiMe_3]^+$  523,4, calculado para  $[C_{35}H_{42}N_6O_3Si + H]^+$  623,8.

15 D. Dihidrocloruro de (E y Z)-5-metoxi-3-((3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridina-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona

A una disolución en DCM (50 mL) de 5-metoxi-3-(E y Z)-((3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridina-3-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona (0,85 g, 1,36 mmoles) se añadió  $BF_3 \cdot OEt_2$  (1,7 mL, 13,6 mmoles) a 0°C. El baño de enfriamiento se quitó y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el residuo se calentó en EtOH (40 mL) y 2 M HCl ac (20 mL) a 60°C toda la noche. La reacción se almacenó a 5°C toda la noche. Se recogió un precipitado rojo y se lavó separadamente con EtOAc, MeCN y  $Et_2O$  para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 3,3:1 de isómeros (E:Z): un polvo naranja-rojo (0,32 g, 42%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8,87 (s, 0,3 H), 8,53-8,61 (m, 1,0 H), 8,28-8,32 (m, 1 H), 8,26 (d,  $J = 8,53$  Hz, 0,7 H), 8,13 (d,  $J = 8,28$  Hz, 0,3 H), 8,00 (t,  $J = 7,99$  Hz, 0,3 H), 7,95-8,02 (m, 1,5 H), 7,83-7,90 (m, 3,3 H), 7,30 (d,  $J = 2,3$  Hz, 0,3 H), 7,24 (s, 0,7 H), 6,84 (s, 1,4 H), 6,76-6,84 (m, 0,4 H), 4,39-4,59 (br.s, 2 H), 3,64-3,85 (br.s., 4 H), 3,63 (s, 3 H), 3,32-3,60 (br.s., 2 H), 3,03 (s, 3 H); MS ESI  $[M + H]^+$  493,3, calculado para  $[C_{29}H_{28}N_6O_2 + H]^+$  493,6.

Síntesis de 2,2,2-Trifluoroacetato de (E y Z)-3-((3-((4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5-metoxiindolin-2-ona



A. (E)-3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído

30 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A22A, utilizando *N,N*-dimetil-1-(4-vinilfenil)metanamina (42 mg, 0,26 mmoles) y 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (70 mg, 0,17 mmoles) con calentamiento en un tubo sellado a 90°C toda la noche en lugar de con irradiación con microondas. Se purificó por prepTLC ( $SiO_2$  10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como una goma naranja clara (33,4 mg, 44%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 10,13 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,81 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,62 (t,  $J = 8,03$  Hz, 1H), 2,50 (s, 6H), 0,87 (t,  $J = 8,03$  Hz, 2H), -0,09 (s, 9H); MS ESI 436,3  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{25}H_{33}N_3O_2Si + H]^+$  436,6.

B. (E)-3-((3-((4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metil)-5-metoxiindolin-2-ona

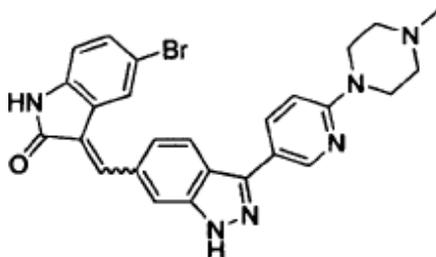
40 Se añadió piperidina (0,01 mL, 0,1 mmoles) a una disolución de 5-metoxiindol (52 mg, 0,32 mmoles) y (E)-3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (contaminado con TBAF de un intento previo de desprotección, 95,5 mg, 0,22 mmoles) en EtOH (5 mL). La reacción se calentó hasta 75°C durante 25

hrs. El disolvente se evaporó en vacío. La cromatografía (5g sílice tubo SPE, Silicycle, 5-10% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó un aceite marrón (105 mg, producto contenido y TBAF por RMN). El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (3 x 15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó en vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (110mg, usado sin más purificación).

5 C. (E y Z)-3-((3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-metilen)-5-metoxiindolin-2-ona

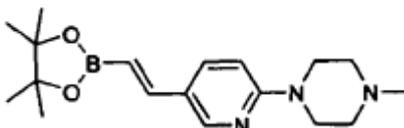
Según el método del Ejemplo A22B, se trató 3-((3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (19 mg, 0,033 mmoles) con eterato de trifluoruro de boro, seguido de tratamiento con 2 N HCl (agua/EtOH). Los disolventes se eliminaron en vacío usando EtOH adicional para eliminar azeotrópicamente agua. El residuo se disolvió en MeOH/EtOAc y se filtró para eliminar el sólido y el disolvente se evaporó en vacío. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título (isómero E, primera fracción que eluyó, 94% por HPLC) como un sólido naranja (11 mg, 60%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,89 (s, 6H); MS ESI 451,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 451,22. La segunda fracción que eluyó fue el isómero Z (5 mg, 30%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,89 (s, 6H); MS ESI 451,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 451,22.

Síntesis de (E y Z)-5-bromo-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)metilen)indolin-2-ona



20 El compuesto del título (E/Z= 3:4, 65 mg, 88%) se sintetizó como un sólido naranja según el método descrito para (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (temp. del aceite 75°C, reflujo 3 h) usando 5-bromoindolin-2-ona (32 mg, 0,15 mmoles) y 3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-carbaldehído (46 mg, 0,143 mmoles). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) isómero E: δ 13,41 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20-8,03 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,57 (t, 4H), 2,41 (t, 4H), 2,23 (s, 3H); isómero Z: δ 13,48 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20-8,03 (m, 5H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,57 (t, 4H), 2,41 (t, 4H), 2,23 (s, 3H); MS ESI 515,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>6</sub>O + H]<sup>+</sup> 515,1.

Síntesis de (E)-1-metil-4-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridin-2-il)piperacina



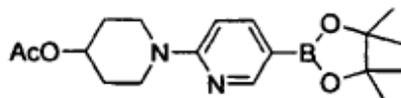
30 Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-metilpiperacina (501,7 mg, 1,96 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (51,1 mg, 0,073 mmoles) y yoduro de cobre(I) (39,9 mg, 0,21 mmoles) se purgó con argón durante 10 min antes de la adición de piperidina (1,25 mL, 12,7 mmoles) y trimetilsililacetileno (1,40 mL, 9,9 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90°C en un vial sellado durante 3 d. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron en vacío. La cromatografía en Biotage (sílice, SNAP-25g, 5-15% MeOH en DCM) rindió un producto impuro. Una segunda cromatografía en Biotage (sílice, SNAP-25g, 0-3% Et<sub>3</sub>N en Et<sub>2</sub>O) proporcionó 1-metil-4-(5-((trimetilsilil)etil)piridin-2-il)piperacina (325,7mg, 61%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,67-3,52 (m, 4H), 2,57-2,44 (m, 4H), 2,35 (s, 3H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 274,0, calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>Si + H]<sup>+</sup> 274,2.

40 Se añadió carbonato de potasio (1M ac., 1,5 mL, 1,5 mmoles) gota a gota a una disolución de 1-metil-4-(5-((trimetilsilil)etil)piridin-2-il)piperacina (325 mg, 1,19 mmoles) en MeOH (5.0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla

resultante se agitó durante 2h. Después de eliminar el disolvente en vacío, se añadieron agua (5 mL) y salmuera (10 mL) y el producto se extrajo con DCM (150 mL, después 3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. La evaporación del disolvente proporcionó 1-(5-etinilpiridin-2-il)-4-metilpiperacina (239 mg, rendimiento cuantitativo), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,32 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,54-3,67 (m, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,46-2,58 (m, 4H), 2,35 (s, 3H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 201,9, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 202,1.

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo A42A usando 1-(5-etinilpiridin-2-il)-4-metilpiperacina (239 mg, 1,19 mmoles). El intento de purificación en Biotage (KP-NH, columna SNAP-28g, 10-40% EtOAc en hexano) resultó en un producto crudo, que se trituró con 50% Et<sub>2</sub>O en hexano para proporcionar el compuesto del título (sólido blanquecino, 53,8 mg, 13%). Se obtuvo un segundo lote por evaporación del licor madre y trituración con 20% Et<sub>2</sub>O en hexano (sólido blanquecino, 90,3 mg, 22%). La evaporación y cromatografía en Biotage (sílice, SNAP-10g, con 10-100% EtOAc en DCM, seguido de 0-100% Acetona en EtOAc) proporcionó un tercer lote (sólido naranja, 92,6 mg, 23%, ~90% puro por <sup>1</sup>H RMN, usado sin más purificación). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,78 (br. s., 4H), 2,74 (br. s., 4H), 2,51 (br. s., 3H), 1,32 (s, 12H).

#### Síntesis de acetato de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-ilo



##### A. 1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-ol

Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (100 mg, 0,42 mmoles), 4-hidroxi-piperidina (49 mg, 0,46 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 mg, 0,46 mmoles) en etanol (4 mL) se calentó hasta 110°C durante 52 h. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad y el residuo se trató con agua. El producto crudo se recogió por filtración en vacío y se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/hexanos (1:4 a 2:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (533 mg, 41%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 3H), 3,18 (t, J = 11 Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H); MS ESI 256,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> 257,02.

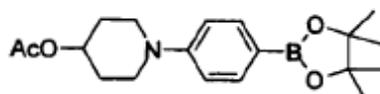
##### B. acetato de 1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-ilo

Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-ol (200 mg, 0,78 mmoles), anhídrido acético (0,16 mL, 1,7 mmoles), DMAP (10 mg, 0,08 mmoles), y Et<sub>3</sub>N (0,24 mL, 1,7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) se agitó a rt durante 17 h. Se añadió salmuera y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se trituró con agua y el compuesto del título se recogió por filtración en vacío (203 mg, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, 9,0 Hz, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 3,9-3,85 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H); MS ESI 300,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 299,03.

##### C. acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo

Una mezcla de acetato de 1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-ilo (170 mg, 0,57 mmoles), bis(pinacolato)diboro (290 mg, 1,14 mmoles), KOAc (170 mg, 1,7 mmoles) y DMF (4 mL) se purgó con argón durante 10 min. Se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaladio (II) (13 mg, 0,017 mmoles), el vial se selló y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió con EtOAc. La mezcla se filtró a través de una torta de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/hexanos (3:7 a 2:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (107 mg, 54 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,6 Hz, 1,7 Hz, 1H), 6,63 (d, 8,7 Hz, 1H), 5,04-4,98 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,33 (s, 12H).

#### Síntesis de acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo



## A. 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ol

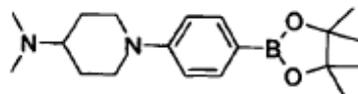
A una mezcla de 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ona (600 mg, 2,36 mmoles) en EtOH (10 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (134 mg, 3,54 mmoles) lentamente a 0°C. La mezcla resultante se agitó a rt durante 1 h. La reacción se paró con disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto del título se aisló por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 2:3 a 3:2) como un sólido amarillo (606 mg, 100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H); MS ESI 255,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO + H]<sup>+</sup> 256,03.

## B. acetato de 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ilo

El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para la síntesis de acetato de 1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-ilo, excepto sustituyendo 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (606 mg, 2,37 mmoles). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/hexanos como eluyente (1:9 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (648 mg, 92%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,92-4,89 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H); MS ESI 297,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 298,04.

## C. acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo

El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para la síntesis de acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo, excepto sustituyendo acetato de 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ilo (200 mg, 0,67 mmoles) y la reacción se calentó hasta 120°C durante 3 h. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/hexanos como eluyente (1:19 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (67 mg, 29%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,94-4,88 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,33 (s, 12H); MS ESI 346,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 346,21.

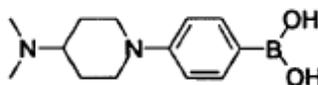
Síntesis de N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-amina

## A. 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

A una mezcla de 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ona (200 mg, 0,79 mmoles), dimetilamina (0,80 mL, 1,57 mmoles, 2M en THF), y ácido acético (0,20 mL, 3,15 mmoles) en DCE (8 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg, 1,18 mmoles) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 2,5 h. La reacción se paró con disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite amarillo. El compuesto del título se aisló por cromatografía en gel de sílice (EtOAc a MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 35:100) como un sólido amarillo (139 mg, 63%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 2,69 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H); MS ESI 283,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 283,07.

## B. N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-amina

El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para la síntesis de acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo, excepto sustituyendo 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (139 mg, 0,49 mmoles) y la reacción se calentó hasta 120°C durante 4 h. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/Et<sub>3</sub>N como eluyente (1:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (37 mg, 23%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,96-1,64 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 331,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 331,25.

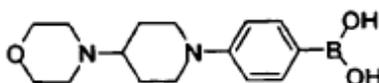
Síntesis de ácido 4-(4-isopropilpiperacina-1-il)fenilborónico

A una disolución de sec-BuLi (4,7 mL, 6,5 mmoles) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añadió una disolución de 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (230 mg, 0,81 mmoles) en THF (2 mL). La mezcla amarilla resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h seguido de la adición de triisopropilborato (0,23 mL, 0,97 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta rt durante 30 min, y se añadió agua (5 mL). La reacción se agitó a rt durante 1 h y se concentró bajo presión reducida a sequedad.

5 El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente (2:98 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (48 mg, 24%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,60 (br s, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 248,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 249,17.

#### Síntesis de ácido 4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenilborónico

10



##### A. 4-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)morfolina

El compuesto del título se sintetizó según la síntesis de 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina, excepto haciendo reaccionar 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ona (500 mg, 1,97 mmoles) con morfolina (0,21 mL, 2,36 mmoles) durante 25 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (620 mg, 97%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,87-3,67 (m, 6H), 2,71 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,67-2,62 (m, 4H), 2,37-2,36 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H); MS ESI 325,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> 325,08.

15

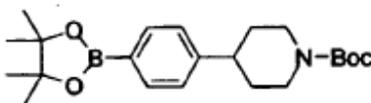
##### B. ácido 4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenilborónico

El compuesto del título se sintetizó según la síntesis de ácido 4-(4-isopropilpiperacina-1-il)fenilborónico, excepto sustituyendo 4-(1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)morfolina (250 mg, 0,77 mmoles). La capa acuosa se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se trituró con THF y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (87 mg, 40%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7,58 (br s, 2H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,72 (br s, 4H), 2,72 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,63 (br s, 4H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H); MS ESI 291,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 291,18.

20

#### Síntesis de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

25



##### A. 4-(4-Bromofenil)-5,6-dihidropiridina

Una disolución de 4-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (500 mg, 1,95 mmoles) en TFA (4 mL) se calentó hasta  $90^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, para proporcionar un sólido amarillo (460 mg, usado sin más purificación). MS ESI 237,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrN + H]<sup>+</sup> 238,02.

30

##### B. 4-(4-Bromofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

Una disolución de 4-(4-bromofenil)-5,6-dihidropiridina (460 mg, 1,93 mmoles), dicarbonato de di-*terc*-butilo (510 mg, 2,32 mmoles), DMAP (5 mg, 0,39 mmoles), y Et<sub>3</sub>N (0,67 mL, 2,5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a rt durante 17 h. La reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (592 mg, 91%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,01 (br s, 1H), 4,05-4,04 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,46 (br s, 2H), 1,48 (s, 9H); MS ESI 359,9 [M + Na]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 360,06.

35

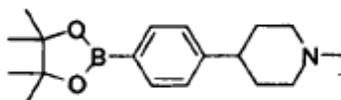
##### C. 4-(4-Bromofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 4-(4-bromofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,30 mmoles) en EtOAc se añadió Rh/C (8 mg, 0,03 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt en una atmósfera de hidrógeno durante 17 h. La mezcla se filtró a través de una torta de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (558 mg, 94%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,27-4,23 (m, 2H), 2,79 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); MS ESI 361,9 [M + Na]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 362,07.

40

*D. 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para la síntesis de acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo, excepto sustituyendo 4-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,59 mmoles). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/hexanos como eluyente (2:98 a 15:85) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (239 mg, 80%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,25-4,22 (m, 2H), 2,78 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 410,1 [M + Na]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>34</sub>BNO<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 410,25.

Síntesis de 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperidina*A. 2,2,2-trifluoro acetato de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina*

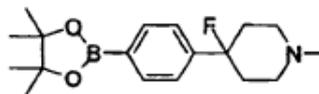
A una disolución de 4-(4-bromofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (316 mg, 0,93 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se añadió TFA (2 mL, 28 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 90 min. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, para proporcionar un aceite amarillo (223 mg, usado sin más purificación). MS ESI 240,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN + H]<sup>+</sup> 240,3.

*B. 4-(4-bromofenil)-1-metilpiperidina*

A una mezcla de reacción de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (223 mg, 0,93 mmoles), formalina (0,08 mL, 0,98 mmoles), y MgSO<sub>4</sub> (0,5 g) en DCE (8 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (600 mg, 2,8 mmoles). La reacción se agitó a rt durante 17 h. La reacción se paró con disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (236 mg, usado sin más purificación). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,82-1,68 (m, 4H); MS ESI 254,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrN + H]<sup>+</sup> 254,05.

*C. 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina*

El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para la síntesis de acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo, excepto sustituyendo 4-(4-bromofenil)-1-metilpiperidina (236 mg, 0,93 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta rt y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un sólido marrón viscoso (236 mg, usado sin más purificación). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 5H), 1,92-1,91 (m, 4H), 1,33 (s, 12H); MS ESI 302,2 [M + Na]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 302,22.

Síntesis de 4-fluoro-1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina*A. 4-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-4-ol*

Una mezcla de reacción de 4-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (1,5 g, 5,9 mmoles), yoduro de metilo (0,4 mL, 6,4 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 8,8 mmoles) en acetona se agitó a rt durante 90 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, usado sin más purificación). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,20 (br s, 1H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,39 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H); MS ESI 270,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO + H]<sup>+</sup> 270,04.

*B. 4-(4-bromofenil)-4-fluoro-1-metilpiperidina*

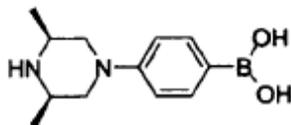
A una disolución de DAST (0,50 g, 3,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió una disolución de 4-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-4-ol (0,507 g, 1,88 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78°C. La mezcla resultante se calentó hasta rt durante un periodo de 3 h. La reacción se dejó enfriar hasta 0°C y se paró con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:5 EtOAc/ NH<sub>3</sub> a 10:8:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/ NH<sub>3</sub>) para rendir una mezcla inseparable del compuesto del título y 4-(4-bromofenil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (280 mg, usado sin más purificación).

A un matraz de fondo redondo que contenía tBuOH/H<sub>2</sub>O (4 mL cada uno) se añadió AD-mix α (700 mg, 0,50 mmoles). La mezcla se agitó a rt durante 5 min seguido de la adición de una mezcla de 4-(4-bromofenil)-4-fluoro-1-metilpiperidina y 4-(4-bromofenil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (280 mg) en tBuOH/H<sub>2</sub>O (1 mL cada uno). La reacción resultante se agitó a rt durante 2 d. La reacción se dejó enfriar hasta 0°C y se paró con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (0,75 g). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un aceite naranja. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (93:5:2 a 83:15:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/ NH<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (133 mg, 26%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,46 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 2H); <sup>19</sup>F RMN (400 MHz, MeOD) δ -161,51; MS ESI 272,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrFN + H]<sup>+</sup> 272,16.

*C. 4-fluoro-1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperidina*

El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para la síntesis de acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo, excepto sustituyendo 4-(4-bromofenil)-4-fluoro-1-metilpiperidina (133 mg, 0,49 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (281 mg, usado sin más purificación). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,59 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 2H); <sup>19</sup>F RMN (400 MHz, MeOD) δ -162,38; MS ESI 320,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>BFNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 320,21.

Síntesis de ácido 4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il)fenilborónico

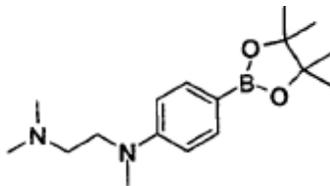


*A. 1-(4-bromofenil)-cis-3,5-dimetilpiperacina*

Un vial de microondas se cargó con 1-bromo-4-yodobenceno (1,0 g, 3,5 mmoles), CuI (0,135 g, 0,707 mmoles), BINOL (0,202 g, 0,707 mmoles), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,5 g, 7,1 mmoles). El vial se tapó y se vació y se volvió a llenar con Ar. Se añadieron *cis*-2,6-dimetilpiperacina (0,605 g, 5,30 mmoles) y DMF (4 mL). La mezcla resultante se agitó a rt durante 4 d. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una torta de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:98 a 15:85) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo (567 mg, 59%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,40 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 269,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 269,06.

*B. ácido 4-(cis-3,5-dimetilpiperacina-1-il)fenilborónico*

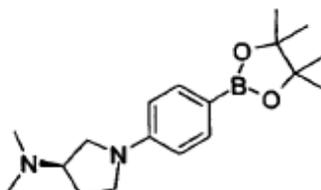
El compuesto del título se sintetizó según la síntesis de ácido 4-(4-isopropilpiperacina-1-il)fenilborónico, excepto sustituyendo 1-(4-bromofenil)-*cis*-3,5-dimetilpiperacina (300 mg, 1,11 mmoles). La reacción se paró con disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto del título se aisló por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6:94 a 1:4) como un sólido amarillo (59 mg, 23%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,32 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 235,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 235,15.

Síntesis de *N,N,N'*-trimetil-*N'*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etano-1,2-diaminaA. *N*-(4-Yodofenil)-*N,N'*-trimetiletano-1,2-diamina

- 5 El compuesto del título se sintetizó según la síntesis de 1-(4-bromofenil)-*cis*-3,5-dimetilpiperacina, excepto haciendo reaccionar 1,4-diyodobenceno (1,06 g, 3,21 mmoles) con *N,N,N'*-trimetiletildiamina (0,5 mL, 3,9 mmoles). El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95 a 1:5) para proporcionar un sólido naranja claro (0,62 g, 64%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,77-3,76 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,65 (s, 6H); MS ESI 305,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 305,04.

B. *N,N,N'*-trimetil-*N'*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etano-1,2-diamina

- 10 Una mezcla de *N*-(4-Yodofenil)-*N,N'*-trimetiletano-1,2-diamina (150 mg, 0,49 mmoles), bis(pinacolato)diboro (150 mg, 0,59 mmoles), KOAc (145 mg, 1,5 mmoles) y DMSO (4 mL) se purgó con argón durante 10 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (20 mg, 0,025 mmoles), el vial se selló y se calentó a 85°C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar hasta rt y se paró con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por  
15 cromatografía en gel de sílice (95:5 a 85:15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para rendir el compuesto del título como un sólido marrón (51 mg, 34%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 6H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 305,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 305,23.

Síntesis de (*R*)-*N,N*-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-3-amina

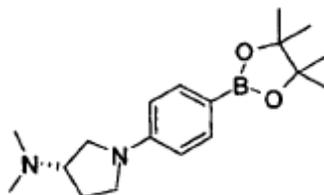
20

A. (*R*)-1-(4-yodofenil)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina

- 25 El compuesto del título se sintetizó según la síntesis de 1-(4-bromofenil)-*cis*-3,5-dimetilpiperacina, excepto haciendo reaccionar 1,4-diyodobenceno (2,41 g, 7,30 mmoles) con (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (1,0 g, 8,8 mmoles). El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98 a 12:88) como un sólido amarillo (1,17 g, 51%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H); MS ESI 317,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 317,04.

B. (*R*)-*N,N*-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-3-amina

- 30 El compuesto del título se sintetizó según la síntesis de *N,N,N'*-trimetil-*N'*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etano-1,2-diamina, sustituyendo (*R*)-1-(4-yodofenil)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (300 mg, 0,95 mmoles). El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98 a 12:88) como un sólido amarillo (95 mg, 32%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H); MS ESI 317,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 317,23.

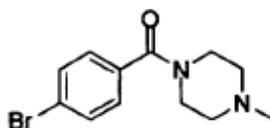
Síntesis de (S)-N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-3-amina

## A. (S)-1-(4-yodofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

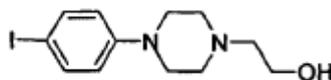
5 El compuesto del título se sintetizó según la síntesis de 1-(4-bromofenil)-cis-3,5-dimetilpiperacina, excepto haciendo reaccionar 1,4-diyodobenceno (2,41 g, 7,30 mmoles) con (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (1,0 g, 8,8 mmoles). El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98 a 1:9) como un sólido amarillo (1,27 g, 55%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H); MS ESI 317,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 317,04.

## 10 B. (S)-N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-3-amina

El compuesto del título se sintetizó según la síntesis de N,N,N'-trimetil-N'-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etano-1,2-diamina, excepto sustituyendo (S)-1-(4-yodofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (500 mg, 1,58 mmoles). El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95 a 15:85) seguido de pasar una disolución del producto deseado (20 mL MeOH) a través de una columna de intercambio iónico PoraPak Rxn CX como un sólido amarillo (125 mg, 25%). <sup>1</sup>H RMN y LCMS fueron idénticas al enantiómero, (R)-N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-3-amina.

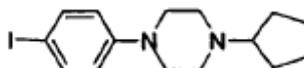
Síntesis de (4-bromofenil)(4-metilpiperacina-1-il)metanona

20 A una mezcla de N-metilpiperacina (1,00 g, 10 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (2,1 mL, 15 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) a rt se añadió cloruro de 4-bromobenzoílo (2,195 g, 10 mmoles) en una parte. La reacción se calentó a reflujo brevemente y se enfrió. La mezcla resultante se agitó O/N a rt. La reacción se paró con H<sub>2</sub>O (30 mL) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 mL), se separó y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación de los disolventes rindió el compuesto del título como un sólido blanco amarillento claro (2,69 g, 95%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,70-3,20 (m, 4H), 2,40-2,15 (m, 7H; s, 3H a 2,18 ppm y m, 4H superpuesto); MS ESI 283,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> 283,0,

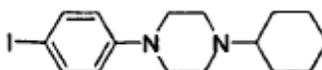
25 Síntesis de 2-(4-(4-yodofenil)piperacina-1-il)etanol

30 A una mezcla de 1-(4-yodofenil)piperacina (2,25 g, 7,8 mmoles) y <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (3,4 mL, 19,5 mmoles, 2,5 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN se añadió 2-cloroetanol (995 mg, 11,7 mmoles, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se puso a reflujo 7 h (temp. del aceite 91°C), después O/N (15 h, temp. del aceite 83°C) y 6 h (temp. del aceite 90°C) antes de enfriarla hasta rt. Después de diluir con H<sub>2</sub>O (30 mL) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL x 2) y se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La eliminación de los disolventes seguido de trituración con MeOH (15 mL) rindió el compuesto del título como un sólido beige (1,340 g, 81%). Una segunda trituración del licor madre concentrado proporcionó 602 mg adicionales del producto crudo como un sólido marrón claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,12-3,07 (m, 4H), 2,55-2,49 (m, 4H, parcialmente superpuesto con la señal de DMSO), 2,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H); MS ESI 332,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> 333,0.

35

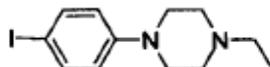
Síntesis de 1-ciclopentil-4-(4-yodofenil)piperacina

A una mezcla de 1-(4-yodofenil)piperacina (1,44 g, 5 mmoles) y ciclohexanona (840 mg, 10 mmoles) en DCE/THF (40 mL/20 mL) se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,484 g, 7 mmoles), seguido de AcOH (0,5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó 22 h a rt. Después de parar con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (20 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y salmuera (20 mL), la disolución se extrajo con EtOAc (60 mL + 30 mL). La eliminación de los disolventes, seguido de trituración con MeOH rindió el compuesto del título crudo como un sólido amarillo claro (1,46 g, 82%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,54 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,78-1,52 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 2H); MS ESI 357,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IN}_2 + \text{H}]^+$  357,1.

10 Síntesis de 1-ciclohexil-4-(4-yodofenil)piperacina

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (1,398 g, 76%) a partir de 1-(4-yodofenil)piperacina (1,44 g, 5 mmoles) y ciclohexanona (980 mg, 10 mmoles) usando el método para la preparación de 1-ciclopentil-4-(4-yodofenil)piperacina.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,10-3,03 (m, 4H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,27-1,00 (m, 5H); MS ESI 371,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{IN}_2 + \text{H}]^+$  371,1.

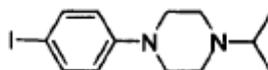
15

Síntesis de 1-etil-4-(4-yodofenil)piperacina

A una mezcla agitada de 1-(4-yodofenil)piperacina (5,76 g, 20 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,44 g, 40 mmoles) en acetona (200 mL) se añadió yodoetano (2,58 mL, 32 mmoles) gota a gota durante 1 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a rt durante 21 h. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se lavó con EtOAc (2 x 60 mL). El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un sólido amarillo blanquecino. La trituración con MeOH (10 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (250 mL), seguido de filtración con succión (lavado con  $\text{H}_2\text{O}$ ) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (5,37 g, 85%) después de secar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,13-3,07 (m, 4H), 2,48-2,43 (m, 4H), 2,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS ESI 317,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IN}_2 + \text{H}]^+$  317,0.

20

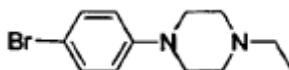
25

Síntesis de 1-(4-yodofenil)-4-isopropilpiperacina

A una mezcla de 1-(4-yodofenil)piperacina (1,44 g, 5 mmoles) y acetona (1,47 mL, 20 mmoles) en DCE/THF (45 mL/15 mL) se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,38 g, 6,5 mmoles), seguido de AcOH (0,5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó O/N a rt. La reacción se paró con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido amarillo claro (1,396 g, 85%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,12-3,07 (m, 4H), 2,65 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,56-2,52 (m, 4H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 330,9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_2 + \text{H}]^+$  331,1.

30

35

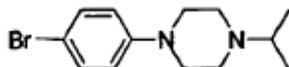
Síntesis de 1-(4-bromofenil)-4-etilpiperacina

A una mezcla agitada de 1-(4-bromofenil)piperacina (4,82 g, 20 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,44 g, 40 mmoles) en acetona (200 mL) se añadió yodoetano (2,58 mL, 32 mmoles) gota a gota durante 1 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a rt durante 24 h. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se lavó con EtOAc (2 x 30 mL). El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un sólido blanco que se trató con  $\text{H}_2\text{O}$  (60 mL). La extracción con EtOAc (100

40

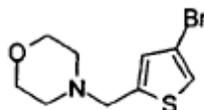
mL + 60 mL) seguido de concentración proporcionó el compuesto del título crudo como un sólido blanco. La trituración con MeOH (40 mL) proporcionó un primer lote como un sólido blanco (1,30 g). El licor madre se concentró a sequedad y la trituración se repitió con MeOH, hexano y H<sub>2</sub>O para proporcionar 3,60 g adicionales como un sólido blanco. Total: 4,90 g (91%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,13-3,03 (m, 4H), 2,49-2,40 (m, 4H, parcialmente superpuesto con la señal de DMSO), 2,34 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS ESI 269,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 269,1.

#### Síntesis de 1-(4-bromofenil)-4-isopropilpiperacina



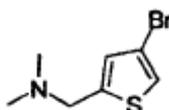
A una mezcla de 1-(4-bromofenil)piperacina (1,20 g, 5 mmoles) y acetona (1,47 mL, 20 mmoles) en DCE/THF (45 mL/15 mL) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,38 g, 6,5 mmoles), seguido de AcOH (0,5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó O/N a rt. La reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL), y se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). Los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido blanco (1,40 g, 99%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,68 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS ESI 282,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 283,1.

#### Síntesis de 4-((4-bromotiofen-2-il)metil)morfolina



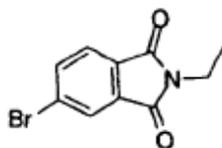
A una mezcla de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído (1,91 g, 10 mmoles) morfolina (0,96 mL, 11 mmoles) en DCE (30 mL) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,65 g, 12,5 mmoles), seguido de AcOH (0,5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó O/N a rt. El procesamiento acuoso seguido de cromatografía flash (gradiente: MeOH/DCM 0 a 10%) rindió el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (1,58 g, 50%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,55-2,45 (m, 4H); MS ESI 261,8 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrNS + H]<sup>+</sup> 262,0.

#### Síntesis de 1-(4-bromotiofen-2-il)-N,N-dimetilmetanamina



A una mezcla de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído (1,91 g, 10 mmoles) y dimetilamina (2 M en THF, 7,5 mL, 15 mmoles) en DCE (30 mL) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,65 g, 12,5 mmoles), seguido de AcOH (0,2 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó O/N a rt. La reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 mL) y salmuera, y se extrajo con EtOAc (100 mL + 30 mL). Los disolventes se eliminaron en vacío para rendir el compuesto del título crudo como un sólido amarillo claro (1,70 g, 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); MS ESI 219,7 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>BrNS + H]<sup>+</sup> 220,0.

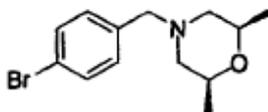
#### Síntesis de 5-bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona



A una disolución de 5-bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona (2,26 g, 10 mmoles) en DMF (25 mL) a 0°C se añadió 60% NaH (600 mg, 15 mmoles). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C antes de añadir yodoetano (0,97 mL, 12 mmoles). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0°C antes de parar con hielo, NH<sub>4</sub>Cl sat., H<sub>2</sub>O hasta un volumen total de aproximadamente 100 mL. El precipitado se recogió por filtración con succión para proporcionar el compuesto del título como un sólido escamoso blanquecino (2,049 g, 81%). <sup>1</sup>H RMN

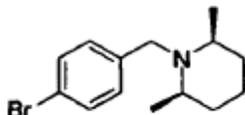
(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,58 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS ESI 253,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 254,0.

#### Síntesis de 4-(4-bromobencil)-cis-2,6-dimetilmorfolina



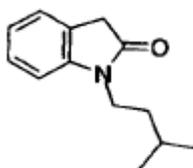
- 5 A una mezcla de 4-bromobenzaldehído (3,70 g, 20 mmoles) y cis-2,6-dimetilmorfolina (2,52g, 22 mmoles) en DCE (100 mL) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,30 g, 25 mmoles), seguido de AcOH (0,5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó O/N a rt. La reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 mL) y H<sub>2</sub>O (30 mL), y se extrajo con DCM (30 mL x 2). La concentración de los disolventes rindió el compuesto del título crudo como un líquido amarillo claro (6,41 g, rendimiento cuantitativo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,68 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS ESI 284,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO + H]<sup>+</sup> 284,1.

#### Síntesis de 4-(4-bromobencil)-cis-2,6-dimetilpiperidina



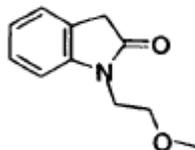
- 15 A una disolución de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (5,00 g, 20 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) se añadió cis-2,6-dimetilpiperidina (2,49 g, 22 mmoles) gota a gota. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 30 min antes de parar con NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 mL) y H<sub>2</sub>O (20 mL). La extracción con DCM seguido de cromatografía flash (gradiente: MeOH/DCM 0 a 20%) rindió el compuesto del título como un aceite incoloro que se volvió naranja con el tiempo (1,17 g, 21%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,52-2,43 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 282,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BrN + H]<sup>+</sup> 282,1.

#### Síntesis de 1-isopentilindolin-2-ona

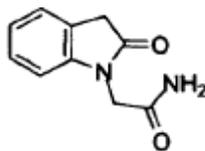


- 25 A una disolución de isatina (4,41 g, 30 mmoles) en DMF (60 mL) a 0°C se añadió 60% NaH (1,50 g, 37,5 mmoles) por partes. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0°C y se añadió 1-bromo-3-metilbutano (4,7 mL, 37,5 mmoles) gota a gota durante 2 min. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0°C seguido de 6 h a rt. La reacción se enfrió hasta 0°C, se paró con NH<sub>4</sub>Cl sat., hielo, H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc (200 mL x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar 1-isopentilisatina cruda como un líquido rojo anaranjado oscuro que se usó sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,12 ppm), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,15 ppm), 3,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,48 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 217,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 218,1.

- 35 La 1-isopentilisatina anterior se redisolvió en DMSO (15 mL). Se añadió N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·xH<sub>2</sub>O (3 mL) gota a gota durante 10 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a rt, después 2 h a 140°C (temp. del aceite) antes de enfriar hasta rt. Se añadió hielo/H<sub>2</sub>O (30 mL), seguido de 6 M HCl (10 mL, 60 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a rt. Se añadió hielo/H<sub>2</sub>O adicional (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gradiente: EtOAc/hex 0 a 20%) para rendir el compuesto del título como un líquido rojo anaranjado (4,30 g, 71% en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,27-7,22 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 2H), 3,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 203,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO + H]<sup>+</sup> 204,1.

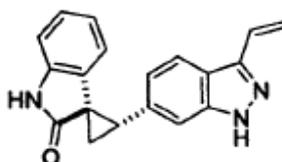
Síntesis de 1-(2-metoxietil)indolin-2-ona

5 A una disolución de isatina (2,94 g, 20 mmoles) en DMF (40 mL) a 0°C se añadió 60% NaH (1,00 g, 25 mmoles) por partes. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0°C y se añadió 1-bromo-2-metoxietano (2,35 mL, 25 mmoles) gota a gota durante 2 min. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C, se calentó hasta rt y se agitó O/N. La reacción se enfrió hasta 0°C, se paró con NH<sub>4</sub>Cl sat., hielo, H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc (150 mL x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un líquido rojo anaranjado oscuro que se redisolvió en DMSO (10 mL). Se añadió N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·xH<sub>2</sub>O (2 mL) gota a gota durante 7 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a rt, después 2 h a 140°C (temp. del aceite) antes de enfriar hasta rt. Se añadió hielo/H<sub>2</sub>O (20 mL) seguido de 6 M HCl (7 mL, 42 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a rt. Se añadió hielo/H<sub>2</sub>O adicional (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gradiente: EtOAc/hex 0 a 40%) para rendir el compuesto del título como un líquido naranja (2,32 g, 61% en 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,26-7,20 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H); MS ESI 191,8 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 192,1.

15 Síntesis de 2-(2-oxoindolin-1-il)acetamida

20 A una mezcla de isatina (5,0 g, 35 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 g, 40 mmoles) y cloroacetamida (3,74 g, 40 mmoles) en un matraz de 100 mL se añadió DMF (25 mL). La mezcla resultante se calentó a 90°C (temp. del aceite) durante 2 h. Después de enfriar hasta rt, se vertió en hielo/H<sub>2</sub>O (200 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración con succión para proporcionar 2-(2,3-dioxoindolin-1-il)acetamida (4,32 g) después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H).

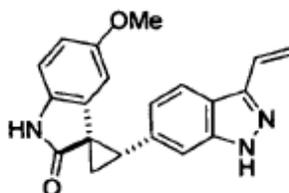
25 La 2-(2,3-dioxoindolin-1-il)acetamida anterior (4,32 g) se redisolvió en DMSO (20 mL) y se añadió N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·xH<sub>2</sub>O (2,5 mL) gota a gota durante 10 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 5 min a rt, después 2 h a 140°C antes de enfriar hasta rt. La reacción se paró con hielo (20 mL) y 6 M HCl (8 mL), y se agitó durante 30 min a rt. La filtración con succión proporcionó el compuesto del título crudo (2,92 g) como un sólido amarillo claro. El producto se suspendió en EtOAc (120 mL) y se añadió H<sub>2</sub>O (60 mL), seguido de 2 M HCl (30 mL). La mezcla se separó y la filtración con succión de la capa acuosa rindió el compuesto del título como un sólido beige claro (1,78 g, 27% en 2 etapas) después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (s, 1H, NH), 7,28-7,08 (m, 4H), 6,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); MS ESI 191,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 191,1; MS ESI 174,0 [M - NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 174,1; MS ESI 146,0 [M - CONH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - CONH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 146,1.

Síntesis de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

35 A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (802 mg, 2 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (462 mg, 3 mmoles) en un vial de microondas de 20 mL se añadió PhCH<sub>3</sub>/EtOH (8 mL/4 mL), seguido de 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mL, 3 mmoles) y se añadió Ph(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (46 mg, 0,04 mmoles, 2 mol%) y la mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 3 h a 120°C. Después del procesamiento acuoso, la disolución se extrajo con EtOAc y se purificó por cromatografía flash (Hex/EtOAc 1:1) para proporcionar el

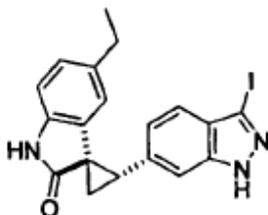
compuesto del título crudo como una espuma amarilla clara (512 mg) que se usó sin más purificación.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10-6,88 (m, 5H), 6,54 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,06 (d,  $J = 18,0$  Hz, 1H), 5,92 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,49 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H); MS ESI 302,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  302,1.

5 Síntesis de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



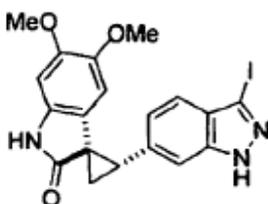
10 A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (1,00 g, 2,32 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 3,25 mmoles) en un vial de microondas de 20 mL se añadió  $\text{PhCH}_3/\text{EtOH}$  (7 mL/3,5 mL), seguido de 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 mL, 3 mmoles). Después de agitar durante 1 min a rt, se añadió  $\text{Ph}(\text{PPh}_3)_4$  (50 mg, 0,043 mmoles, 1,9 mol%) y la mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 3 h a  $120^\circ\text{C}$ . La reacción se repitió dos veces en la misma escala y las mezclas resultantes se combinaron. El procesamiento acuoso proporcionó el compuesto del título crudo como un sólido/espuma naranja oscuro (3,10 g) que se usó sin más purificación. Puede obtenerse una muestra del compuesto puro por cromatografía flash (Hex/EtOAc 1:1).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (dd,  $J = 18,2$  Hz,  $J = 11,4$  Hz, 1H superpuesto con d,  $J = 6,8$  Hz, 1H; total 2H), 6,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,61 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,09 (d,  $J = 18,0$  Hz, 1H), 5,56 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,52 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,56 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,26 (s, 3H), 2,24 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 2,18 (dd,  $J = 9,2$  Hz,  $J = 4,8$  Hz, 1H); MS ESI 332,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$  332,1.

15 Síntesis de (1R\*,2S\*)-5'-etil-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

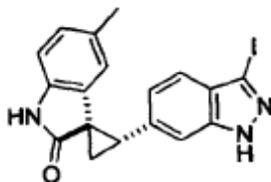


20 El compuesto del título, como un único diastereómero, (710 g, 33% en 2 etapas, triturado de hex/MeOH) se obtuvo como un sólido naranja claro a partir de 5-etilindolin-2-ona (885 mg, 5,5 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,36 g, 5 mmoles) usando el método para la preparación de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,44 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,17 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,29 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,98 (dd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 0,60 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); MS ESI 430,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O} + \text{H}]^+$  430,0.

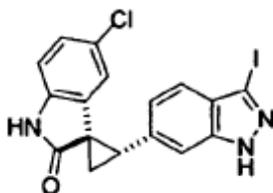
25 Síntesis de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5',6'-dimetoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



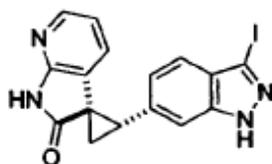
30 El compuesto del título crudo (1,765 g, 77% en 2 etapas) se obtuvo como un sólido naranja a partir de 5,6-dimetoxiindolin-2-ona (1,01 g, 5,25 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,36 g, 5 mmoles) usando el método para la preparación de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona. MS ESI 462,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$  462,0.

Síntesis de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilspiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

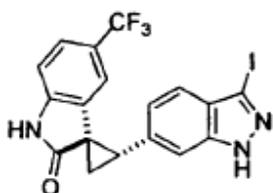
5 El compuesto del título crudo (2,06 g, 99% en 2 etapas) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 5-metilindolin-2-ona (772 mg, 5,25 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,36 g, 5 mmoles) usando el método para la preparación de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona. La RMN indicó una mezcla 6:1 del compuesto del título y el diastereómero menor. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,43 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,30-2,20 (m 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 416,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 416,0.

10 Síntesis de (1R\*,2S\*)-5'-cloro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

15 El compuesto del título crudo (2,29 g, rendimientos cuantitativos en 2 etapas) se obtuvo como un sólido beige claro a partir de 5-cloroindolin-2-ona (880 mg, 5,25 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,36 g, 5 mmoles) usando el método para la preparación de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona. La RMN indicó una mezcla del compuesto del título y el diastereómero menor. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,51 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H); MS ESI 436,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClIN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 436,0.

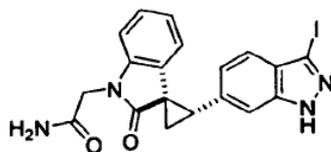
Síntesis de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

20 El compuesto del título crudo (1,075 g, rendimientos cuantitativos en 2 etapas) se obtuvo como un sólido beige claro a partir de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (352 mg, 2,625 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (680 g, 2,5 mmoles) usando el método para la preparación de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,50 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H); MS ESI 403,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 403,0.

Síntesis de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-(trifluorometil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título crudo (1,234 g, rendimientos cuantitativos en 2 etapas) se obtuvo como un sólido beige claro a partir de 5-(trifluorometil)indolin-2-ona (528 mg, 2,625 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (680 g, 2,5 mmoles) usando el método (ciclopropanación: 65°C, 30 min) para la preparación de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona. La RMN indicó una mezcla 8:1 del compuesto del título y el diastereómero menor. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,49 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,29 (t, J = 8,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico de H<sub>2</sub>O), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H); MS ESI 470,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 470,0.

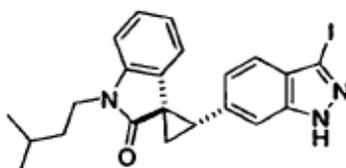
Síntesis de 2-((1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetamida



10 A una mezcla de 2-(2-oxoindolin-1-il)acetamida (380 mg, 2 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (544 mg, 2 mmoles) en MeOH (20 mL) se añadió piperidina (0,04 mL). La mezcla resultante se calentó a 75°C (temp. del aceite) durante 90 min. Después de enfriar hasta rt, el precipitado resultante se recogió por filtración con succión para proporcionar un sólido amarillo (850 mg).

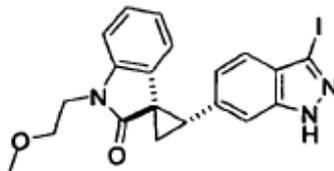
15 A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (880 mg, 4 mmoles) y 60% NaH (486 mg, 12 mmoles) en un matraz de 100 mL se añadió DMF (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min a rt, antes de añadirse una suspensión del sólido amarillo anterior (850 mg) en DMF (20 mL) mediante una pipeta. Después de la adición, la mezcla rosa resultante se agitó durante 2 h a rt y se enfrió hasta 0°C. La reacción se paró con hielo/H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 mL), seguido de hielo/H<sub>2</sub>O hasta un volumen total de 100 mL. Después de agitar durante 2 min a rt, el precipitado resultante se recogió por filtración con succión para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido rosa (805 mg, 88% en 2 etapas) después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H, NH), 7,49 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,03 ppm), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,06 ppm), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 18,4 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H); MS ESI 459,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 459,0.

25 Síntesis de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-isopentilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

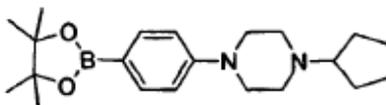


A una mezcla de 1-isopentilindolin-2-ona (406 mg, 2 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (544 mg, 2 mmoles) en MeOH (12 mL) se añadió piperidina (0,04 mL). La mezcla resultante se calentó a 70°C (temp. del aceite) durante 3 h. Después de enfriar hasta rt, el precipitado se recogió por filtración con succión para proporcionar un sólido amarillo.

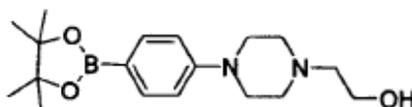
30 A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (880 mg, 4 mmoles) y 60% NaH (400 mg, 10 mmoles) en un matraz de 100 mL se añadió DMF (6 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min a rt, antes de añadir una disolución del sólido amarillo anterior en DMF (10 mL). Después de la adición, la mezcla rosa resultante se agitó durante 10 min a rt y se enfrió hasta 0°C. La reacción se paró con NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 mL), seguido de hielo/H<sub>2</sub>O hasta un volumen total de 80 mL. La filtración con succión proporcionó el compuesto del título crudo como un sólido beige claro (770 mg, 82% en 2 etapas) después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,45 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,36 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 9,0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 1,66-1,45 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 472,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 472,1.

Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

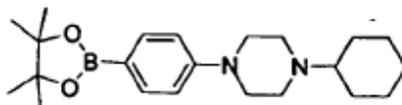
- 5 El compuesto del título crudo (750 mg, 82% en 2 etapas) se obtuvo como un sólido beige claro a partir de 1-(2-metoxietil)indolin-2-ona (382 mg, 2 mmoles) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (544 mg, 2 mmoles) usando el método para la preparación de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona. La RMN indicó una mezcla 6:1 del compuesto del título y el diastereómero menor. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,48 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,25 (s, 3H y t, J = 8,6 Hz, 1H superpuesto; total 4H), 2,37 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 9,0 Hz, J = 5,0 Hz, 1H); MS ESI 460,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 460,0.

10 Síntesis de 1-ciclopentil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina

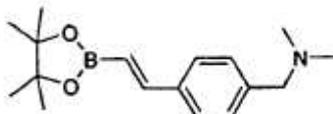
- 15 A una mezcla de 1-ciclopentil-4-(4-yodofenil)piperacina (712 mg, 2 mmoles), bis(pinacolato)diborano (559 mg, 2,2 mmoles) y KOAc (588 mg, 6 mmoles) en un vial de microondas de 20 mL se añadió DMSO (12 mL), seguido de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32,7 mg, 0,04 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 85°C. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron por cromatografía flash (gradiente: MeOH/DCM 0 a 10%) para rendir el compuesto del título como un sólido beige (373 mg, 52%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,26-3,20 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,56-1,34 (m, 4H), 1,26 (s, 12H); MS ESI 357,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 357,3.

20 Síntesis de 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-il)etanol

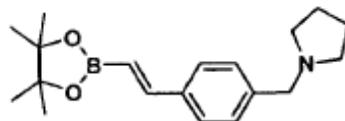
- 25 El compuesto del título (189 mg, 31%) se obtuvo como un sólido marrón a partir de 2-(4-(4-yodofenil)piperacina-1-il)etanol (602 mg, 1,81 mmoles) usando el método para la preparación de 1-ciclopentil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,20 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,60-2,56 (m, 4H), 2,52 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,26 (s, 12H); MS ESI 333,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 333,2.

Síntesis de 1-ciclohexil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina

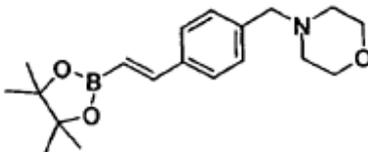
- 30 El compuesto del título (431 mg, 58%) se obtuvo como un sólido beige a partir de 1-ciclohexil-4-(4-yodofenil)piperacina (740 mg, 2 mmoles) usando el método para la preparación de 1-ciclopentil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,27 (s, 12H), 1,20-1,00 (m, 5H); MS ESI 314,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 314,2; MS ESI 371,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 371,3.

Síntesis de (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina

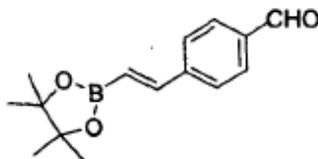
- Se añadió ácido acético glacial (3 gotas) a una mezcla de 4-etinilbenzaldehído (250,7 mg, 1,93 mmoles), dimetilamina (2M en THF, 1,5 mL, 3,0 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (617 mg, 2,91 mmoles) en DCE (6,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a rt. La reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (~40 mL). El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL, después 2 x 50 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó en vacío. La purificación en Biotage Isolera (sílice, 0-3% 2M NH<sub>3</sub>-metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 1-(4-etinilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (280,1 mg, 92%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,24 (s, 6H).
- Se añadió 4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,20 mL, 8,23 mmoles) a una disolución purgada con argón de 1-(4-etinilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (262 mg, 1,65 mmoles) y HRuCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (104,1 mg, 0,11 mmoles) en tolueno (9,0 mL). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 12 h. El producto se extrajo en Et<sub>2</sub>O (250 mL), y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó en vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, 50-100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en Et<sub>2</sub>O) proporcionó (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (402 mg, que contenía 20% de impureza pinacol por <sup>1</sup>H RMN, rendimiento 68%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 288,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 288,2.

Síntesis de ((E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina

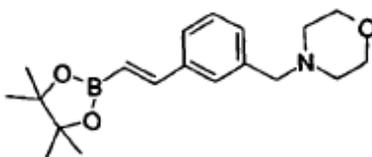
- Se añadió ácido acético glacial (0,2 mL) a una mezcla de 4-etinilbenzaldehído (1 g, 7,5 mmoles), pirrolidina (1,2 mL, 15 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,5 g, 11,5 mmoles) en DCE (35 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL). El producto se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó en vacío para proporcionar 1-(4-etinilfenil)pirrolidina en rendimiento cuantitativo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,51 (bs, 4H), 1,80 (bs, 4H).
- A una disolución de 4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,9 g, 15 mmoles) en tolueno (20 mL) se añadió 1-(4-etinilfenil)pirrolidina (1 g, 5 mmoles) y HRuCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (120 mg, 0,11 mmoles) bajo argón. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 4 h. El producto se extrajo en EtOAc (250 mL), y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó en vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20% MeOH/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,2 g, 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,15 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (bs, 4H), 1,79 (bs, 4H), 1,32 (s, 12H).

Síntesis de (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil) morfolina

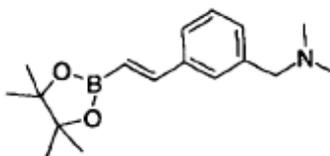
- El compuesto del título (4,35 g, 71%) se obtuvo como un sólido blanco a amarillo a partir de 4-(4-bromobencil)morfolina (4,18 g, 16,3 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (3 mL, 17,7 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 30 mL, 1 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 1 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,47-2,42 (m, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 330,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 330,2.

Síntesis de (E)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído

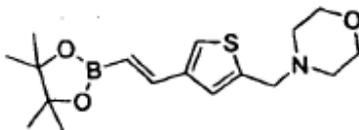
5 El compuesto del título (498 mg, 71%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 4-bromobenzaldehído (500 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 8 mL, 2 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, O/N). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,34 (s, 12H); MS ESI 258,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 259,1.

Síntesis de (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina

10 A una mezcla de 3-etinilbenzaldehído (650 mg, 5 mmoles) y morfolina (0,87 mL, 10 mmoles) en DCE (15 mL) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,325 g, 6,25 mmoles), seguido de AcOH (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. El procesamiento acuoso seguido de extracción con EtOAc proporcionó 4-(3-etinilbencil)morfolina cruda (0,98 g) como un aceite marrón claro. El compuesto del título (1,75 g, rendimiento cuantitativo en 2 etapas) se obtuvo como un aceite marrón claro usando el método (PhCH<sub>3</sub> = 12 mL, 1 mol% HRuCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 50°C, 2 h) para la preparación del Ejemplo A42A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,52-2,42 (m, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 330,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 330,2.

Síntesis de (E)-N,N-dimetil-1-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina

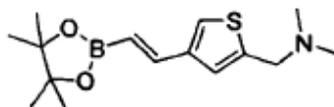
20 El compuesto del título (1,36 g, rendimiento cuantitativo en 2 etapas) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 3-etinilbenzaldehído (520 mg, 4 mmoles) y Me<sub>2</sub>NH (2 M en THF, 3 mL, 6 moles) usando el método (PhCH<sub>3</sub> = 12 mL, 2 mol% HRuCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 50°C, 2 h) para la preparación de (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,53-2,43 (m, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 288,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 288,2.

Síntesis de (E)-4-((4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiófen-2-il)metil)morfolina

30 El compuesto del título (909 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un líquido rojo claro (que solidificó a sólido naranja después de permanecer en el refrigerador) a partir de 4-((4-bromotiofen-2-il)metil)morfolina (710 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 12 mL, 2 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (d, J = 18,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo CHCl<sub>3</sub>), 7,22 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,88 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,72

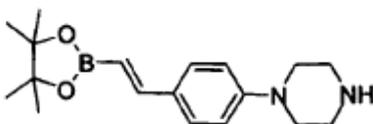
(t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,06-2,97 (m, 4H), 1,30 (s, 12H); MS ESI 336,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup> 336,2.

Síntesis de (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiofen-2-il)metanamina



- 5 El compuesto del título (338 mg, 46%) se obtuvo como un aceite amarillo claro a partir de 1-(4-bromotiofen-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (630 mg, 2,85 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 12 mL, 2 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 1 h). El compuesto del título se usó sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,89 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,31 (s, 12H); MS ESI 294,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>BNO<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> 294,2.

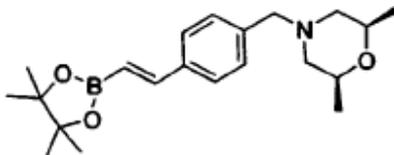
10 Síntesis de (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina



- El compuesto del título (267 mg, 68%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 1-(4-bromofenil)piperacina (653 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 12 mL, 2 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,86 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 3,17-3,11 (m, 4H), 2,90-2,84 (m, 4H), 1,22 (s, 12H); MS ESI 315,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 315,2.

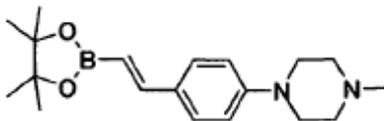
15

Síntesis de Cis-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina



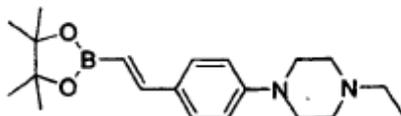
- 20 El compuesto del título (2,52 g, 71%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-(4-bromencil)-cis-2,6-dimetilmorfolina (2,82 g, 10 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,85 mL, 11 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 25 mL, 1 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,70 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 358,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>BNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 358,2.

25 Síntesis de (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina

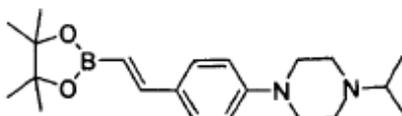


- El compuesto del título (674 mg, 76%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 1-(4-bromofenil)-4-metilpiperacina (691 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 10 mL, 2 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,99 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,26-3,33 (m, 4H), 2,65-2,59 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); MS ESI 329,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 329,2.

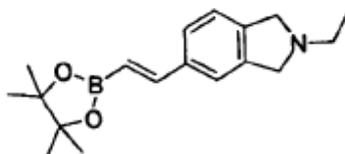
30

Síntesis de (E)-1-etil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina

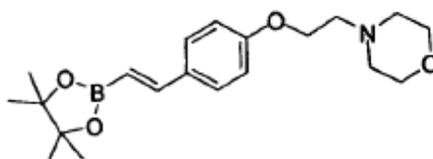
El compuesto del título (601 mg, 65%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 1-(4-bromofenil)-4-etilpiperacina (729 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 12 mL, 2 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS ESI 343,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 343,2.

Síntesis de (E)-1-isopropil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina

El compuesto del título (504 mg, 52%) se obtuvo como un sólido naranja claro a partir de 1-(4-yodofenil)-4-isopropilpiperacina (894 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 10 mL, 2 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, O/N). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,76-2,66 (m, 5H), 1,32 (s, 12H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 357,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 357,3.

Síntesis de (E)-2-etil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)isindolina

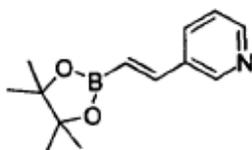
A una disolución de 5-bromo-2-etilisoindolina-1,3-diona (1,27 g, 5 mmoles) en THF (10 mL) se añadió LAH (1 M en THF, 12,5 mL, 12,5 mmoles) gota a gota durante 10 min. La reacción fue exotérmica. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 30 min a rt. La LC-MS mostró reducción. La reacción se paró con NH<sub>4</sub>Cl sat., se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y el producto se extrajo con EtOAc. La mezcla se purificó por cromatografía flash (gradiente: MeOH/DCM 0 a 15%) para proporcionar la 5-bromo-2-etilisoindolina cruda como un aceite amarillo claro (120 mg). El material crudo se convirtió en el compuesto del título (73 mg, impuro, 5% en 2 etapas) como un aceite marrón claro usando el método para la preparación del Ejemplo A51A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,30 ppm), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,31 ppm), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 1,29 (s, 12H).

Síntesis de (E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)morfolina

El compuesto del título (902 g, 72%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-(2-(4-bromofenoxi)etil)morfolina (1 g, 3,50 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,6 mL, 3,58 mmoles, 1,02 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 12 mL, 2 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, O/N). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,88 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,60-

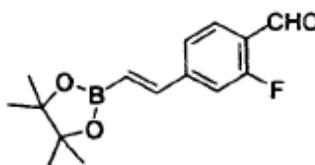
3,50 (m, 4H), 2,59 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 4H), 1,15 (s, 12H); MS ESI 360,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>BNO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 360,2.

Síntesis de (E)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina



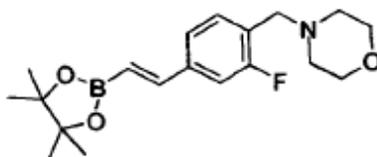
- 5 El compuesto del título (1,18 g, 52%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 3-brompiridina (856 mg, 5,42 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1 mL, 5,9 mmoles, 1,1 eq.) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 10 mL, 1 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, O/N). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H, parcialmente superpuesto con la señal de CHCl<sub>3</sub>), 6,26 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H); MS ESI 232,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 232,1.
- 10

Síntesis de (E)-2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído



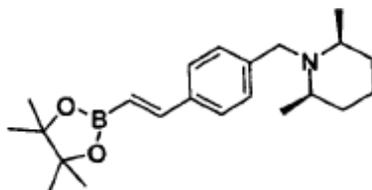
- 15 El compuesto del título (610 mg, 55%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (812 mg, 4 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,8 mL, 4,8 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 10 mL, 1 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 1,5 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,34 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,35 ppm), 7,35 (d, J = 17,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,36 ppm), 7,26 (d, J = 11,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo CDCl<sub>3</sub>), 6,32 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H).

Síntesis de (E)-4-(2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina



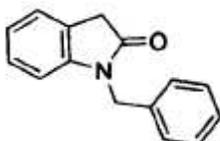
- 20 A una mezcla de (E)-2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (0,61 g, 2,2 mmoles) y morfolina (0,3 mL) en DCE (20 mL) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (636 mg, 3 mmoles), seguido de AcOH (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los disolventes se eliminaron en vacío para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (0,72 g, 94%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,33-2,23 (m, 4H), 1,14 (s, 12H); MS ESI 348,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BFNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 348,2.
- 25

Síntesis de Cis-2,6-dimetil-1-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)piperidina



El compuesto del título (0,45 g, 55%) se obtuvo como aceite amarillo claro a partir de 4-(4-bromobencil)-cis-2,6-dimetilpiperidina (0,60 g, 2,13 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,44 mL, 2,6 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51A (PhCH<sub>3</sub> = 10 mL, 2,5 mol% Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80°C, 75 min). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,40 ppm), 7,40 (d, J = 18,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con los picos a 7,43 ppm y 7,36 ppm), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,40 ppm), 6,14 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,40-1,28 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS ESI 356,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>BNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 356,3.

#### Síntesis de N-Bencil-oxindol



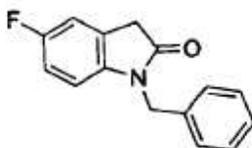
10 Preparado según el procedimiento de la bibliografía (C. Martin y E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11505-11515). Una disolución agitada de isatina (10,0 g, 68 mmoles) en DMF seco (125 mL) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 2,86 g, 71,5 mmoles) en 10 partes, volviéndose rápidamente la disolución naranja morada. Cuando no se observó más evolución de gas, se añadió bromuro de bencilo (13,4 g, 78,0 mmoles) con jeringa. Se observó un cambio de color de nuevo a naranja en 20 min. Se añadió agua (300 mL) con agitación, y el precipitado naranja-rojo resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y un poco de etanol

15 El sólido se recrystalizó desde etanol hirviendo (300 mL) para rendir N-bencilisatina (13,7 g, 85%) como agujas largas rojas.

Se mezcló N-bencilisatina (13,0 g, 55 mmoles) con hidrato de hidrazina (60 mL) y se puso en un baño de aceite. La mezcla se calentó por etapas hasta 125°C, volviéndose en primer lugar una suspensión de sólidos verde, después amarilla con grumos de un sólido pegajoso. Después de un total de 5 h a 125°C, la mezcla se enfrió y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las partes orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 1,0 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac., y una vez cada una con salmuera semi-saturada y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para rendir un sólido amarillo claro. La re-precipitación de éter /pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (9,6 g, 75%). Los datos espectrales concuerdan con los valores de la bibliografía (C. Martin y E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11505-11515).

25

#### Síntesis de 1-Bencil-5-fluoroindolin-2-ona



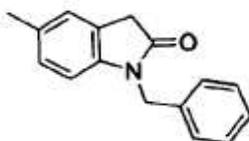
De una manera similar al método de N-bencilisatina, 5-fluoroisatina (10,0 g, 60,5 mmoles) rindió 5-fluoro-N-bencilisatina como un polvo rojo anaranjado (14,5g, 93%). El producto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,21 (m, 5H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,89 (s, 2H); MS ESI 255,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 255,07.

30

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de N-Bencil-oxindol usando 5-fluoro-N-bencilisatina (14,5 g, 56,8 mmoles). La trituration usando Et<sub>2</sub>O:hexano rindió el compuesto del título como un sólido amarillo claro (10,3 g, 75%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,26 (m, 5H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS ESI 241,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 241,09.

35

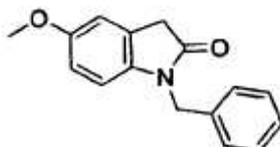
#### Síntesis de 1-Bencil-5-metilindolin-2-ona



A una mezcla de 5-metilisatina (8,05 g, 50 mmoles) y  $K_2CO_3$  (8,16 g, 60 mmoles) en DMF (100 mL) se añadió BnBr (6,5 mL, 55 mmoles) gota a gota durante 2 min. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 75°C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua fría (250 mL), se lavó con  $H_2O$  (50 mL) y se agitó durante 5 min. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración con succión y se secaron al aire para proporcionar 1-bencil-5-metilisatina como un sólido rojo oscuro. MS ESI 252,0  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{16}H_{13}NO_2 + H]^+$  252,1.

Se suspendió 1-Bencil-5-metilisatina en DMSO (100 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidrato de hidrazina (5 mL) gota a gota durante 5 min. Después de la adición, la disolución roja clara resultante se calentó a 120°C durante 2 h y a 140°C durante 5 h. Después de enfriar hasta rt, se vertió en un matraz Erlenmeyer de 1 L, se lavó con  $H_2O$  (50 mL) y se añadió hielo hasta un volumen total de aproximadamente 300 mL. Se añadió 2 M HCl (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 2, después 100 mL), y la capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ). La eliminación de los disolventes seguido de secado bajo alto vacío durante 2 días proporcionó el compuesto del título como un sólido rojo oscuro (12,53 g, rendimiento cuantitativo en 2 etapas, que contenía algo de residuo de DMSO).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35-7,29 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); MS ESI 238,0  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{16}H_{15}NO + H]^+$  238,1.

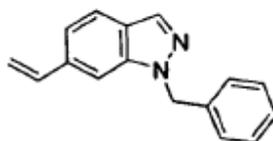
#### Síntesis de 1-Bencil-5-metoxiindolin-2-ona



Una disolución agitada de 5-metoxiisatina (5,0 g, 28 mmoles) en DMF seco (40 mL) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 1,7 g, 42 mmoles) lentamente, volviéndose rápidamente la disolución roja oscura negra. Después de agitar durante 20 min, se añadió BnBr (3,7 mL, 31 mmoles) a la mezcla de reacción con jeringa y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió agua (150 mL) con agitación, y el precipitado rojo oscuro resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar 1-bencil-5-metoxiindolina-2,3-diona como un sólido rojo oscuro (6,1 g, 81%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,39-7,31 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), MS ESI 268,1  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{16}H_{13}NO_3 + H]^+$  268,09.

Una disolución de 1-bencil-5-metoxiindolina-2,3-diona (6,1 g, 23 mmoles) e hidrato de hidrazina (grado 50-60%, 2,9 mL, aprox. 2 eq) en DMSO (15 mL) se calienta hasta 140°C en un baño de aceite. Después de 3 h, la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y EtOAc, las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc tres veces (30 mL). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con 2M  $H_2SO_4$ , salmuera, y se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para rendir el producto crudo como un aceite marrón viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-50% EtOAc en hexano) para rendir el compuesto del título como un aceite marrón (5,0 g, 85%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,34-7,23 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), MS ESI 254,0  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{16}H_{15}NO_2 + H]^+$  254,1.

#### Síntesis de N1-Bencil-6-vinil-1H-indazol



**Método 1:** Una mezcla de N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol (10,2 g, 35,5 mmoles) y NaOH (4,3 g, 107 mmoles) en THF/agua (9:1, 350 mL) se purgó con nitrógeno. En un matraz separado, se agitaron  $Pd(OAc)_2$  (0,16 g, 0,7 mmoles, 2 mol%) y  $PPh_3$  (0,37 g, 1,4 mmoles, 4 mol%) conjuntamente en THF seco purgado con nitrógeno (35 mL) durante 10 min, formando una disolución roja con algunos sólidos suspendidos. Se añadieron éster pinacol del ácido vinilborónico (7,5 mL, 44,4 mmoles) y la disolución de catalizador a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se purgó una vez más con nitrógeno. La mezcla se calentó en un baño de aceite ajustado a 65°C; la TLC indicó el consumo del material de partida en 7 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del THF, y se diluyó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y EtOAc (250 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (4 x 50 mL). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron (a 70°C/20 mbares) para rendir el producto crudo. Éste se cromatografió en sílice usando 10-20% EtOAc

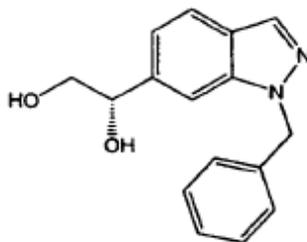
en ciclohexano para rendir el compuesto del título (7,5 g, 90%) como un aceite amarillo que solidificó con el tiempo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 5H), 7,18 – 7,13 (m,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 6,75 (dd,  $J = 17,6, 10,9$  Hz, 1H), 5,76 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,26 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), MS (ES+): 235 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ); calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}]^+$  235,1.

5 Método 2: usando 4,4,6-Trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano: Una mezcla de N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol (1,44 g, 5,0 mmoles) y NaOH (0,4 g, 10,0 mmoles) en THF/agua (5:1, 15 mL) se purgó con nitrógeno. En un matraz separado, se agitaron Pd(OAc) $_2$  (11 mg, 0,05 mmoles, 1 mol%) y PPh $_3$  (26 mg, 0,1 mmoles, 2 mol%) conjuntamente en THF purgado con nitrógeno (2,5 mL) durante 10 min, formando una disolución roja con algunos sólidos suspendidos. El THF usado era de grado HPLC y sin inhibidor; no se conoce el efecto de THF de grado inferior o estabilizado. Se añadieron 4,4,6-Trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (1,12 mL, 6,5 mmoles) y la disolución del catalizador a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se purgó otra vez con nitrógeno. La mezcla se calentó en un baño de aceite ajustado a 65°C; el calentamiento continuó durante 24 h pero la reacción se completa probablemente en menos de 8 h. La mezcla cruda se combinó con una segunda reacción paralela de la misma escala en la que se había usado una dilución mayor. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del THF, se diluyó con agua, salmuera y ciclohexano. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más ciclohexano hasta que la TLC indicó que se había extraído todo el producto deseado (3-4 extractos). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$ , y se pasaron a través de una almohadilla de sílice de 1 cm para eliminar el material basal. Se eluyó cualquier producto que permanecía en la sílice usando 10% EtOAc en ciclohexano (Rf. 0,15 en este eluyente). El eluato combinado se concentró para rendir el compuesto del título (2,05 g, 88%) como un aceite amarillo que solidificó con el tiempo y que tenía una pureza suficiente para usarse en reacciones posteriores.

10 Método 3: Se procesó N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol (la mitad del material crudo obtenido en el método 3 anterior) en dos lotes como sigue: una mezcla de N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol crudo (153 g, que contenía un máximo de 0,5 moles asumiendo un rendimiento del 100% en bencilación/equilibrio) y NaOH (40 g, 1,0 mol) en THF/agua (5:1, 1,5 L; THF de grado HPLC sin inhibidor THF) se purgó con nitrógeno. En un matraz separado, se agitaron Pd(OAc) $_2$  (1,13 g, 5,0 mmoles, 1 mol%) y PPh $_3$  (2,6 g, 10,0 mmoles, 2 mol%) conjuntamente en THF purgado con nitrógeno (250 mL) durante 10 min, formando una disolución roja con algunos sólidos suspendidos. Se añadieron 4,4,6-Trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (112 mL, 0,65 moles) y la disolución de catalizador a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se purgó otra vez con nitrógeno. La mezcla se calentó toda la noche en un baño de aceite ajustado a 60°C. La  $^1\text{H}$  RMN de una muestra indicó que permanecía parte del material de partida, de manera que se añadió donante de vinilo adicional (30 mL) para animar la finalización. Ambos lotes de mezcla se combinaron y la mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del THF, se diluyó con agua, salmuera y ciclohexano. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más ciclohexano hasta que la TLC indicó que se había extraído todo el producto deseado (total 3,5 L ciclohexano). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$ , y se pasaron a través de una almohadilla de sílice de 2 cm para eliminar el material basal. Se eluyó cualquier producto que permanecía en la sílice usando 10% EtOAc en ciclohexano (Rf. 0,15 en este eluyente). El eluato combinado se concentró para rendir 309 g de un aceite crudo que comprende el compuesto del título, un poco del diol derivado del donante de vinilo y varias impurezas que contienen bencilo.

30 Método 4: Una reacción adicional realizada usando N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol destilado (64,3 g, 0,144 moles) rindió la conversión completa sin la necesidad de una parte adicional del donante de vinilo y proporcionó N1-Bencil-6-vinil-1H-indazol semi-crudo (55,5 g, cuantitativo) que se usó sin más purificación más adelante.

#### Síntesis de (S)-1-(N1-Bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol



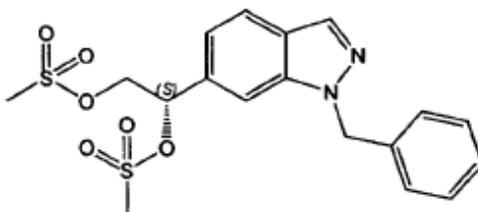
45 Método 1: Se pusieron K $_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (16,7 g, 51,0 mmoles), K $_2\text{CO}_3$  (7,05 g, 51,0 mmoles), (DHQ) $_2$ PHAL (0,13 g, 0,17 mmoles, 1 mol%) y K $_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (12,8 mg, 0,034 mmoles, 0,2 mol%) en un matraz de fondo redondo. Se añadió una mezcla de  $t$ -BuOH y agua (1:1, 160 mL), formando una mezcla clara, bifásica con agitación. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, lo que resultó en precipitación parcial, antes de la adición de N1-bencil-6-vinil-1H-indazol en polvo (4,0 g, 17,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó vigorosamente en el baño de hielo durante 5 h, punto en el que no fue visible más sólido y la TLC indicó el consumo del material de partida. La reacción se paró por adición de metabisulfito de

sodio (40 g), con la efervescencia resultante causando que la mezcla de reacción rebosara en el baño de hielo. El material remanente se añadió al baño hielo y la mezcla resultante (que contiene aproximadamente 1 L de agua y hielo) se agitó toda la noche, calentando lentamente. Se añadieron Celite y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL), la mezcla se agitó concienzudamente y se filtró. Los sólidos se lavaron concienzudamente con más  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL). El filtrado bifásico se separó y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (4 x 50 mL). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de sílice (1 cm de profundidad x 8 cm de diámetro), eluyendo con más EtOAc, para eliminar el material basal. El eluato se concentró y se trató con tolueno para eliminar trazas de  $^t\text{BuOH}$ . Finalmente, el residuo se recrystalizó de tolueno caliente (10 mL/g) para rendir el compuesto del título como agujas blancas (3,87 g, 84%, 98,8% ee) con el enantiómero principal (S) eluyendo a 16,8 min (Daicel Chiralpak IB (250 x 4,6 mm); isocrático 10% EtOH en n-heptano; 1 mL/min; temperatura ambiente (aprox. 22°C); Detección: 254, 230, 210 nm); A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (R) fue 14,8 min usando este método y N1-bencil-6-vinil-1H-indazol eluyó a 5,4 min. Los datos espectrales de  $^1\text{H}$  RMN y masas fueron idénticos a 1-(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol racémico obtenido anteriormente. Rotación Óptica:  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = 13^\circ$  (c 1,018, MeOH).

**Método 2:** Se dihidroxiló N1-Bencil-6-vinil-1H-indazol semi-crudo (Método 4 anterior, 55,5 g) de una manera similar para rendir, después de recrystalizar para obtener 2 lotes de sólido, (S)-1-(N1-Bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol puro (38 g, cuantitativo).

**Método 3:** Se pusieron  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (0,98 kg, 3 moles),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,55 kg, 3 moles),  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (3,9 g, 5,0 mmoles) y  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,37 g, 1 mmol) en un recipiente de reacción con cierre de abrazadera superior de 10 L equipado con un agitador vertical. Se añadió una mezcla de  $^t\text{BuOH}$  y agua (1:1, 7,5 L), formando una mezcla clara, bifásica con agitación. La mezcla se enfrió usando un enfriador Haake EK90, resultando en precipitación parcial, antes de la adición de N1-bencil-6-vinil-1H-indazol crudo (aprox. 0,7-0,8 moles). La mezcla resultante se agitó vigorosamente, pero se formó sólido ya que estaba disponible un espacio insuficiente para la circulación apropiada en el baño de enfriamiento y la temperatura real cayó hasta aproximadamente -20 °C cuando se dejó durante el fin de semana. Fue evidente poca conversión. Para acelerar la reacción, se añadieron más  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (2,5 mmoles) y  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mmoles), y la mezcla se dejó que se calentara hasta aprox. 10°C; entonces la reacción continuó satisfactoriamente. La reacción se paró por la adición por partes de metabisulfito de sodio (1,5 kg). La mezcla se agitó durante 1 h a rt, volviéndose casi clara y se filtró a través de una almohadilla de celite para eliminar el  $\text{OsO}_2$  precipitado. El filtrado se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 extractos, volumen final 7 L), y las partes orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se recrystalizó de tolueno caliente (10 mL/g); se recogieron dos lotes del compuesto del título, de 98,7% y 98,0% e.e., haciendo un total de 163,7 g (55% de 6-bromo-1H-indazol).

#### Síntesis de Éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloxi-etílico del ácido (S)-metanosulfónico

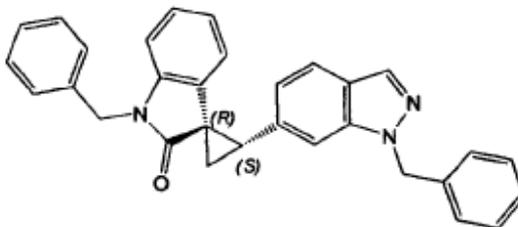


**Método 1:** Una disolución de (S)-1-(N1-Bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol (3,75 g, 14,0 mmoles, 98,8% ee) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,9 mL, 35,0 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (350 mL) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición gota a gota de  $\text{MsCl}$  (2,17 mL, 28,0 mmoles) durante 10 min. La mezcla resultante se dejó agitando durante 30 min. Después de diluir con más  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL), la disolución se lavó con 1,0 M HCl ac. frío (2 x 50 mL),  $\text{NaHCO}_3$  sat. ac. (50 mL) y salmuera (50 mL), y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La disolución se vertió en una almohadilla de sílice corta (1 cm de profundidad x 8 cm de diámetro) con succión. El filtrado inicial no contenía nada del producto; éste se eluyó posteriormente con 1:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El eluato se concentró bajo presión reducida para rendir el compuesto del título (5,98 g, ~cuant.) como un sólido blanco. Los datos espectrales de  $^1\text{H}$  RMN y masas fueron idénticos al éster 2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloxi-etílico del ácido metanosulfónico racémico obtenido anteriormente. El e.e. de este lote de material no se determinó en esta etapa sino que se llevó a la etapa siguiente. Rotación Óptica:  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = 58^\circ$  (c 0,73,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Método 2:** Una disolución de (S)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-etano-1,2-diol (134 g, 0,5 moles, ~98% e.e.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (174 mL, 1,25 moles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 L) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición lenta de  $\text{MsCl}$  (81,3 mL, 1,05 moles) durante aprox. 1 h. La temperatura interna se incrementó hasta un máximo de 11°C. La mezcla resultante se dejó agitando durante 30 min. La reacción se paró con 1,0 M HCl ac. frío (400 mL), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más 1,0 M HCl ac. frío,  $\text{NaHCO}_3$  ac. y salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La disolución se vertió en una almohadilla de sílice corta con succión. Parte del producto eluyó de la sílice durante esta filtración y el resto se eluyó

usando 1:1 Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 L). El eluato se concentró bajo presión reducida para rendir un sólido blanco duro. Éste se trituró con Et<sub>2</sub>O (800 mL) toda la noche. El polvo blanco fino se recogió por filtración y se lavó con más Et<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) para rendir el compuesto del título (184,2 g, 87%, 99% e.e.) con el enantiómero principal (S) eluyendo a 13,4 min (Daicel Chiralpak IB (250 x 4,6 mm); isocrático 30% EtOH en n-heptano; 1 mL/min; temperatura ambiente (aprox. 22°C); Detección: 254, 230, 210 nm); A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (R) fue 14,4 min usando este método. El filtrado sólo contenía una pequeña cantidad de producto de bajo e.e. y se desechó.

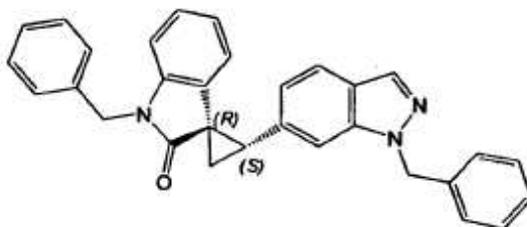
Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



**Método 1:** Una disolución de N-bencil-oxindol (3,57 g) en THF seco (120 mL) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de NaH (60% en peso en aceite mineral, 1,92 g, 48,0 mmoles) en cuatro partes; la disolución se volvió rápidamente morada oscura. Después de 30 min, se añadió una disolución de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloxi-etílico del ácido (S)-metanosulfónico (6,79 g, 16,0 mmoles, ~98.5%ee, tratada previamente dos veces con THF seco) en THF seco (80 mL) con bomba de jeringa durante un periodo de 1 h. La TLC indicó una conversión rápida a un único compuesto con R<sub>f</sub> 0,45 (25% EtOAc en ciclohexano, eluido dos veces; materiales de partida R<sub>f</sub> 0,5 y R<sub>f</sub> 0,2). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se vertió en NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (50 mL), se diluyó con agua (50 mL), y EtOAc (100 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con más partes de EtOAc (4 x 50 mL). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para rendir un producto crudo que, por <sup>1</sup>H RMN, parecía consistir casi exclusivamente en el compuesto del título. El producto crudo se pasó a través de una almohadilla de sílice corta (1 cm de profundidad x 5 cm de diámetro), eluyendo con 1:1 EtOAc en ciclohexano. El residuo se trituró con n-heptano (3 x 50 mL) para eliminar el aceite mineral, y se trató con tolueno para rendir el compuesto del título (7,0 g, hasta 90% de rendimiento) como un sólido vítreo que contenía parte de disolvente. La HPLC indicó una pureza óptica de 98% e.e. con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 13,3 min (Daicel Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm; isocrático 10% EtOH en n-heptano; 1 mL/min; temperatura ambiente (aprox. 22°C); Detección: 254, 230, 210 nm); A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 12,1 min usando este método. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 6,99 (td, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): 456 ([M + H]<sup>+</sup>), calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 456,2.

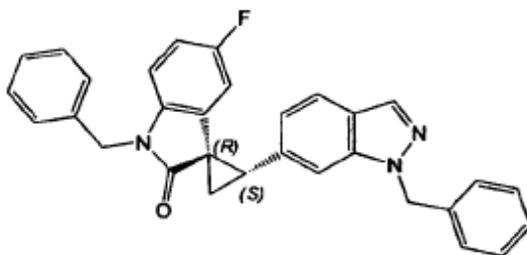
**Método 2:** En un conjunto separado de experimentos individuales realizados de una manera similar al Método 1 pero sin realizar ninguna cromatografía en columna, usando entre 20-45g de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloxi-etílico del ácido (S)-metanosulfónico por lote, se llevaron adelante un total de 133,8g, 315 mmoles. Algunos lotes se combinaron y se pasaron a través de un tapón de sílice para eliminar trazas de material basal antes de usarse, pero esto no pareció hacer ninguna diferencia en reacciones posteriores. El producto crudo se aisló como un sólido espumoso (174,1g, que contenía aceite mineral del hidruro de sodio responsable de aproximadamente 10% de cada producto crudo, así como varias cantidades de EtOAc, rendimiento medio estimado >80% tomando como base las purzas de lotes individuales). El material se llevó adelante sin más purificación.

Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



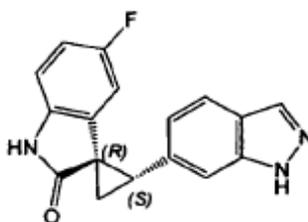
**Método 1:** Una disolución de N-bencil-oxindol (3,57 g) en THF seco (120 mL) se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de NaH (60% en peso en aceite mineral, 1,92 g, 48,0 mmoles) en cuatro partes; la disolución se volvió rápidamente morada oscura. Después de 30 min, se añadió una disolución de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloxi-etílico del ácido (S)-metanosulfónico (6,79 g, 16,0 mmoles, ~98,5%ee, previamente tratada dos veces con THF seco) en THF seco (80 mL) con bomba de jeringa durante un periodo de 1 h. La TLC indicó una conversión rápida a un único compuesto con Rf 0,45 (25% EtOAc en ciclohexano, eluido dos veces; materiales de partida Rf 0,5 y Rf 0,2). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se vertió en NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (50 mL), se diluyó con agua (50 mL), y EtOAc (100 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con más partes de EtOAc (4 x 50 mL). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para rendir un producto crudo que, por <sup>1</sup>H RMN, parecía consistir casi exclusivamente en el compuesto del título. El producto crudo se pasó a través de una almohadilla de sílice corta (1 cm de profundidad x 5 cm de diámetro), eluyendo con 1:1 EtOAc en ciclohexano. El residuo se trituró con n-heptano (3 x 50 mL) para eliminar el aceite mineral, y se trató con tolueno para rendir el compuesto del título (7,0 g, hasta 90% de rendimiento) como un sólido vítreo que contenía algo de disolvente. La HPLC indicó una pureza óptica de 98% e.e. con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 13,3 min (Daicel Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm; isocrático 10% EtOH en n-heptano; 1 mL/min; temperatura ambiente (aprox. 22°C); Detección: 254, 230, 210 nm); A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 12,1 min usando este método. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 6,99 (td, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H). MS (ES+): 456 ([M + H]<sup>+</sup>), calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 456,2.

**Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**



El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (501,4 mg, 1,181 mmoles) y 1-bencil-5-fluoroindolin-2-ona (285,0 mg, 1,181 mmoles). La purificación usando Biotage Isolera (columna SNAP 25g, 25-100% EtOAc en hexano) rindió el compuesto del título como un sólido crema (352 mg, 63%; 97%ee) con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 7,03 min (Phenomenex Lux 5μ. Celulosa-1 (150 x 4,6 mm), 1,0 mL/min isocrático a 80% EtOH en hexano durante 1,0 min, después gradiente 80-90% EtOH en hexano durante 10 min). A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 5,95 min usando este método. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 8H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67-6,62 (m, 2H), 5,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 8,0, 3,2 Hz, 1H), MS ESI 474,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 474,2.

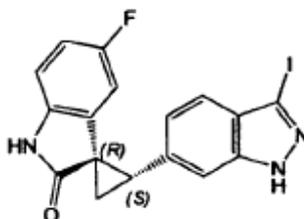
**Síntesis de (1R,2S)-5'-fluoro-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**



El compuesto del título se preparó de una manera similar al método sintético quiral del Ejemplo A4 usando (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (560 mg, 1,18 mmoles). Purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice con 5-95% EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido cremoso (179 mg, 52%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,46

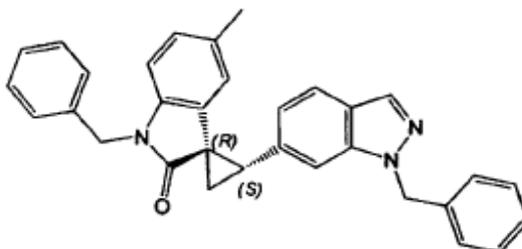
(m, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,30-2,71 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H); MS ESI 294,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 294,10.

Síntesis de (1R,2S)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

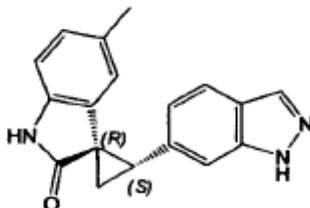


5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método sintético quiral del Ejemplo A10 usando (1R,2S)-5'-fluoro-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (240 mg, 0,818 mmoles). La purificación usando Biotage Isolera con columna SNAP 25g con 5-90% EtOAc en hexano rindió el compuesto del título como un sólido crema (195 mg, 57%; 97%ee) con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 3,7 min (Phenomenex Lux 5μ Celulosa-2 (150 x 4,6 mm); isocrático 25% EtOH en n-hexano; 1,5 mL/min; 24°C; Detección: 254 nm). A partir del estándar racémico de  
10 referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 3,2 min usando este método. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H); MS ESI 420,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FIN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 420,0.

Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

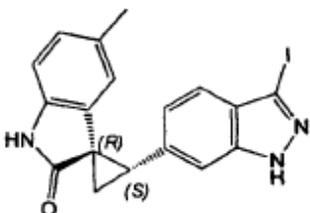


15 A un matraz de fondo redondo de 250 mL cargado con 60% NaH (1,20 g, 30 mmoles) se añadió THF anhidro (20 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió una disolución de 1-bencil-5-metilindolin-2-ona (2,37 g, 10 mmoles) en THF seco (25 mL) durante 2 min, seguido de lavado con THF (5 mL). Después de agitar durante 20 min a 0°C, se  
20 añadió gota a gota una disolución de dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (4,24 g, 10 mmoles) en THF seco (45 mL) a través de un embudo de goteo durante 40 min, seguido de lavado con THF (5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0°C (la TLC mostró la finalización) después se dejó O/N a rt. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer que contenía hielo (100 mL) y NH<sub>4</sub>Cl sat. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL x 2) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de la eliminación de  
25 los disolventes, el residuo se transfirió a un RBF de 100 mL usando 30 mL de EtOAc y se formaron cristales. La filtración con succión proporcionó el compuesto del título como un sólido beige (1,537 g). El filtrado se concentró y se purificó por Biotage Isolera (20-30% EtOAc en hexano) y se trituró con EtOAc/hexano para proporcionar un 2º lote como un sólido blanquecino (1,560 g). El filtrado se purificó usando el procedimiento anterior para proporcionar un 3º lote como un  
30 sólido beige (115 mg). Total 3,212 g (68%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,20 (m, 9H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 16,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con s a 5,59), 5,59 (s, 1H, parcialmente superpuesto con d a 5,62), 5,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 470,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 470,2.

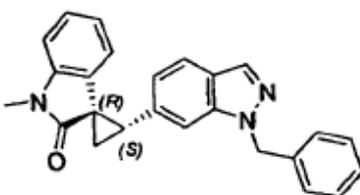
Síntesis de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 A un matraz de 100 mL cargado con (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (469 mg, 1 mmol) se añadió THF seco (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0°C antes de añadir KO<sup>t</sup>Bu (1 M en THF, 18 mL, 18 mmoles) durante 2 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0°C y se añadió DMSO (1,85 mL). Se burbujeó oxígeno a través durante 1 h y la reacción de convirtió de homogénea en heterogénea. La LC-MS mostró una buena conversión a los 50 min. Se paró con NH<sub>4</sub>Cl sat.

10 La reacción anterior se repitió en una escala mayor usando (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (1,41 g, 3 mmoles). Después de parar con NH<sub>4</sub>Cl saturado, se combinaron dos reacciones, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La purificación por Biotage Isolera (10-95% EtOAc en hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido ligero (680 mg, 53%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,32 (t, superpuesto con el residuo de MeOH), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,87 (s, 3H); MS ESI 290,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 290,1.

15 Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

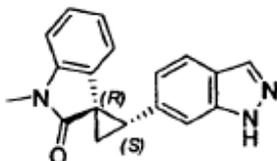
20 A una disolución de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (680 mg, 2,35 mmoles) en DMF (16 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (544 mg, 4 mmoles), seguido de yodo (851 mg, 3,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a rt, se enfrió hasta 0°C, se paró con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat., se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación de los disolventes y purificación por Biotage Isolera (EtOAc/hexano gradiente: 10-90%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (794 mg, 81%; >98% e.e.). El enantiómero principal (1R,2S) eluyó a 9,6 min (Phenomenex Lux 5μ Celulosa-2 (150 x 4,6 mm); isocrático 10% EtOH en n-hexano 1,75 L/min; temperatura ambiente; Detección: 254, 214 nm). A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 7,7 min usando este método. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,46 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,16 (t, superpuesto con residuo MeOH traza), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 416,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 416,0.

Síntesis de (1R,2S)-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (6,70 g, 15,8 mmoles) y 1-metilindolin-2-ona (2,33 g, 15,8 mmoles). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 25-50% EtOAc en hexano) rindió el compuesto del título como un sólido cristalino naranja claro (5,01 g,

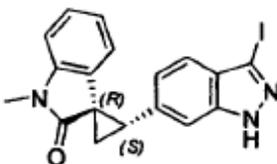
84%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 3H), 6,92 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,55 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 5,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,63-5,49 (m, 2H), 3,41 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H); MS ESI 380,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  380,18.

5 Síntesis de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



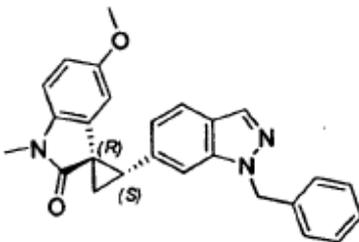
10 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método sintético quiral del Ejemplo A4 usando (1R,2S)-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (1,16 g, 3,06 mmoles). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 3-6% MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) rindió el compuesto del título como un sólido amarillo claro (656 mg, 74%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,06 (br. s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,36 (s, 1H), 7,14 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,62 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,91 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 3,46 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H); MS ESI 290,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  290,13.

Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método sintético quiral del Ejemplo A10 usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (930 mg, 3,21 mmoles). La precipitación con EtOAc seguido de filtración y lavado con EtOAc proporcionó el compuesto del título (970 mg, 73%; >98%ee) con el enantiómero principal eluyendo a 2,4 min (Phenomenex Lux 5 $\mu$  Amilosa-2 150 x 4,6 mm, 2,5 mL/min con isocrático a 20% EtOH en hexano durante 0,5 min, después gradiente 20-50% EtOH en hexano durante 2,5 min, después isocrático a 50% durante 1 min). A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 3,0 min usando este método.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,96 (br. s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,16 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,66 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,91 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,47 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H); MS ESI 416,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O} + \text{H}]^+$  416,03. Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{23} = -210^\circ$  (c 0,4, MeOH).

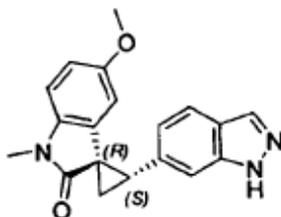
Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



30 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (1,44 g, 3,39 mmoles) y 5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (0,601 g, 3,39 mmoles). La purificación usando Biotage Isolera (1-50% EtOAc en hexano, columna SNAP 25g) rindió el compuesto del título (sólido marrón claro, 1,05 g, 76%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,11 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 6,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,63 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 5,58 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H),

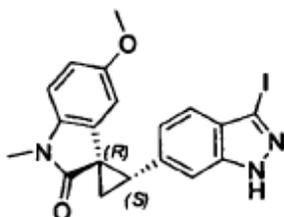
5,41 (s, 1H), 3,37 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), -OCH<sub>3</sub> protón está tapado por el pico de metanol. MS ESI 410,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 410,2.

Síntesis de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



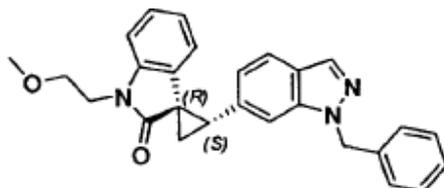
- 5 Se añadió una disolución de *t*-butóxido de potasio (1M, 19,23 mL, 0,19 moles) a una disolución de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (0,875 g, 2,1 mmoles) en THF anhidro (2,62 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Después, se añadió DMSO anhidro (1,97 mL, 27 mmoles) mediante jeringa a la mezcla a 0°C y la agitación continuó durante 5 min. La mezcla de reacción se purgó con O<sub>2</sub> gas durante 1,5 h a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 15 min más, la mezcla de reacción se paró con 25% NH<sub>4</sub>Cl ac. (20 mL). El producto se extrajo usando EtOAc (40mL x 2), y la capa de EtOAc combinada se lavó con agua (10 mL) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró en vacío a 40°C/125 mbares. El residuo amarillo claro resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 5-10% EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (445 mg, 65%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,38 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,28 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), -OCH<sub>3</sub> protón está combinado con el pico de Metanol. MS ESI 320,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 320,2.

Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 20 De una manera similar al método sintético quiral del Ejemplo A10 usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (1,34 g, 4,19 mmoles), el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color crema (1,71 g, 91%; 98%ee) con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 2,6 min (Phenomenex Lux 5μ Amilosa-2 150 x 4,6 mm, 2,5 mL/min con isocrático a 20% EtOH en hexano durante 0,5 min, después gradiente 20-50% EtOH en hexano durante 2,5 min, después isocrático a 50% durante 1 min). A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 3,25 min usando este método. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 446,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>I N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 446,0, Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -134° (c 0,238, MeOH).

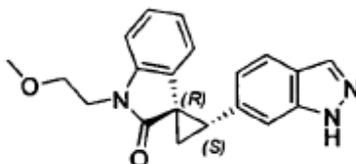
Síntesis de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 30 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (1,22 g, 2,87 mmoles) y 1-(2-metoxietil)indolin-2-ona (550,0 mg, 2,87 mmoles). La purificación en Biotage Isolera (0-60% EtOAc en hexano, columna SNAP 25g) rindió el compuesto del título como un sólido marrón claro (774 mg, 64%). <sup>1</sup>H

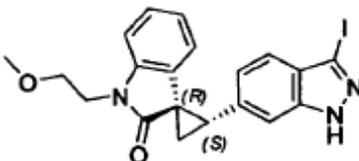
5 RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,60 (t, J = 16,0 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H); MS ESI 424,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 424,2.

Síntesis de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



10 Se añadió una disolución de KO<sup>t</sup>Bu (1M, 11,97 mL, 11,9 mmoles) a una disolución de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (390 mg, 0,92 mmoles) en THF anhidro (1,95 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Después, se añadió DMSO anhidro (1,18 mL, 16,6 mmoles) mediante jeringa a la mezcla en un único lote a 0°C y la agitación continuó durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se purgó con O<sub>2</sub> gas durante 1,5 h a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 15 min más, la mezcla de reacción se paró con 25% NH<sub>4</sub>Cl ac. (10 mL). El producto se extrajo usando EtOAc (20 mL x 2), y la capa de EtOAc combinada se lavó con agua (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio an. y se concentró en vacío a 40°C/125 mbares. El residuo amarillento  
15 claro resultante se purificó por cromatografía flash en Biotage Isolera (usando 5-10% EtOAc en hexano, columna SNAP 25g) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (205 mg, 67%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,29 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 6,8, 4,4 Hz, 1H); MS ESI 334,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 334,2.

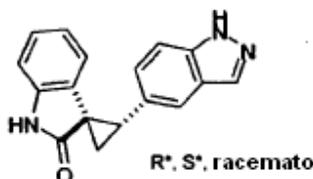
20 Síntesis de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El compuesto del título se preparó de una manera similar al método sintético quiral del Ejemplo A10 usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (260 mg, 0,779 mmoles). La purificación usando 0-30% EtOAc en hexano en Biotage Isolera con columna SNAP 25g rindió el compuesto del título como un sólido blanco (235 mg, 66%; 98%ee) con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 2,6 min (Phenomenex Lux 5μ Amilosa-2 150 x 4,6 mm, 2,5 mL/min con isocrático a 20% EtOH en hexano durante 0,5 min, después gradiente 20-50% EtOH en hexano durante 2,5 min, después isocrático a 50% durante 1 min). A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 3,2 min usando este método. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H),  
30 4,14-3,97 (bm, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H); MS ESI 460,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 460,0, Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -239° (c 0,243, MeOH).

**Preparación de los compuestos de la invención**

Ejemplo A1. (1R\*, 2S\*)-2-(1H-indazol-5-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



35 A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (33 mg, 0,15 mmoles) en DMF anhidro (1 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (16 mg, 0,4 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min tiempo después del

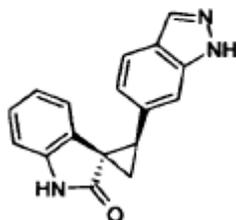
5 cual se añadió (E)-3-((1H-indazol-5-il)metileno)indolin-2-ona (26 mg, 0,1 mmoles). La disolución se agitó toda la noche a rt. La reacción se paró con disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El compuesto del título se aisló por HPLC preparativa) como un sólido blanco (5 mg, 18%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13,03 (s, 1H), 10,58 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,50 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,94 (d, 1H, 7,5 Hz), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H); MS ESI 276,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 276,3.

Ejemplo A2. (1R\*, 2S\*)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



10 A una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (264 mg, 1,2 mmoles) en DMF anhidro (40 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (140 mg, 3,48 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min tiempo después del cual se añadió (E)-3-((1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona (151 mg, 0,58 mmoles). La disolución se agitó toda la noche a rt. La reacción se paró con disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El diastereómero principal se aisló por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex 1:1) como un sólido beige (44 mg, 28%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13,01 (s, 1H), 10,61 (d, 1H J = 8,3 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,44 (s, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,51 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 5,98 (d, 1H, 8,0 Hz), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H); MS ESI 276,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 276,3.

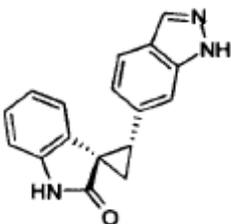
Ejemplo A3. (1S, 2R)-2-(1H-indazol-6-il)espiro-[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 Se separó (1R\*, 2S\*)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémico (25 mg, preparado en el ejemplo A2) usando HPLC quiral: Chiralpak 1A (3 x 15 cm), (30% metanol (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 70 mL/min) para proporcionar un sólido blanco (11,8 mg)

HPLC analítica: Chiralpak 1A (15 x 0,46 cm), (40% metanol (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 mL/min) 98% e.e., Rt= 2,7 min.

Ejemplo A4. (1R, 2S)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25

Resolución por HPLC:

Se separó (1*R*\*, 2*S*\*)-2-(1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémico (25 mg, preparado en el ejemplo A2) usando HPLC quiral: Chiralpak 1A (3 x 15 cm), (30% metanol (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 70 mL/min) para proporcionar un sólido blanco (11,5 mg)

HPLC analítica: Chiralpak 1A (15 x 0,46 cm), (40% metanol (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 mL/min) 97% e.e., Rt= 5,2 min).

#### 5 Síntesis quiral:

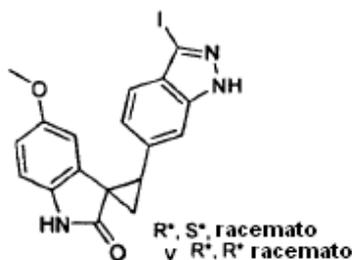
Una disolución de (1*R*,2*S*)-2-(*N*1-bencil-1*H*-indazol-6-il)espiro[*N*-bencil-ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (6,5 g, hasta 14 mmoles; contiene algo de disolvente) en una mezcla de DMSO (20 mL, 286 mmoles) y THF (200 mL) se enfrió en hielo antes de la adición de KO<sup>t</sup>Bu (10,0 g, 89 mmoles). La mezcla se oscureció inmediatamente. La mezcla se purgó suavemente con oxígeno de balones, calentándose lentamente hasta rt. La RMN de una muestra después de 5 h mostró 10 aprox. 30% de conversión y de esta manera se dejó agitar la mezcla toda la noche bajo un balón de oxígeno (sin purga). No ocurrió más conversión por lo que se añadió más KO<sup>t</sup>Bu (20,0 g, 178 mmoles). La captación de oxígeno fue evidente inmediatamente, lo que sugiere que este gran exceso de base se requiere para la desprotección eficaz. Después de 5 h más, la mezcla se vertió en NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (100 mL). La mayor parte del THF se eliminó bajo presión reducida, y la 15 mezcla resultante se extrajo con partes de EtOAc (4 x 50 mL). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato de sodio sat. ac. (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se puso en suspensión en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y se vertió en una almohadilla de sílice corta (2 cm de profundidad x 5 cm de diámetro) bajo succión. El producto secundario principal (R<sub>f</sub> 0,6 en 1:1 EtOAc/ciclohexano, R<sub>f</sub> 0,15 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se eluyó usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aprox. 1 L). El producto (R<sub>f</sub> 0,25 en 1:1 EtOAc/ciclohexano) se eluyó usando 2% después 5% 20 MeOH/EtOAc. Una impureza co-eluyó con el producto, ya que éste no apareció claramente como una "raya". La concentración de las fracciones que contienen producto rindió el compuesto del título (2,5 g, 64%) como un sólido marrón claro, contaminado con un segundo compuesto que contenía ciclopropano (<10%; posiblemente un compuesto monobencilado). La HPLC indicó una pureza óptica de 94% e.e. (aunque se sospecha la presencia de una impureza que co-eluye), con el enantiómero principal (1*R*,2*S*) eluyendo a 14,3 min (Daicel Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm); isocrático 40% EtOH en *n*-heptano; 1 mL/min; 35°C; Detección: 254, 230, 210 nm). A partir del estándar racémico de referencia, el 25 tiempo de retención del enantiómero (1*S*,2*R*) fue 9,9 min usando este método. Los datos analíticos fueron idénticos para los obtenidos en el Ejemplo A2.

#### Ejemplo A5. (1*R*\*, 2*R*\*)-2-(1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El diastereómero menor de la reacción del Ejemplo A2 se aisló como un sólido beige (3,5 mg, 2%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,97 (s, 1H), 10,33 (d, 1H J = 8,3 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,32 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H); MS ESI 276,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 276,3.

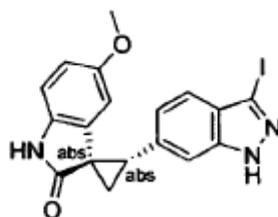
#### Ejemplo A6. (1*R*\*,2*S*\*)- y (1*R*\*,2*R*\*)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



35 A una disolución de NaH (380 mg, 9,5 mmoles) en DMF (8 mL) a 0°C se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (694 mg, 3,15 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante 30 min seguido de la adición de (*E/Z*)-3-((3-yodo-1*H*-indazol-6-

il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (658 mg, 1,6 mmoles, proporción E/Z 84:16) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 18h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se paró con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para rendir un sólido amarillo, que se trituró con una mezcla 1:1 de hexanos y EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (471 mg, 69%). Se obtuvo una mezcla de diastereómeros (7:1 por RMN). En ciclos repetidos, la proporción de diastereómeros varió de 6:1 a 10:1 a favor del diastereómero 1*R*\*, 2*S*\*. El material se usó sin más purificación como un intermedio para reacciones posteriores. Alternativamente el material se recrystalizó de metanol para rendir el compuesto del título como una mezcla 12:1 a favor del diastereómero 1*R*\*, 2*S*\*. Datos analíticos para el isómero principal: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13,48 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 7,8 Hz, J = 4,6 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 9,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 432,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 432,0.

**Ejemplo A7. (1*R*,2*S*)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**



Resolución por HPLC:

Se separó (1*R*\*, 2*S*\*)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémico (15 g, preparado en el ejemplo A6) usando HPLC quiral: Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm), (30% metanol (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 75 mL/min) para proporcionar un sólido blanco (6,75 g)

HPLC analítica: Chiralpak 1A (15 x 0,46 cm), (40% isopropanol (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 mL/min) 99% e.e., Rt= 2,1 min).

Síntesis quiral:

**A. (1*R*,2*S*)-1'-bencil-2-(1-bencil-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método de (1*R*,2*S*)-1'-bencil-2-(1-bencil-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1*H*-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (3,35 g, 7,90 mmoles) y 1-bencil-5-metoxiindolin-2-ona (2,00 g, 7,90 mmoles). El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (15-40% EtOAc en hexano) seguido de trituración (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,97 g, 52%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 10H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,07 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H). MS ESI 486,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 486,2.

**B. (1*R*,2*S*)-2-(1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

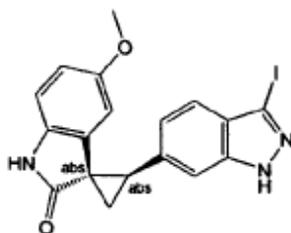
El compuesto del título se preparó de una manera similar al método sintético quiral del Ejemplo A4 usando (1*R*,2*S*)-1'-bencil-2-(1-bencil-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (1,0 g, 2,1 mmoles). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 30-80% EtOAc en hexano) rindió el compuesto del título como un sólido blanco (0,50 g, 80%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,02 (br s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,98-1,95 (m 1H). MS ESI 306,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 306,12. Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -225° (c 0,441, MeOH)

**C. (1*R*,2*S*)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

El compuesto del título se preparó de una manera similar al método sintético quiral para el Ejemplo A10 usando (1*R*,2*S*)-2-(1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (0,40 g, 1,3 mmoles). El producto crudo se trituró con EtOAc (5 mL) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (0,52 g, 93%, >98 % e.e.) con el enantiómero

principal (1R,2S) eluyendo a 8,5 min (Phenomenex Lux 5 $\mu$  Celulosa-2 (150 x 4,6 mm); 1,0 mL/min; isocrático a 10% <sup>1</sup>PrOH en n-hexano durante 1,0 min, después gradiente 10-90% <sup>1</sup>PrOH en n-hexano durante 10 min, después isocrático a 90% <sup>1</sup>PrOH en n-hexano durante 2,0 min; 1,0 mL/min; 24°C; Detección: 254 nm). A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 6,2 min usando este método. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,48 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,99-1,96 (m 1H). MS ESI 432,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 432,0. Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -143^\circ$  (c 0,399, MeOH).

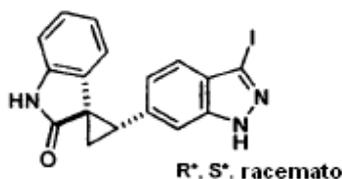
**Ejemplo A8. (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**



10 Se separó (1R\*, 2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémico (15 g, preparado en el ejemplo A6) usando HPLC quiral: Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm), (30% metanol (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 75 mL/min) para proporcionar un sólido blanco (6,6 g).

HPLC analítica: Chiralpak 1A (15 x 0,46 cm), (40% isopropanol (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 mL/min) 99% e.e., Rt= 3,4 min).

**Ejemplo A9. (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**



15

**A. (1R\*,2S\*)- y (1R\*,2R\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

El compuesto se usó sin más purificación como un intermedio, o se obtuvo el diastereómero puro en el procedimiento siguiente. Se añadió hidruro de sodio (309,9 mg, 7,75 mmoles) (dispersión al 60% en aceite) a DMF anhidro (2,5 mL) a temperatura ambiente. Después se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (568,4 mg, 2,58 mmoles) a la suspensión a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 15 min tiempo después del cual se añadió una disolución de (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-indolin-2-ona (500 mg, 1,29 mmoles) en DMF (2,0 ml). La disolución se agitó a 55°C durante 5h antes de parar la reacción sobre disolución de metanol (1 mL) a temperatura ambiente durante 15 min antes de adición de agua (50 mL). El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a sequedad. El sólido se suspendió en tolueno (21 mL) y se recogió para proporcionar el compuesto del título (331 mg, 64 %) como una mezcla 9:1 a favor del diastereómero R\*, S\*. Este sólido blanco se usó sin más purificación como un intermedio en reacciones posteriores. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  13,47 (s, 0,9H), 13,41 (s, 0,1H), 10,62 (s, 0,9H), 10,35 (s, 0,1H), 7,47 (s, 0,9H), 7,43 (s, 0,1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 0,9H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 0,1H), 7,23 (m, 0,1H), 7,15 (m, 0,3H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,53 (t, J = 7,6 Hz, 0,9H), 5,97 (d, J = 7,6 Hz, 0,9H), 3,33 (m, 0,1H), parcialmente tapado por la señal del agua), 3,18 (t, J = 8,4 Hz, 0,9H), 2,31 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 0,9H), 2,26 (m 0,1H), 2,16 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 0,1H), 1,98 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 0,9H).

30

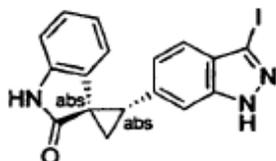
**B. (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

La mezcla diastereomérica (100 mg) obtenida anteriormente se trató con THF (1 mL) a 55°C durante 15 min y se enfrió hasta temperatura ambiente durante 30 min. El sólido blanquecino se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 32%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,47 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 8,4

35

Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 7,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 8,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 402,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 402,0.

Ejemplo A10. (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 Resolución por HPLC:

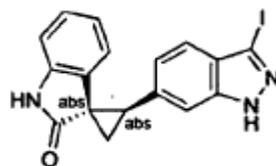
Se separó (1R\*, 2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémico (35 mg, preparado en el ejemplo A9) usando HPLC quiral: Lux Celulosa AXIA (150 x 21,2 mm), (Gradiente 10% isopropanol/hexano a 90% isopropanol/hexano 20 mL/min) para proporcionar un sólido blanco (8,8 mg).

10 HPLC analítica: Lux Celulosa AXIA (150 x 4,6mm), (Gradiente 10% isopropanol/Hexano a 90% isopropanol/hexano 1 mL/min) 98% e.e., Rt= 7,8 min).

Síntesis quiral:

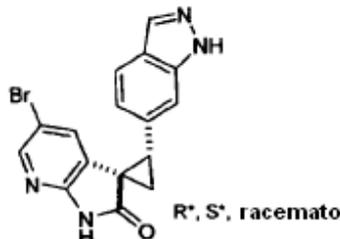
Una mezcla de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (2,20 g, 8,0 mmoles, aprox. 94%ee) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,21 g, 16,0 mmoles) en DMF seco (20 mL) se trató con una disolución de I<sub>2</sub> (3,45 g, 13,6 mmoles) en DMF seco (15 mL), añadiendo el último con bomba de jeringa durante 45 min. La mezcla se agitó durante 1,5 h y se vertió en una mezcla de agua (400 mL) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. ac.. La mezcla resultante se trituró en un baño de ultrasonidos durante 30 min para romper los grumos pegajosos de sólido y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron parcialmente bajo succión y se trataron dos veces con acetona para eliminar el agua residual. La HPLC de la mezcla cruda indicó una pureza óptica de 95% e.e. con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 14,1 min (Daicel Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm); isocrático 40% EtOH en n-heptano; 1 mL/min; 35°C; Detección: 254, 230, 210 nm). A partir del estándar racémico de referencia, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) fue 8,4 min usando este método, y ambos enantiómeros del producto diastereómero menor también se detectaron a 6,0 min y 6,9 min. El material basal se eliminó pasando una disolución de EtOAc del producto a través de una almohadilla corta de sílice (2 cm de profundidad x 4 cm de diámetro), eluyendo con más EtOAc. La purificación adicional se intentó por trituración. Et<sub>2</sub>O y tolueno eliminaron parte de las impurezas, pero no se observó un aumento de la pureza óptica. La recristalización de THF/ciclohexano y EtOAc/ciclohexano tampoco tuvieron éxito y así el material se purificó por cromatografía en columna en sílice (20 cm de profundidad x 4 cm de diámetro) usando 1:1 EtOAc/ciclohexano para rendir el compuesto del título (1,47 g, 46%) como un polvo blanquecino. Los datos analíticos fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A9.

Ejemplo A11. (1S,2R)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

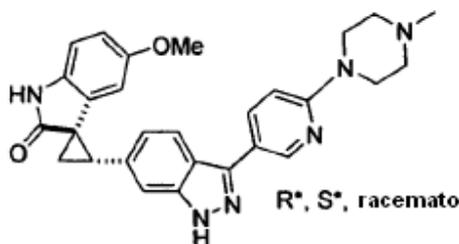


30 Se separó (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémico (35 mg, preparado en el ejemplo A9) usando HPLC quiral: Lux Celulosa AXIA (150 x 21,2 mm), (Gradiente 10% isopropanol/Hexano a 90% isopropanol/hexano 20 mL/min) para proporcionar un sólido blanco (7,7 mg).

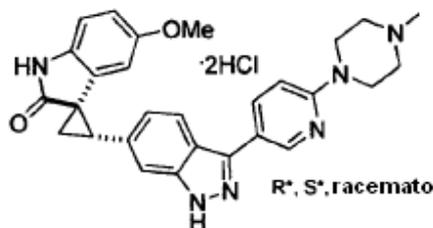
HPLC analítica: Lux Celulosa AXIA (150 x 4,6mm), (Gradiente 10% isopropanol/hexano a 90% isopropanol/hexano 1 mL/min) 98% e.e., Rt= 6,7 min).

Ejemplo A12. (1*R*\*,2*S*\*)-5'-bromo-2-(1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona

A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (220 mg, 1 mmol) y 60% NaH (120 mg, 3 mmoles) en un RBF se añadió DMF (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min a rt. Se añadió una disolución de (E y Z)-3-((1*H*-indazol-6-il)metileno)-5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (170 mg, 0,5 mmoles) en DMF (5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 55°C (temp. del aceite) durante 2,5h. Después de enfriar hasta 0°C, se paró con hielo, NH<sub>4</sub>Cl sat., se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar líquido marrón claro. El residuo se purificó por cromatografía flash (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N 100:5:1 a 100:10:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro que se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración con succión y se secaron para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 37%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,4 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 8,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 355,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 355,0.

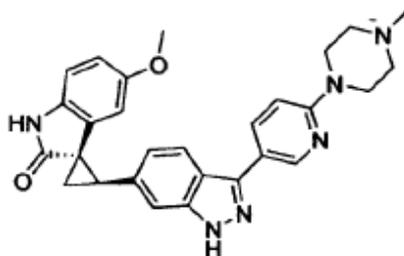
Ejemplo A13. (1*R*\*, 2*S*\*)-5'-Metoxi-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

A una disolución de NaH (260 mg, 6,5 mmoles) en DMF (10 mL) a 0°C se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (475 mg, 2,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante 30 min seguido de la adición de 5-metoxi-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona (504 mg, 1,1 mmoles) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 24h. Se añadieron una parte adicional de NaH (130 mg, 3,3 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (238 mg, 1,1 mmoles) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a rt durante 19h más. La reacción se enfrió hasta 0°C y se paró con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:5 a 90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para rendir un aceite amarillo viscoso. Se añadió MeOH y la suspensión resultante se sonicó durante 5 min y el compuesto del título se recogió por filtración en vacío como un polvo amarillo claro (224 mg, 43%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,08 (br s, 1H), 10,44 (br s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,8, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 2,5, 1H), 3,54 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,41 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,34 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H); MS ESI 481,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 481,23.

Ejemplo A14. Dihidrocloruro de (1*R*\*, 2*S*\*)-5'-Metoxi-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

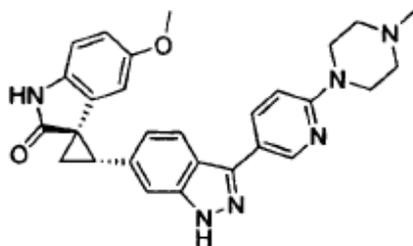
5 Se añadió HCl (4M en dioxano, 0,20 mL, 0,80 mmoles) de una manera gota a gota a una disolución de (1*R*\*,2*S*\*)-5'-metoxi-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (92 mg, 0,19 mmoles) en MeOH (1 mL) y DCM (4 mL). La mezcla se agitó durante 1h a rt antes de evaporar el disolvente en vacío. Se añadieron MeOH (5mL) y EtOAc (3mL) y la filtración rindió el compuesto del título como un sólido beige (92,7 mg, 88%).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 13,24 (br. s, 1H), 10,78 (br. s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 14 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,80 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Ejemplo A15. (1*S*,2*R*)-5'-metoxi-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

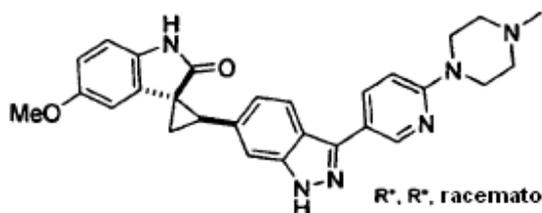
15 Se separó (1*R*\*,2*S*\*)-5'-metoxi-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémico (100 mg, preparado en el ejemplo A13) usando HPLC quiral: Chiralcel OJ-H(2 x 25 cm) (40% metanol/5% DCM(0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 65mL/min) para proporcionar un sólido amarillo (48 mg).

HPLC analítica: Chiralcel OJ-H(2 x 0,46 cm) (40% metanol(0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 3mL/min)) 99% e.e., Rt= 2,0 min).

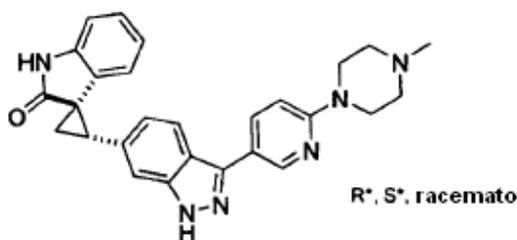
Ejemplo A16. (1*S*,2*R*)-5'-metoxi-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se separó (1*R*\*,2*S*\*)-5'-metoxi-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémico (100 mg, preparado en el ejemplo A13) usando HPLC quiral: Chiralcel OJ-H(2 x 25 cm) (40% metanol/5% DCM(0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 65mL/min) para proporcionar un sólido amarillo (45 mg).

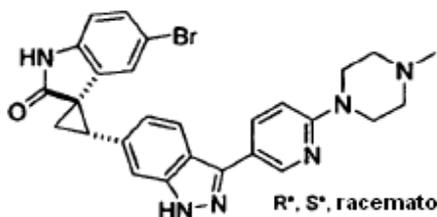
25 HPLC analítica: Chiralcel OJ-H(2 x 0,46 cm) (40% metanol(0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 3mL/min)) 99% e.e., Rt= 3,5 min).

Ejemplo A17. (1*R*\*,2*R*\*)-5'-Metoxi-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A13, el compuesto del título se aisló como un diastereómero menor. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,01 (br. s, 1H), 10,15 (br. s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77-6,72 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (br s, 4H), 3,16-3,15 (m, 1H), 2,41 (t, *J* = 4,2 Hz, 4H), 2,32-2,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H); MS ESI 481,3 [*M* + *H*]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + *H*]<sup>+</sup> 481,23.

Ejemplo A18. (1*R*\*, 2*S*\*)- 2-(3-(6-(4-Metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

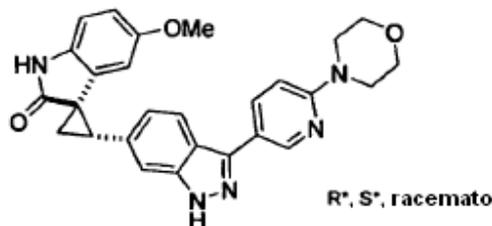
10 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A13, excepto sustituyendo (*E*)-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (52 mg, 0,122 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo (9 mg, 17%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,07 (br. s, 1H), 10,62 (br. s, 1H), 8,69 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,02-6,94 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,54 (br. t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,40 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H); MS ESI 451,3 [*M* + *H*]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O + *H*]<sup>+</sup> 451,22.

Ejemplo A19. (1*R*\*,2*S*\*)-5'-bromo-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

20 A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (48,4 mg, 0,22 mmoles) y 60% NaH (26,4 mg, 0,66 mmoles) en un RBF se añadió DMF (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min a rt. Se añadió una disolución de (*E/Z*)-5-bromo-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (*E/Z* = 3:4, 56,6 mg, 0,11 mmoles) en DMF (5 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 55°C (temp. del aceite) durante 2,5h. Después de enfriar hasta 0°C, se paró con hielo y NH<sub>4</sub>Cl sat., y el producto se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Los extractos combinados se  
 25 secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar un líquido amarillo claro. El residuo se purificó por cromatografía flash (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N 100:5:0,5 a 100:15:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro que se trituró con metanol. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración con succión y se secaron para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 40%) como un sólido blanco. La RMN indicó una mezcla de dos diastereómeros (9:1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H),  
 30 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,2 Hz,

1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,68-3,63 (m, 4H), 3,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (dd, J = 8,0 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 8,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 529,5 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O + H]<sup>+</sup> 529,1.

**Ejemplo A20, (1R\*,2S\*)-5'-Metoxi-2-(3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**



5

**A. 3-(6-Morfolinopiridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído**

Una mezcla 3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (25 mg, 0,62 mmoles), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (22 mg, 0,75 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4 mg, 0,006 mmoles) y 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,31 mL, 0,62 mmoles) en DME/H<sub>2</sub>O/EtOH (2,8 mL/0,8 mL/0,4 mL) se selló y se calentó con agitación bajo irradiación con microondas a 125°C durante 4h. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para rendir una espuma amarilla brillante (266 mg, 97%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,02 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,76 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 0,84 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H); MS ESI 439,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si + H]<sup>+</sup> 439,21.

15

**B. (E)-5-Metoxi-3-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona**

Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-metoxiindol (100 mg, 0,61 mmoles), 3-(6-Morfolinopiridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-carbaldehído (266 mg, 0,61 mmoles), piperidina (6 µL, 0,06 mmoles) y MeOH (4 mL). La reacción se calentó hasta 60°C durante 4h. Se formó un precipitado naranja que se precipitó más enfriando hasta temperatura ambiente. El polvo naranja se filtró y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título (224 mg, 63 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,46 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,73 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,62-3,53 (m, 9H), 0,82 (t, J = 8,2 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H); MS ESI 584,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 584,26.

20

**C. (1R\*,2S\*)-5'-Metoxi-2-(3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

A una disolución de NaH (84 mg, 2,1 mmoles) en DMF (5 mL) a 0°C se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (154 mg, 0,70 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt for 30 min seguido de la adición de (E)-5-Metoxi-3-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 55°C durante 3h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se paró con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para rendir un polvo amarillo brillante, que se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo claro (93 mg, 44%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,45 (br. s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,86-5,75 (m, 3H), 3,71 (br s, 4H), 3,52 (br s, 4H), 3,40-3,16 (m, 6H), 2,42 (br. s, 1H), 2,00 (br. s, 1H), 0,79 (br s, 2H), -0,13 (s, 9H); MS ESI 598,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 598,28.

30

35

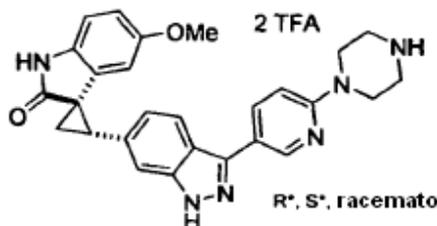
**D. (1R\*,2S\*)-5'-Metoxi-2-(3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

Una disolución de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (10 mg, 0,02 mmoles) en THF (2,0 mL) se trató con TBAF (0,10 mL, 1M en THF) y se puso a reflujo durante 3h. La reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera (4X) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando

40

EtOAc como eluyente seguido de trituración (EtOAc:Hexanos, 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo (5 mg, 13 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,70 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,14 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J = 8,5, 2,6$  Hz, 1H), 5,61 (d,  $J = 2,5, 1\text{H}$ ), 4,63 (s, 1H), 3,84 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 3,58 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H); MS ESI 468,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}]^+$  468,20.

Ejemplo A21. Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(6-((1*R*\*,2*S*\*)-5'-Metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1*H*-indazol-3-il)piridinio-2-il)piperacina



Una mezcla de (1*R*\*,2*S*\*)- y (1*R*\*,2*R*\*)-2-(3-Yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,12 mmoles), éster de pinacol del ácido 2-(piperacina-1-il)piridina-5-borónico (40 mg, 0,13 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8 mg, 0,01 mmoles) y 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (60  $\mu\text{L}$ , 0,12 mmoles) en DME/ $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{EtOH}$  (2,8 mL/0,8 mL/0,4 mL) se selló y se calentó con agitación bajo irradiación con microondas a 125°C durante 120 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera dos veces, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para proporcionar un sólido naranja. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa para proporcionar un sólido amarillo (26 mg, 48%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J = 8,9, 2,0$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,61 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 5,60 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 3,93 (t,  $J = 5,1$  Hz, 4H), 3,41-3,34 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H); MS ESI 467,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}]^+$  467,21.

Ejemplo A22. (1*R*\*,2*S*\*)-(*E*)-2-(3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1*H*-indazol-6-il)espiro-[ciclo-propano-1,3'-indolin]-2'-ona



#### Método 1

A. (1*R*\*,2*S*\*)-(*E*)-2-(3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

A una disolución de (1*R*\*,2*S*\*)-2-(3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (375 mg, 0,7 mmoles), 4-vinilpiridina (110 mg, 1,05 mmoles), diisopropiletamina (0,25 mL, 1,4 mmoles) y DMF (2,5 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8 mg, 0,035 mmoles) y  $\text{P}(\text{o-Tol})_3$  (22 mg, 0,07 mmoles). La mezcla se calentó bajo irradiación con microondas (130°C) durante 2h. Se añadió acetato de etilo (150 mL) y la disolución se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:1 Hexano/EtOAc a 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (320 mg, 90%). MS ESI 509,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$  509,7.

B. (1*R*\*,2*S*\*)-(*E*)-2-(3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1*H*-indazol-6-il)espiro-[ciclo-propano-1,3'-indolin]-2'-ona

Un matraz de fondo redondo seco se cargó con (1*R*\*,2*S*\*)-(*E*)-2-(3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (320 mg, 0,62 mmoles), y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadió eterato de trifluoruro de boro (1 mL) gota a gota y la reacción se agitó durante 2h. Se eliminó el cloruro de

metileno en vacío y se añadieron 5 mL de una mezcla 2:1 de EtOH / 2M HCl y la reacción se calentó hasta 50°C durante 2h. La reacción se enfrió con un baño de hielo y se neutralizó con NH<sub>4</sub>OH hasta pH~8, el EtOH se eliminó y se recogió el precipitado resultante. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (85:15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (220 mg, 90%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,31 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,57-8,50 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,53 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz) 3,23-3,19 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H); MS ESI 379,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 379,4.

## Método 2

### A. (E)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-carbonitrilo

10 A una mezcla de 3-formil-1H-indazol-6-carbonitrilo (1,14 g, 6,67 mmoles) y 4-picolina (2 mL) se añadió anhídrido acético (2 mL). La mezcla resultante se agitó para preparar una disolución homogénea y se irradió 10 min a 100°C con microondas. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se vertió en hielo/H<sub>2</sub>O (50 mL) y se agitó durante 10 min, se sonicó durante 2 min, se agitó durante 10 min y se filtró con succión para proporcionar el (E)-1-acetil-3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-carbonitrilo crudo como un sólido marrón oscuro.

15 Esta amida cruda se suspendió en DMSO (5 mL) y se añadió 2 M NaOH (15 mL, 30 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 30 min antes de enfriar hasta 0°C. Se añadió 2 M HCl gota a gota para acidificar hasta pH de aproximadamente 6. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración con succión para proporcionar (E)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-carbonitrilo crudo como un sólido marrón oscuro. MS ESI 247,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 246,9.

### 20 B. (E)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-carbaldehído

El (E)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-carbonitrilo crudo se disolvió en DMF (10 mL). Se añadieron piridina (10 mL) y ácido acético (5 mL), seguido de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (1,76 g, 20 mmoles/5 mL) y Níquel de Raney 2400 (suspensión de sólidos en H<sub>2</sub>O, 1 mL). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 1h antes de enfriar hasta rt. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar un líquido naranja. Se añadió H<sub>2</sub>O (50 mL) y la suspensión resultante se sonicó, se filtró con succión, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para proporcionar (E)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-carbaldehído crudo (540 mg) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,90 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,57 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, J = 16,8 Hz); MS ESI 249,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 250,1.

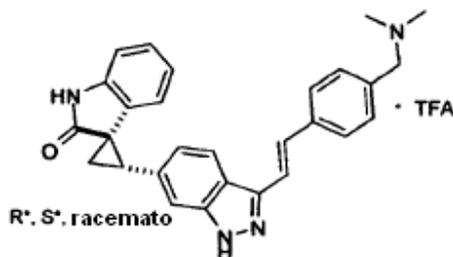
### 30 C. (E/Z)-3-((3-((E)-2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona

A una mezcla de (E)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-carbonitrilo (533 mg, 2,14 mmoles) y 2-oxindol (313 mg, 2,35 mmoles) en MeOH (50 mL) se añadió piperidina (0,1 mL, 1 mmol). La mezcla resultante se puso a reflujo (temp. del aceite 75°C) durante 2h y se mantuvo a 0°C durante 30 min. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración con succión. El filtrado se concentró y se trituró con MeOH para proporcionar más (E/Z)-3-((3-((E)-2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (total: 547 mg). MS ESI 365,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 365,1.

### D. (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro-[ciclo-propano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se añadió DMF (5 mL) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (660 mg, 3 mmoles) y 60% NaH (360 mg, 9 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 min a rt. Se añadió una disolución de (E/Z)-3-((3-((E)-2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (540 mg, 1,5 mmoles) en DMF (20 mL) mediante una pipeta. Después de la adición, la mezcla roja oscura resultante se calentó a 60°C (temp. del aceite) durante 1h. Después de enfriar hasta 0°C, se paró con hielo y NH<sub>4</sub>Cl sat., y el producto se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar una disolución amarilla clara. Se añadió H<sub>2</sub>O (100 mL) y el sólido amarillo resultante se recogió por filtración con succión. El sólido se suspendió en MeOH (6 mL), se sonicó, se filtró con succión y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (145 mg, 26%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,31 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,46 ppm), 7,46 (d, J = 16,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,48 ppm), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 8,4 Hz, J = 4,4 Hz, 1H); MS ESI 379,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 379,1.

Ejemplo A23. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



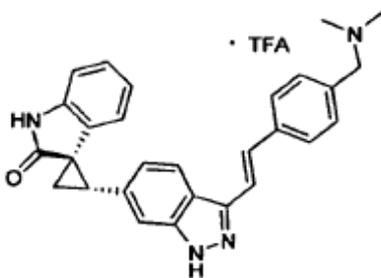
5 A. (E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A22, Método 1A, usando *N,N*-dimetil-1-(4-vinilfenil)metanamina (80 mg, 0,15 mmoles). El compuesto del título se aisló por cromatografía en gel de sílice (3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (38 mg, 45%). MS ESI 565,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si + H]<sup>+</sup> 565,7.

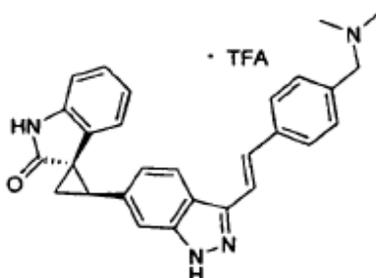
10 B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A22, Método 1B, usando (E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (38 mg, 0,052 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco y como la sal de TFA (11 mg, 31%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,56-7,48 (m, 5H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,59 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,38 (s, 2H) 3,39-3,33 (m, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H); MS ESI 435,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 435,5.

20 Ejemplo A24. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

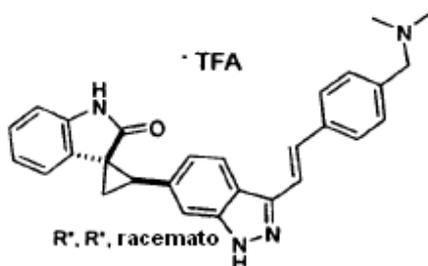


25 A una disolución de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (20 mg, 0,05 mmoles) en DMF (0,4 mL) y agua (0,1 mL) se añadió (E)-*N,N*-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (25 mg, 0,08 mmoles) fluoruro de potasio (6 mg, 0,1 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mg, 0,002 mmoles). La mezcla se calentó hasta 120°C durante 2 h bajo irradiación con microondas. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la disolución se lavó con agua (2 x 5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (12 mg, 44%).

Ejemplo A25. 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

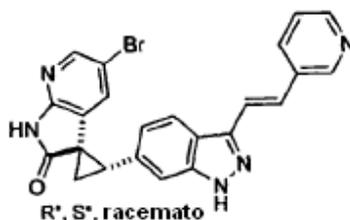
A una disolución de (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (20 mg, 0,05 mmoles) en DMF (0,4 mL) y agua (0,1 mL) se añadió (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (25 mg, 0,08 mmoles) fluoruro de potasio (6 mg, 0,1 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mg, 0,002 mmoles). La mezcla se calentó hasta 120°C durante 2 h bajo irradiación con microondas. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la disolución se lavó con agua (2 x 5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (4 mg, 15%).

10 Ejemplo A26. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2R\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



Durante una preparación a mayor escala del Ejemplo A23 (obtenido como un sólido amarillo claro, 63 mg), el diastereómero menor correspondiente, es decir, el compuesto del título, se obtuvo como un sólido blanco por HPLC preparativa en fase inversa (4,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,56-7,50 (m, 5H), 7,23 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,33 (s, 2H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,25-2,23 (m, 1H); MS ESI 435,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 435,5.

15 Ejemplo A27. (1R\*,2S\*)-5'-bromo-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona



20 A. (E/Z)-5-bromo-3-((3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metilen)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

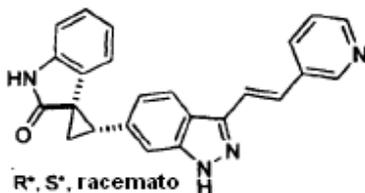
A una mezcla de (E)-3-(2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-carbaldehído (498 mg, 2 mmoles) y 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (469 mg, 2,2 mmoles) en MeOH (30 mL) se añadió piperidina (0,02 mL, 0,2 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 70°C (temp. del aceite) durante 2h. Después de enfriar hasta rt, los precipitados se recogieron por filtración con succión y se secaron para proporcionar (E/Z)-5-bromo-3-((3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metilen)-

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (850 mg) como un sólido amarillo. MS ESI 444,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 444,0.

**B.** (1R\*,2S\*)-5'-bromo-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclo-propano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1H)-ona

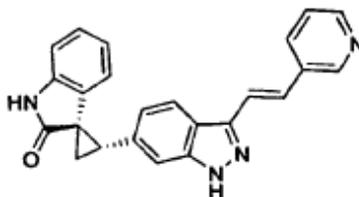
5 A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (880 mg, 4 mmoles) y 60% NaH (480 mg, 12 mmoles) en un RBF de 50 mL se añadió DMF (8 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 min a rt. Se añadió una suspensión de (E/Z)-5-bromo-3-((3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metileno)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (850 mg) en DMF (20 mL) mediante una pipeta durante 1 min. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 1 min a rt y se calentó a 60°C (temp. del aceite) durante 90 min. Después de enfriar hasta 0°C, se paró con hielo (20 mL), NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL) y H<sub>2</sub>O (20 mL), y el producto se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar un líquido amarillo claro. Se añadió H<sub>2</sub>O (100 mL) y la suspensión se sonicó, se filtró con succión para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido blanco. Se suspendió en MeOH (10 mL), se sonicó, se filtró con succión, se secó al aire y se suspendió en hexano (20 mL) y se repitió el proceso para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige claro (645 mg) después de secar. La RMN indicó una mezcla de dos diastereómeros (96:4). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,27 (s, 1H) 11,45 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,52 ppm), 7,52 (d, J = 16,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,54 ppm), 7,41 (br. s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H); MS ESI 458,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 458,1.

Ejemplo A28. (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro-[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (176 mg, 0,8 mmoles) y 60% NaH (96 mg, 2,4 mmoles) en un RBF se añadió DMF (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 min a rt y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una disolución de (E)-3-((3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona (122 mg, 0,33 mmoles) en DMF (20 mL) mediante una pipeta. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 55°C (temp. del aceite) durante 2h y se enfrió hasta rt. Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (176 mg, 0,8 mmoles) y 60% NaH (96 mg, 2,4 mmoles) adicionales y la mezcla resultante se agitó O/N a rt y se vertió en hielo (80 mL). Se acidificó con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar un líquido marrón claro. Este residuo se purificó por cromatografía flash (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N = 200:10:1) para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido amarillo claro que se trituró con MeOH (5 mL) y se filtró con succión para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (43 mg, 34%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 16,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,47 ppm), 7,47 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,49 ppm), 7,40 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 7,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 9,0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 379,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 379,1.

Ejemplo 29. (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



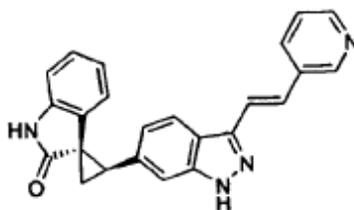
## A. (E)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina

Un matraz de fondo redondo secado en un horno se enfrió bajo N<sub>2(g)</sub> y se cargó con 3-etinil piridina (104mg, 1 mmol), tolueno (4 mL), y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,73 mL, 5 mmoles). La mezcla se purgó con argón durante 15 min. Se añadió HRuCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (73 mg, 0,05 mmoles) y la reacción se calentó hasta 50°C durante 18 h. La reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) (10 mL), se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, Hexanos/EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (115 mg, 50%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (s, 1H) 8,52 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,26 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 1,33 (s, 12H).

## 10 B. (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

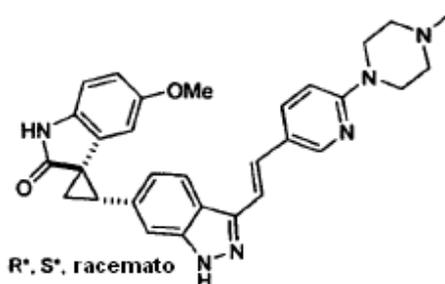
A una disolución de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,12 mmoles) en DMF (0,4 mL) y agua (0,1 mL) se añadió (E)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina (50 mg, 0,2 mmoles) fluoruro de potasio (14 mg, 0,24 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7 mg, 0,006 mmoles). La mezcla se calentó hasta 120°C durante 2 h bajo irradiación con microondas. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la disolución se lavó con agua (2 x 5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (20 mg, 44%).

## Ejemplo A30. (1S,2R)-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



Preparado según el método del Ejemplo 31B, excepto sustituyendo (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (23 mg, 52%). Los datos analíticos fueron idénticos a los obtenidos para el Ejemplo A29.

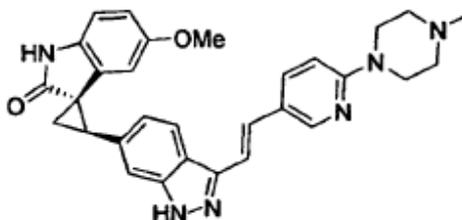
## Ejemplo A31: (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



Se añadió DMF (3 mL) a una mezcla de NaH (60%, 171,5 mg, 4,29 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (246,2 mg, 1,12 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante 10 min seguido de la adición de dihidrocloruro de 5-metoxi-3-((3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona (mezcla E:Z, 155,5mg, 0,275 mmoles) como una suspensión en DMF (9 mL, dividido para transferencia y lavado de vial). La mezcla de reacción se calentó hasta 55°C durante 6 h, se agitó a rt durante 18h antes de parar por la adición de agua (15mL) y salmuera (15mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (225mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 15mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío. La co-evaporación de DMF con tolueno (2x 10mL) en vacío proporcionó un aceite viscoso, que se trituró con hexano (3x 5mL) para proporcionar un sólido pegajoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-7,5% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH en DCM) para rendir una mezcla 85:15 del compuesto del título y el diastereómero (1R\*,2R\*). El isómero principal se aisló por cromatografía en gel de sílice (3-5%MeOH y 2% Et<sub>3</sub>N en CHCl<sub>3</sub>) para rendir un sólido amarillo pegajoso que se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título como un

polvo amarillo (57,4 mg, 41%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,26 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,61 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 5,58 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,57 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (m, 2H); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  507,2, calculado para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}]^+$  507,2.

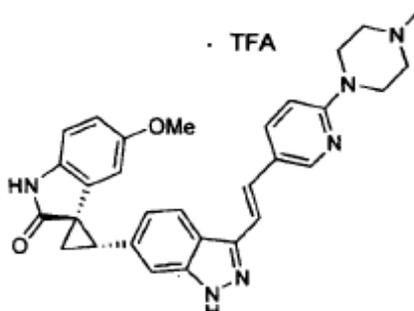
5 Ejemplo A32. (1S,2R)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A partir de dos lotes repetidos del Ejemplo A31 usando 5-metoxi-3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metilenindolin-2-ona (491 mg combinados, 1,0 mmol), la purificación usando cromatografía flash (gel de sílice, 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  96:4 a 92:8), seguido de trituración con 1:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  proporcionó el diastereómero menor compuesto del título como un sólido amarillo claro (18 mg, 4%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  con unas pocas gotas de  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,21 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (bs, 4H), 3,18-3,27 (m, 1H), 2,57 (bs, 4H), 2,40 (dd,  $J = 8,5, 5,3$  Hz, 1H), 2,35 (bs, 3H), 2,09 (dd,  $J = 9,0, 5,0$  Hz, 1H); MS ESI 507,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}]^+$  507,2.

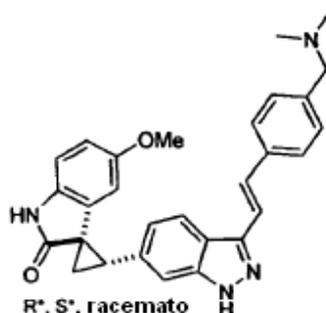
10  
15

Ejemplo A33. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo A45 usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (130,0 mg, 0,30 mmoles) con (E)-1-metil-4-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridin-2-il)piperacina (118,9 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{MeOH}$  (12,5 mL) y se filtró a través de un tapón de sílice (5g), eluyendo con 2M  $\text{NH}_3:\text{MeOH}$  (100 mL). Después de eliminar los disolventes en vacío, el compuesto del título se purificó por HPLC preparativa para rendir el compuesto del título como la sal de TFA (sólido amarillo, 104 mg, 34%). La  $^1\text{H}$  RMN y LCMS fueron idénticas al racemato correspondiente proporcionado en el Ejemplo A31.

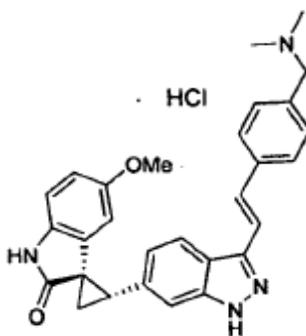
20  
25

Ejemplo A34. (1*R*\*,2*S*\*)-(*E*)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 A, Se añadió DMF (3 mL) a una mezcla de NaH (60%, 85,2 mg, 2,1 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (131,5 mg, 0,60 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante 10 min seguido de la adición de 2,2,2-trifluoroacetato de (*E*)-3-((3-(4-((dimetilamino)metil)-estiril)-1*H*-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (163mg, 0,29 mmoles) como una disolución en DMF (6 mL, dividido para transferencia y lavado de vial). La mezcla de reacción no se completó después de agitar a rt durante 24h. La mezcla se calentó a 55°C durante 1h pero aún así no se completó. Después de enfriar hasta rt, se añadió NaH (60%, 44 mg, 1,1 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (69,5 mg, 0,31 mmoles) y la mezcla se calentó a 55°C durante 1h antes de parar por la adición de agua (25mL) y salmuera (25mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (300mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-7,5% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH en DCM) para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (42,8 mg, 32%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,14 (s, 6H), 1,99 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 465,2, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 465,2.

20 B. Escala mayor, sal de TFA: se añadió NaH (60%, 491 mg, 12,29 mmoles) en 3 partes a una mezcla enfriada en hielo de yoduro de trimetilsulfoxonio (959,3 mg, 4,36 mmoles) en DMF (12 mL). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min seguido de la adición de hidrocloreto de (*E*)-3-((3-(4-((dimetilamino)metil)-estiril)-1*H*-indazol-6-il)metilen)-5-metoxiindolin-2-ona (984,4 mg, 2,02 mmoles) como una suspensión en DMF (12 mL, dividido para transferencia y lavado de vial). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 10 min y se calentó a 55°C durante 17h antes de parar por la adición de agua (25mL) y salmuera (25 mL). La mezcla se extrajo con ~1:1 Et<sub>2</sub>O / DCM (250 mL, emulsión observada), seguido de DCM (2 x 50 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (25mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (2-8% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH en DCM). La purificación adicional por HPLC preparativa rindió el diastereómero principal como la sal de TFA (sólido amarillo, 168,4 mg, 18%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,65 (m, 5H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,59 (br. s., 1H), 4,33 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,26 (m, 1H), 2,19 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 465,3, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 465,2.

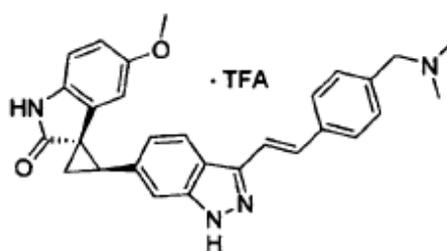
30 Ejemplo A35. hidrocloreto de (1*R*,2*S*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo A51B usando (1*R*,2*S*)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (251,3 mg, 0,58 mmoles) y (*E*)-*N,N*-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

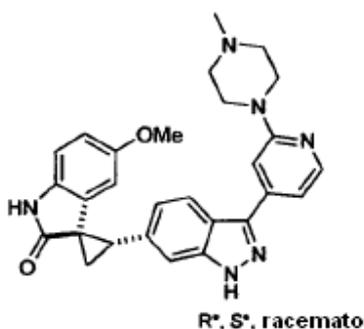
5 dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (191,5 mg, 0,67 mmoles). El producto se extrajo usando EtOAc (40 mL) con un cartucho de 3 mL Varian ChemElut. Después de eliminar los disolventes en vacío, el compuesto del título se purificó por cromatografía en Biotage (sílice, SNAP-25g, 5-20% MeOH en DCM). La trituración con 1:1 Et<sub>2</sub>O/DCM rindió el compuesto del título (92,1 mg, 34%). Se añadió HCl (1M en Et<sub>2</sub>O, 0,25 mL, 0,25 mmoles) gota a gota a una disolución enfriada en hielo de la base libre (92 mg, 0,20 mmoles) en THF (10 mL), y la mezcla resultante se dejó agitando en hielo durante 40 minutos, y se añadió Et<sub>2</sub>O (10 mL) a la mezcla. La filtración en vacío rindió el compuesto del título como la sal hidrocioruro (sólido naranja-rojo, 79 mg, 79%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48-7,63 (m, 5H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,26 (dd, J = 7,7, 5,1 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 465,3, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 465,2. Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -70° (c 0,445, MeOH).

Ejemplo A36. 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

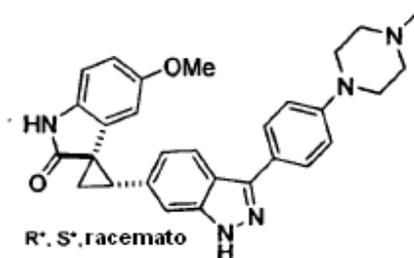


15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (40 mg, 0,092mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)metanamina (33,3 mg, 0,115 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (22 mg, 39%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,88 (s, 6H), 2,25-2,23 (m, 1H), 2,20-2,21 (m, 1H); MS ESI 465,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 465,2. Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 85° (c 0,542, Metanol).

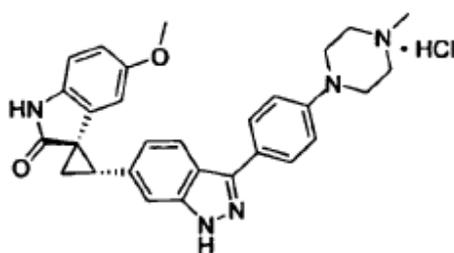
Ejemplo A37. (1R\*,2S\*)-5'-Metoxi-2-(3-(2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A21, excepto sustituyendo 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperacina (0,033 g, 0,11 mmoles). La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía flash usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH como eluyente (95:5 a 90:10). El compuesto del título se aisló como un polvo amarillo claro (0,013g, 28%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,67 (br t, 4H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,69 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 1H); MS ESI 481,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 481,23.

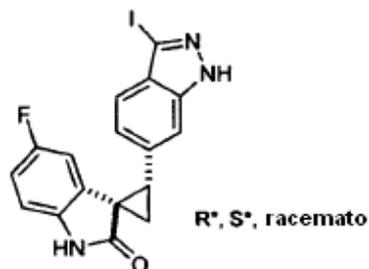
Ejemplo A38. (1*R*\*,2*S*\*)-5'-Metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Según el procedimiento para la síntesis y purificación del ejemplo A21, excepto sustituyendo 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperacina (0,039 g, 0,13 mmoles). El compuesto del título se aisló como un polvo amarillo claro (0,010g, 18%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,38-3,28 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 2,69 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H); MS ESI 480,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 480,23.

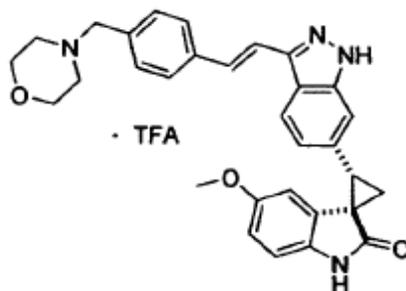
10 Ejemplo A39. hidrocloreto de (1*R*,2*S*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Una mezcla de (1*R*,2*S*)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (540 mg, 1,25 mmoles), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (416 mg, 1,38 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7 mg, 0,06 mmoles), LiCl (159 mg, 3,75 mmoles) y 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,3 mL, 6,3 mmoles) en dioxano (20 mL) se calentó a reflujo en un baño de aceite hasta que se consumió el yoduro según se determina por LCMS. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un sólido naranja. El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:3:2 a 85:13:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub>) para rendir un sólido amarillo. Se añadió HCl (1M en dietil éter, 3,1 mL, 3,1 mmoles) gota a gota a una disolución de (1*R*,2*S*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (240mg, 0,500 mmoles) en THF (1 mL). Se formó un precipitado amarillo y el sólido se filtró y se lavó con éter (2 mL) proporcionando el compuesto del título (256 mg, 42 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H); MS ESI 480,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 480,23.

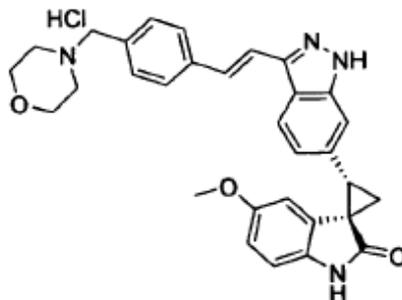
Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -126° (c 0,40, MeOH).

Ejemplo A40. (1*R*\*,2*S*\*)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

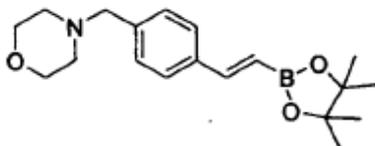
Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (173,8 mg, 0,789 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (94,76 mg, 4,12 mmoles) (dispersión al 60% en aceite) en THF (4,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min tiempo después del cual se añadió una disolución de (Z)-5-fluoro-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona (160 mg, 0,394 mmoles) en THF (2,4 mL). La disolución se agitó a 50°C durante 7 h antes de parar la masa de reacción sobre disolución al 10% de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) a temperatura ambiente. El producto se extrajo usando acetato de etilo (15 mL x 2) y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó en vacío. La trituración con hexano (5 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (89 mg, 54%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,50 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,22 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,01 (m, 1H); MS ESI 420,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FIN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 420,0.

Ejemplo A41. 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*\*,2*S*\*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A45, excepto sustituyendo (1*R*\*,2*S*\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (30 mg, 0,070 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (30 mg, 0,091 mmoles). La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5 a 94:6) proporcionó material crudo que era 85% puro por LC-MS. Este material se purificó más por prep-HPLC para proporcionar un sólido blanco (18 mg, 51 %); Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A42B.

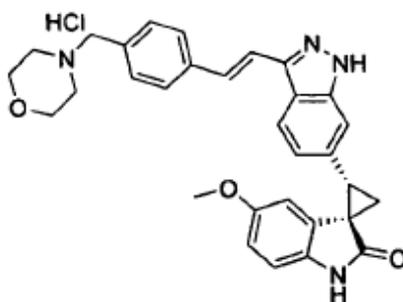
Ejemplo A42. hidrocloreto de (1*R*,2*S*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

## A. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina



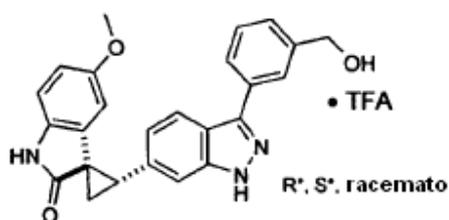
Un matraz de fondo redondo secado en un horno se enfrió bajo  $N_2(g)$  y se cargó con 4-(4-etinilbencil)morfolina (120 mg, 0,596 mmoles), tolueno (2,5 mL), y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,43 mL, 2,98 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min mientras se purgaba la disolución con  $N_2(g)$ . Se añadió  $HRuCl(CO)(PPh_3)_3$  (29 mg, 0,030 mmoles) y la reacción se calentó hasta  $50^\circ C$  durante 18 h. La reacción se paró con  $NaHCO_3$  (sat.) (10 mL), se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera (2X) y se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, Hexanos/EtOAc, 2:3 a 1:2) para proporcionar un sólido blanco (155 mg, 79%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,44 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 18,8 Hz), 7,30 (m, 2H), 6,15 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 3,72 (bs, 4H), 3,49 (bs, 2H), 2,45 (bs, 4H), 1,31 (s, 12H); MS ESI 330,1  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{19}H_{28}BNO_3 + H]^+$  330,22.

## B. hidrocloreto de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



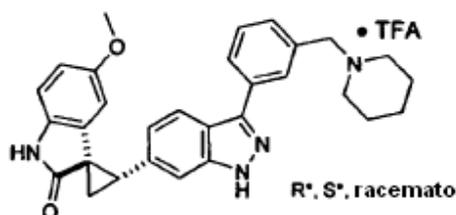
Un matraz de fondo redondo se cargó con (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (255 mg, 0,592 mmoles), (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (260 mg, 0,710 mmoles), LiCl (75 mg, 1,78 mmoles), dioxano (6,0 mL), y  $Na_2CO_3$  (3,0 mL de una disolución acuosa 1M). La mezcla se purgó con un balón de  $Ar(g)$  durante 15 min y se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (21 mg, 0,0178 mmoles) y la reacción se calentó hasta  $100^\circ C$  durante 18 h. La reacción se enfrió, se añadieron EtOAc y  $NaHCO_3$  (sat.) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con  $NaHCO_3$  (sat.), salmuera y se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,  $CH_2Cl_2/MeOH$ , 9:1) para proporcionar un sólido que se sonicó con  $Et_2O$  y se filtró para proporcionar 183 mg, 61% de un sólido blanco. La sal HCl se preparó disolviendo la base libre (183 mg, 0,361 mmoles) en THF (2 mL) y se añadió HCl (0,72 mL de una disolución 1M en  $Et_2O$ ). Se formó inmediatamente un precipitado que se precipitó más con  $Et_2O$  (10 mL). El sólido se filtró rápidamente y se lavó con  $Et_2O$  para proporcionar, después de secar, un sólido blanquecino (153 mg, 78%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,57-7,50 (m, 5H), 7,07 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,61 (dd, 1H,  $J_1 = 8,5$  Hz,  $J_2 = 2,2$  Hz), 5,58 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,39 (s, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 5H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H); MS ESI 507,3  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{31}H_{30}N_4O_3 + H]^+$  507,24.

Ejemplo A43. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



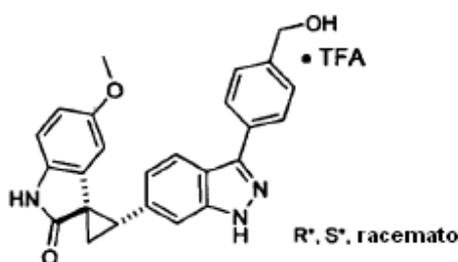
Una mezcla de (1*R*, 2*S*)- y (1*S*, 2*R*)-2-(3-Yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,12 mmoles), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (20 mg, 0,13 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8 mg, 0,01 mmoles) y 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 μL, 0,12 mmoles) en DME/H<sub>2</sub>O/EtOH (2,1 mL/0,6 mL/0,3 mL) se selló y se calentó con agitación bajo irradiación con microondas a 125°C durante 120 min. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco y como la sal de TFA (22 mg, 46%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95-7,93 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H); MS ESI 412,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 412,16.

10 Ejemplo A44. 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*\*,2*S*\*)-5'-metoxi-2-(3-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



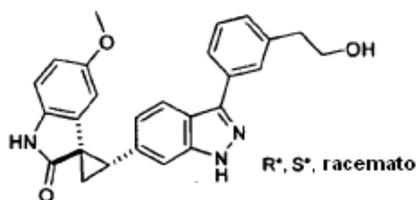
15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A43, usando sal hidrocloreto de 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidina (44 mg, 0,13 mmoles) y 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (180 μL, 0,35 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo y como la sal de TFA (25 mg, 45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10-8,08 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 3H), 1,54-1,52 (m, 1H); MS ESI 479,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 479,24.

20 Ejemplo A45. 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*\*,2*S*\*)-2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

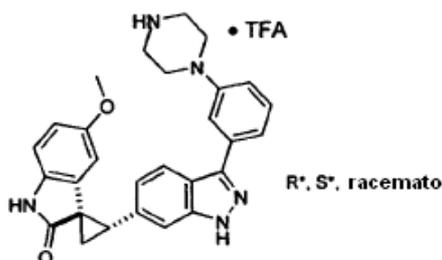


25 Una mezcla de (1*R*, 2*S*)- y (1*S*, 2*R*)-2-(3-Yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,12 mmoles), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (20 mg, 0,13 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11 mg, 0,01 mmoles) y KF (14 mg, 0,23 mmoles) en DMF/H<sub>2</sub>O (2 mL/0,5 mL) se selló y se calentó con agitación bajo irradiación con microondas a 120°C durante 120 min. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco y como la sal de TFA (16 mg, 33%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H); MS ESI 412,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 412,16.

30

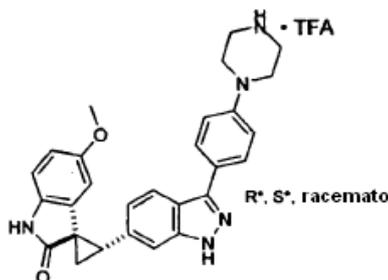
Ejemplo A46. (1R\*,2S\*)-2-(3-(3-(2-hidroxietil)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A45, usando ácido 3-(2-hidroxietil)fenilborónico (21 mg, 0,13 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por cromatografía flash usando hexanos/EtOAc como eluyente (20:80 a 0:100), seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 20%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,93 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H); MS ESI 426,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 426,17.

Ejemplo A47. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(3-(piperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Una mezcla de (1R, 2S)- y (1S, 2R)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,12 mmoles), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,13 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8 mg, 0,01 mmoles) y 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 μL, 0,12 mmoles) en DME/H<sub>2</sub>O/EtOH (2,1 mL/0,6 mL/0,3 mL) se selló y se calentó con agitación bajo irradiación con microondas a 125°C durante 120 min. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por cromatografía flash usando hexanos/EtOAc como eluyente (60:40 a 20:80) para proporcionar un sólido amarillo claro.

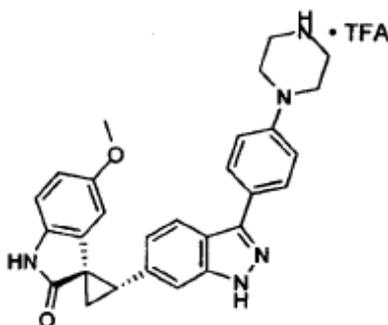
El intermedio se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y se añadió TFA (30 μL). La mezcla resultante se agitó a rt durante 4 h. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo y como la sal de TFA (25 mg, 37%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,68 (br s, 1), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 3H), 3,23-3,16 (m 2H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H); MS ESI 466,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 466,22.

Ejemplo A48. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A47, usando 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo (99 mg, 0,26 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por cromatografía flash usando hexanos/EtOAc como eluyente (50:50 a 0:100) para proporcionar un sólido amarillo claro.

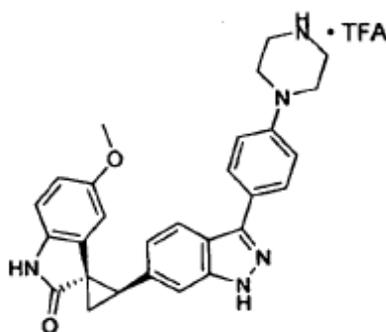
- 5 El intermedio se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y se añadió TFA (20 µL). La mezcla resultante se agitó a rt durante 4 h. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo y como la sal de TFA (41 mg, 30%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,88-7,84 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,51-3,48 (m, 4H), 3,41-3,36 (m, 4H), 3,33-3,31 (m 1H), 3,25 (s, 3H), 2,25-3,22 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H); MS ESI 466,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 466,22.

Ejemplo A49. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

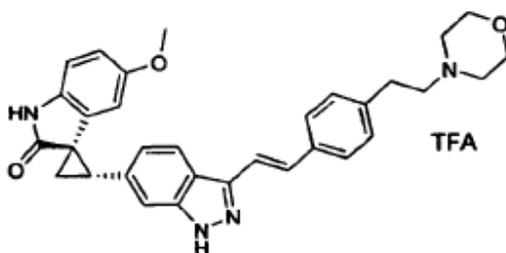


- 15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A48, excepto usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (43 mg, 0,1 mmoles) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo (47 mg, 0,12 mmoles). El compuesto del título se aisló por HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (24 mg, 58%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A48.

Ejemplo A50. 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



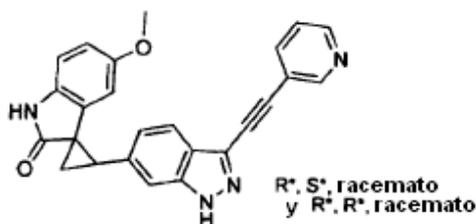
- 20 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A48, excepto usando (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (43 mg, 0,1 mmoles) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo (47 mg, 0,12 mmoles). El compuesto del título se aisló por HPLC en fase inversa como un sólido amarillo (14 mg, 34%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A48.

Ejemplo A51. Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**A. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenetil)morfolina**

5 A una mezcla de 4-(4-bromofenetil)morfolina (731 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) y tolueno (10 mL) en un vial de microondas de 20 mL se añadió Et<sub>3</sub>N (0,76 mL, 5,4 mmoles, 2 eq.), seguido de Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (14 mg, 0,027 mmoles, 1 mol%). La mezcla resultante se purgó con argón, se tapó y se calentó a 80°C (temp. del aceite) durante 2 h. Después de enfriar hasta rt, se paró con NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de evaporar los disolventes, el residuo se purificó por el sistema de columna Biotage (EtOAc/hex gradiente: 0-100%) para proporcionar (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenetil)morfolina como un sólido blanco (714 mg, 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,53 (br, pseudo s, 4H), 1,32 (s, 12H).

**B. Síntesis de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

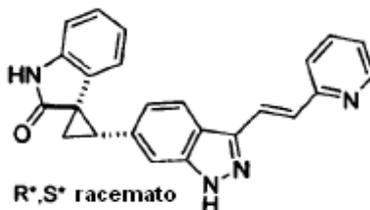
15 A una mezcla de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenetil)morfolina (138 mg, 0,4 mmoles) en PhCH<sub>3</sub>/EtOH (8 mL/4 mL) en un vial de microondas de 20 mL se añadió 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 mL, 0,8 mmoles), seguido de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0,02 mmoles, 5 mol%). La mezcla resultante se purgó con argón, se sometió a microondas durante 2 h a 125°C. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de eliminar los disolventes, el residuo se redisolvió en DMF (4 mL) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 115 mg, 45%) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,06 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,27-3,12 (m, 5H), 3,07 (t, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 521,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 521,2.

Ejemplo A52. (1R\*,2S\*)- y (1R\*,2R\*)-5'-metoxi-2-(3-(piridin-3-iletinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

30 A una mezcla de 3-etinilpiridina (12,4 mg, 0,12 mmoles, 1,2 equiv.), (1R\*,2S\*)- y (1R\*,2R\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (43,1 mg, 0,1 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 mg, 0,005 mmoles, 5 mol%) y CuI (1,9 mg, 0,01 mmoles, 10 mol%) en DMF (3 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (5 mL). La mezcla resultante se calentó a 100°C bajo argón durante 2h. Después de enfriar hasta rt, se eliminó el Et<sub>3</sub>N por evaporador giratorio y el residuo se purificó por cromatografía flash (eluyente: EtOAc/hexano 1:3 a 1:1 después EtOAc) para proporcionar el producto crudo como un líquido. Se añadió H<sub>2</sub>O (30 mL) y los precipitados resultantes se recogieron por filtración con succión y se secaron para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 61%) como un sólido beige claro. La <sup>1</sup>H RMN indicó una mezcla de dos diastereómeros (87:13) a favor del isómero (1R\*,2S\*). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60-7,47 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J =

8,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 2,30-2,15 (m, 2H) (nota: 2 señales para metoxi y un ciclopropilo se taparon por la señal del disolvente metanol); MS ESI 407,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 407,2.

Ejemplo A53. (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(piridin-2-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



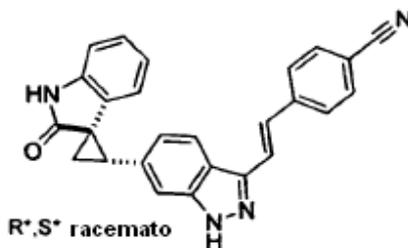
5 **A. (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(piridin-2-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A22, Método 1A, usando 2-vinilpiridina (60 mg, 0,58 mmoles). El compuesto del título se aisló por cromatografía en gel de sílice (1:1 EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (127 mg, 66%). MS ESI 509,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si + H]<sup>+</sup> 509,3.

**B. (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(piridin-2-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona**

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A15, Método 1B, usando (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(piridin-2-il)vinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60 mg, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg, 21%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,66 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 2H); MS ESI 379,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 379,4.

20 Ejemplo A54. 4-((E)-2-(6-((1R\*,2S\*)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)vinil)benzonitrilo



**A. 6-formil-1H-indazol-3-carbonitrilo**

A una disolución de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (3 g, 10,8 mmoles) en DMF (25 mL) se añadió cianuro de cobre (1,9 g, 21 mmoles). La disolución se calentó por irradiación con microondas a 185°C durante 10 min. Se añadió agua (100 mL) y se recogió un precipitado blanco. El precipitado se disolvió en EtOAc (250 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,1g, 73%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,92 (bs, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

**B. (E)-6-((2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1H-indazol-3-carbonitrilo**

A una mezcla de 6-formil-1H-indazol-3-carbonitrilo (1,10 g, 6,4 mmoles) y 2-oxindol (871 mg, 6,5 mmoles) en EtOH (25 mL) se añadió piperidina (0,1 mL, 1 mmol). La mezcla resultante se puso a reflujo (temp. del aceite 75 °C) durante 90 min, y se enfrió hasta rt. El precipitado resultante se recogió por filtración con succión y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (1,5 g, 82%) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,6 (s, 1H), 10,66 (s, 1H),

8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

C. 6-((1R\*,2S\*)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo

5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A1, usando (E)-6-((2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1H-indazol-3-carbonitrilo (1,5 g, 5,2 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,3 g, 83%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,08-7,04 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H).

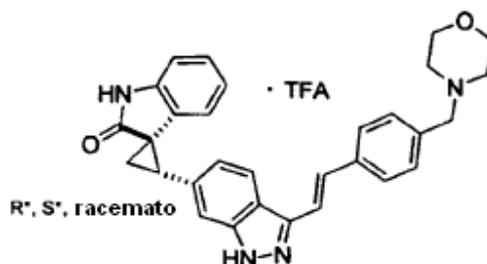
D. 6-((1R\*,2S\*)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído

10 A una disolución de 6-((1R\*,2S\*)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo (1g, 3,3 mmoles) en piridina (30 mL) ácido acético (8 mL) y agua (8 mL) y Níquel de Raney (1 g). Se disolvió hipofosfito de sodio (1,8 g, 21 mmoles) en agua (10 mL) y se añadió gota a gota y la reacción se agitó toda la noche. El producto se extrajo en acetato de etilo (300 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (300 mg, 30%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,08-7,04 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H).

E. 4-((E)-2-(6-((1R\*,2S\*)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)vinil)benzonitrilo

20 Se disolvió 4-cianobencilfosfonato de dietilo (600 mg, 2,4 mmoles) en DMF (5 mL) a 0°C. Se añadió terc-butóxido de potasio (540 mg, 4,8 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 min. El compuesto A54D (200 mg, 0,66 mmoles) se disolvió en DMF (5 mL) y se añadió gota a gota a la disolución y la mezcla se agitó durante 90 min. La reacción se paró con HCl (0,1 N) y se recogió el precipitado resultante. El precipitado se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 38%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 2H); MS ESI 403,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 403,1.

Ejemplo A55. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



30 A. 4-((E)-2-(6-((1R\*,2S\*)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)vinil)benzaldehído

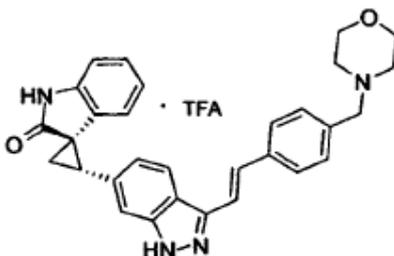
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A54D, excepto sustituyendo 4-((E)-2-(6-((1R\*,2S\*)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)vinil)benzonitrilo (100 mg, 0,25 mmoles). La purificación por cromatografía en gel de sílice (99:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) proporcionó el compuesto del título como un sólido naranja (95 mg, 94%). MS ESI 406,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 406,2.

35 B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

A una disolución del Ejemplo A54A (40 mg, 0,1 mmoles) en THF (3 mL) se añadió morfolina (43 mg, 0,5 mmoles) e isopropóxido de titanio (57 mg, 0,2 mmoles) y la reacción se agitó 30 min. Se añadió borohidruro de sodio (13 mg, 0,2 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 50°C toda la noche. La reacción se paró con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (25 mL) se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase

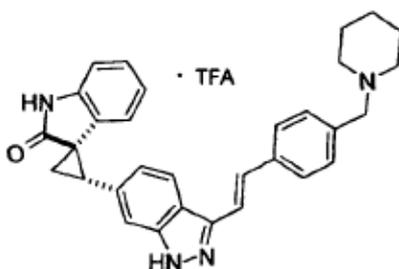
inversa para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA (5 mg, 9%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,75-7,48 (m, 5H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,94 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,59 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,99 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H) 4,39 (s, 2H) 4,12-4,04 (m, 2H), 3,79-3,68 (m, 2H) 3,44-3,34 (m, 3H), 3,30-3,19 (m, 2H) 2,28-2,16 (m, 2H); MS ESI 477,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$  477,2.

5 Ejemplo A56. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espirociclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



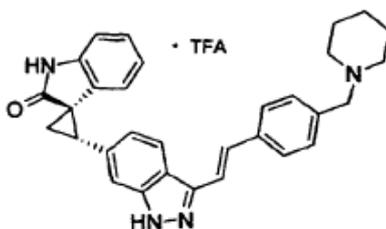
10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (150 mg, 0,37 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (160 mg, 0,48 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (122 mg, 58%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{23,8} = -79^\circ$  (c 0,33, Metanol). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A55.

Ejemplo A57. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espirociclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A55, método B, excepto sustituyendo piperidina (43 mg, 0,5 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (8 mg, 28%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,75-7,48 (m, 5H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,94 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,59 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,99 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H) 4,31 (s, 2H) 3,53-3,45 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 2H) 2,27-2,17 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 3H), 1,57-1,45 (m, 1H); MS ESI 475,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$  475,2.

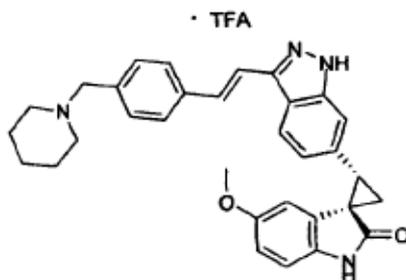
Ejemplo A58. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espirociclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,12 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (59 mg, 0,18 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el

compuesto del título como una sal de TFA amarilla (13 mg, 20%).  $[\alpha]^{23,6^\circ}_D = -109^\circ$  (c 0,35, Metanol). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A57.

Ejemplo A59. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

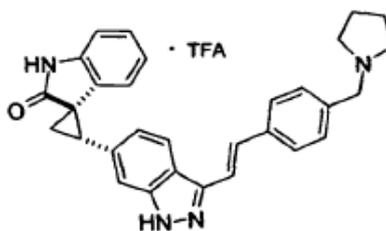


5

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (59 mg, 0,18 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (17 mg, 23%).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53-7,49 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 4,30 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 4H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 3H), 1,58-1,46 (m, 1H); MS ESI 505,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$  505,3.  $[\alpha]^{22,6^\circ}_D = -69^\circ$  (c 0,29, Metanol).

10

Ejemplo A60. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

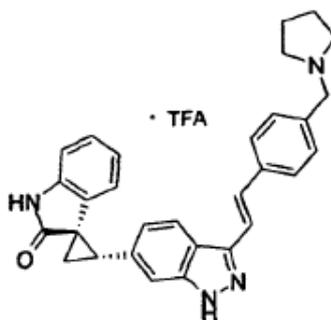


15

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A55, excepto sustituyendo pirrolidina (71 mg, 0,86 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (34 mg, 35%).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55-7,48 (m, 5H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 4,40 (s, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H); MS ESI 461,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$  461,2.

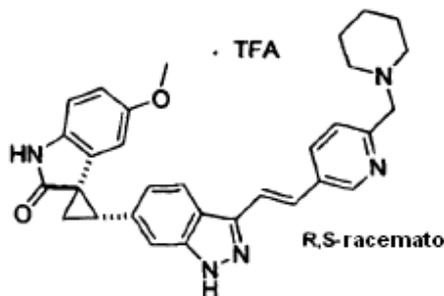
20

Ejemplo A61. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (175 mg, 0,43 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina (225 mg, 0,64 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (123 mg, 51%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A60.

Ejemplo A62. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



#### A. 5-((trimetilsilil)etnil)picolinaldehído

Una disolución de 5-bromopicolinaldehído (1 g, 5,3 mmoles), TMS-acetileno (1,04 g, 10,6 mmoles) y trietilamina (4 mL) en THF (10 mL) se purgó con argón durante 10 min. Se añadió yoduro de cobre (76 mg, 0,4 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (141 mg, 0,4 mmoles) y trifenilfosfina (0,1 g, 0,4 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 100°C bajo irradiación con microondas durante 10 min. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y la disolución se lavó con agua (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se filtró a través de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1 g, 95%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 0,29 (s, 9H).

#### B. 5-etinilpicolinaldehído

A una disolución del Ejemplo A62A (1 g, 4,9 mmoles) en metanol (50 mL) se añadió carbonato de potasio (68 mg, 0,44 mmoles). La mezcla se agitó a rt durante 3 h. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y la disolución se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se filtró a través de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (400 g, 62%). MS ESI 131,8 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO + H]<sup>+</sup> 132,0.

#### C. 5-etinil-2-(piperidin-1-ilmetil)piridina

A una disolución del Ejemplo A62B (150 mg, 0,14 mmoles) en dicloroetano (4 mL) se añadió piperidina (144 mg, 1,7 mmoles) y ácido acético (2 gotas). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (360 mg, 1,7 mmoles) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se paró con NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 mL). Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la disolución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se pasó a través de una columna CX con metanol y 1%NH<sub>3</sub>/Metanol para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (200 mg, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 3,67 (s, 2H) 3,20 (s, 1H), 2,48 (bs, 4H), 1,64 (bs, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H).

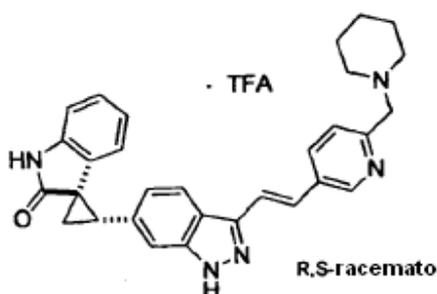
#### D. (E)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil) piridina

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42A, excepto sustituyendo 5-etinil-2-(piperidin-1-ilmetil)piridina (200 mg, 1 mmol). El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (140 mg, 43 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,38 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,68(s, 2H), 2,50 (bs, 4H), 1,65 (bs, 4H), 1,47 (bs, 2H).

*E. (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

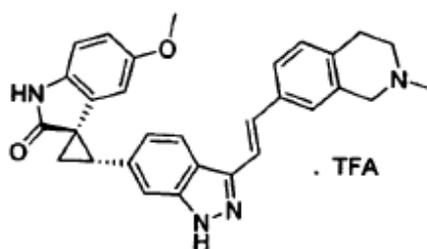
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina (65 mg, 0,2 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (15 mg, 21%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H) 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,51 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H) 3,39-3,10 (m, 3H) 3,27 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 5H), 1,80-1,60 (m, 3H); MS ESI 506,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 506,2.

10 Ejemplo A63. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-((E)-2-(6-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,12 mmoles) y (E)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina (65 mg, 0,2 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (9 mg, 15%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H) 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,49 (m, 4H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H) 3,39-3,10 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 8H); MS ESI 476,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 476,2.

20 Ejemplo A64. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A. 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una disolución de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1g, 4,7 mmoles) en ácido fórmico (20 mL) se añadió formalina (1,2 mL, 15 mmoles). La disolución se calentó hasta 150°C durante 5 min bajo irradiación con microondas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio sat. (2 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg, 78%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H) 2,95 (s, 3H); MS ESI 225,9, 227,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrN + H]<sup>+</sup> 226,0, 228,0.

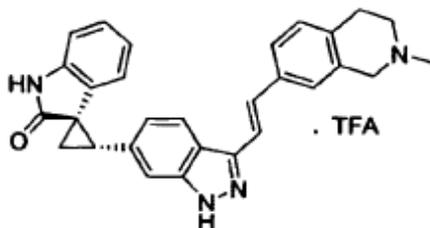
B. (E)-2-metil-7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (720 mg, 3,2 mmoles). El compuesto del título se aisló como un aceite naranja (700 mg, 73%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 300,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 300,2.

C. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

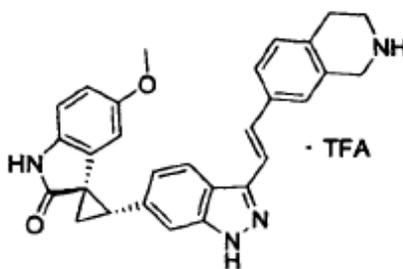
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-2-metil-7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (80 mg, 0,3 mmoles) La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (32 mg, 38%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 5,99-5,98 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 2H); MS ESI 477,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 477,2. [α]<sub>D</sub><sup>24,25</sup> = -85° (c 0,40, Metanol).

Ejemplo A65. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (150 mg, 0,37 mmoles) y (E)-2-metil-7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (150 mg, 0,55 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (35 mg, 17%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (bs, 4H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H); MS ESI 447,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 447,2. [α]<sub>D</sub><sup>23,45</sup> = -124° (c 0,25, Metanol).

Ejemplo A66. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A. (E)-2,2,2-trifluoro-1-(7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona

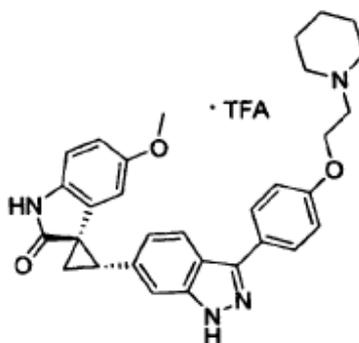
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo 1-(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona (415 mg, 1,32 mmoles). El compuesto del título se purificó por

cromatografía en gel de sílice (3:2 hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg, 58%). MS ESI 382,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 382,2.

B. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

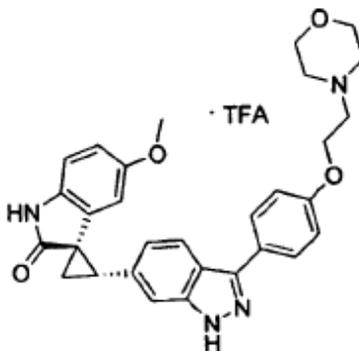
- 5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-2,2,2-trifluoro-1-(7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona (80 mg, 0,21 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (26 mg, 31%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (bs, 4H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 2H); MS ESI 463,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 463,2.

Ejemplo A67. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)piperidina (90 mg, 0,27 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (26 mg, 31%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93-7,88 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62-6,60 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 1H); MS ESI 509,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 509,2.

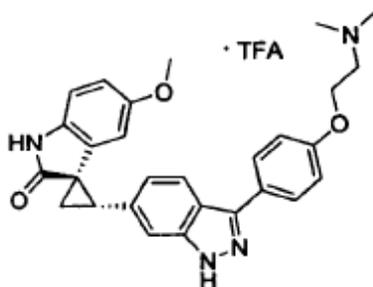
Ejemplo A68. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-(morfolino)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)morfolina (60 mg, 0,18 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (33 mg, 37%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93-7,88 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,49-4,44

(m, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 4H), 3,40-3,33 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H); MS ESI 511,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 511,2.

Ejemplo A69. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5

A. *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina

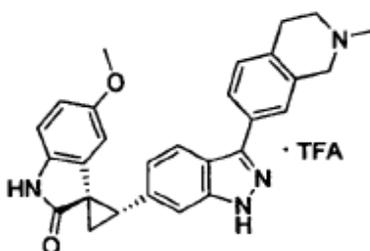
A una disolución de 2-(4-bromofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina (700 mg, 2,8 mmoles), Bispinacolatodiboro (1,44 g, 5,7 mmoles) y acetato de potasio (823 mg, 8,4 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (61 mg, 0,084 mmoles). La disolución se calentó hasta 100°C durante 2 h bajo irradiación con microondas. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. La purificación por columna de sílice Biotage (gradiente 2-20% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (175 mg, 22%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 6H), 1,34 (s, 12H) MS ESI 292,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 292,2.

15 B. (1R,2S)-2-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina (156 mg, 0,45 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (82 mg, 32%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93-7,90 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,43 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,30-2,15 (m, 2H); MS ESI 469,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 469,2.

20

Ejemplo A70. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



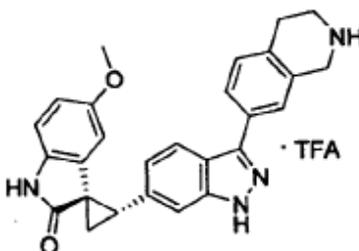
25 A. 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A69 método A, excepto sustituyendo 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (450 mg, 2 mmoles). La trituración con hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (300 mg, 55%). MS ESI 274,1,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 274,2.

B. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (80 mg, 0,29 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (32 mg, 40%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H); MS ESI 451,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 451,2.

Ejemplo A71. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



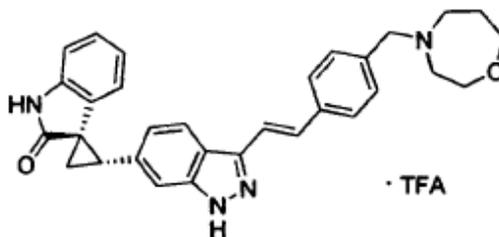
A. 2,2,2-trifluoro-1-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro isoquinolin-2(1H)-il)etanona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A69 método A, excepto sustituyendo 1-(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona (450 mg, 2 mmoles). La cromatografía en gel de sílice (3:2 hexano/EtOAc) proporcionó el compuesto del título como un blanco (320 mg, 90%). MS ESI 356,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 356,2.

B. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo 2,2,2-trifluoro-1-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona (100 mg, 0,2 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (18 mg, 17%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H); MS ESI 437,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 437,2.

Ejemplo A72. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((1,4-oxazepán-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A. 4-(4-bromobencil)-1,4-oxazepán

A una disolución de 4-bromobenzaldehído (616 mg, 3,3 mmoles) en dicloroetano (50 mL) se añadió hidrocloreto de homomorfolina (548 mg, 4 mmoles) y ácido acético (0,1 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,4 g, 16 mmoles) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se paró con NH<sub>4</sub>Cl sat. (30 mL). Se añadió acetato de etilo (250 mL) y la disolución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se pasó a través de un tapón de sílice con (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar un sólido blanco (850 mg,

85%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,10 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H).

*B. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-1,4-oxazepán*

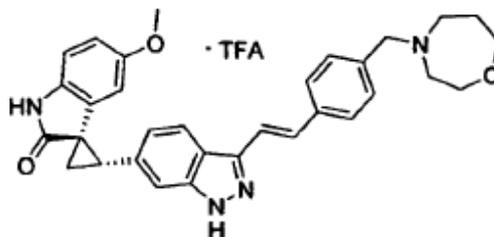
5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo 4-(4-bromobencil)-1,4-oxazepán (500 mg, 1,86 mmoles). El compuesto del título se aisló como un aceite naranja (560 mg, 88%). MS ESI 344,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BNO}_3 + \text{H}]^+$  344,2.

*C. (1R,2S)-2-(3-(4-((1,4-oxazepán-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-1,4-oxazepán (103 mg, 0,30 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (38 mg, 26%).

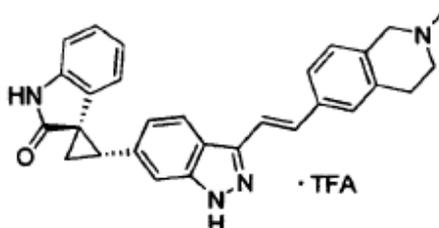
15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,61-7,53 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,94 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 5,99 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,02-3,80 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,57-3,35 (m, 4H), 2,29-2,12 (m, 4H); MS ESI 491,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$  490,2.  $[\alpha]^{23,4^\circ}_{\text{D}} = -146^\circ$  (c 0,39, Metanol).

Ejemplo A73. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((1,4-oxazepán-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)-1,4-oxazepán (103 mg, 0,30 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (48 mg, 31%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,57-7,49 (m, 5H), 7,05 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,99-3,75 (m, 4H), 3,69-3,55 (m, 1H), 3,55-3,34 (m, 4H), 3,26 (s, 3H) 2,28-2,11 (m, 4H); MS ESI 521,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$  520,2.  $[\alpha]^{22,8^\circ}_{\text{D}} = -76^\circ$  (c 0,33, Metanol).

Ejemplo A74. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



*A. trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-metilisoquinolinio*

30 Una disolución de 6-bromoisoquinolina (618 mg, 3 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  bajo argón. Se añadió triflato de metilo (0,38 mL, 3,3 mmoles) gota a gota y la mezcla se calentó hasta rt. El precipitado se filtró, se trituró con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,03 g, 93%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD) δ 9,83 (s, 1H), 8,64-8,56 (m, 2H), 8,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 4,53 (s, 3H).

B. 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

5 A una disolución de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-metilisoquinolinio (371 mg, 1 mmol) en metanol (10 mL) se añadió indicador bromocresol verde. Se añadió borohidruro de sodio (93 mg, 2,5 mmoles) y la reacción se agitó a rt. Se añadió HCl en ácido acético (1M) periódicamente para mantener un color amarillo. Después de 1 h, se añadió agua (50 mL) y la disolución se basificó con NaOH (1M), se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 99%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,17 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

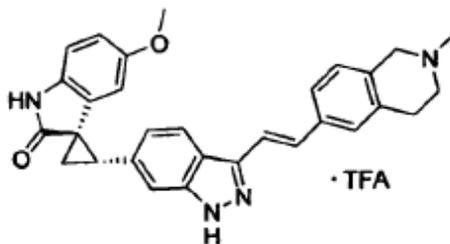
10 C. (E)-2-metil-6-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (720 mg, 3,2 mmoles). El compuesto del título se aisló como un aceite marrón (720 mg, 75%). MS ESI 300,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 300,2.

15 D. (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

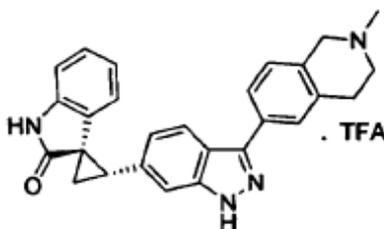
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (122 mg, 0,3 mmoles) y (E)-2-metil-6-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (110 mg, 0,37 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (38 mg, 14%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,64-4,53 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H); MS ESI 447,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 447,2. [α]<sub>D</sub><sup>23,6°</sup> = -147° (c 0,30, Metanol).

25 Ejemplo A75. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



30 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-2-metil-6-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (134 mg, 0,45 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (42 mg, 25%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (bs, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H); MS ESI 477,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 477,2.

Ejemplo A76. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



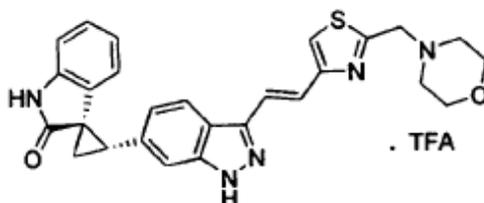
A. 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A69 método A, excepto sustituyendo 6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (450 mg, 2 mmoles). La trituración con hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (265 mg, 49%). MS ESI 274,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 274,2.

B. (1R,2S)-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il) [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (64 mg, 0,15 mmoles) y 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (80 mg, 0,29 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (24 mg, 31%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95-7,81 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H); MS ESI 421,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 421,2.
- 15

Ejemplo A77. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-(morfolinometil)tiazol-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



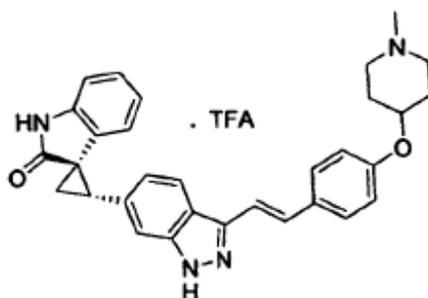
A. (E)-4-((4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiazol-2-il)metil)morfolina

- 20 A una disolución de 4-((4-bromotiazol-2-il)metil)morfolina (125 mg, 0,5 mmoles) y trietilamina (0,2 mL, 1,5 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,15 mL, 1 mmol) y Pd(P<sub>tert</sub>-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8 mg, 0,002 mmoles). La mezcla se calentó hasta 120°C bajo irradiación con microondas durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la disolución se lavó con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite naranja (165 mg, 99%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,40 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,74 (bs, 4H), 2,61 (bs, 4H), 1,29 (s, 12H); MS ESI 337,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup> 337,2. [α]<sub>D</sub><sup>22,8°</sup> = -169° (c 0,42, Metanol).
- 25

B. 1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-(morfolinometil)tiazol-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 30 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il) [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-4-((4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiazol-2-il)metil)morfolina (100 mg, 0,3 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (50 mg, 35%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,98 (bs, 4H), 3,53 (bs, 4H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 2H); MS ESI 484,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> 484,2.

Ejemplo A78. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



*A. 4-(4-bromofenoxi)-1-metilpiperidina*

- 5 Preparado según el método del Ejemplo A64 método A, excepto sustituyendo 4-(4-bromofenoxi)piperidina (256 mg, 1 mmol). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (270 mg, 99%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,28 (bs, 1H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H).

*B. (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)piperidina*

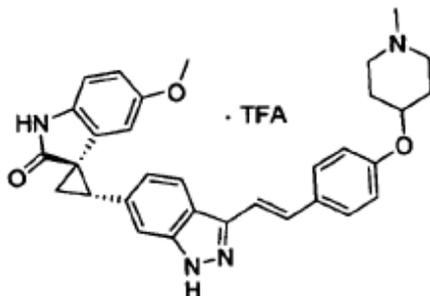
- 10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo 4-(4-bromofenoxi)-1-metilpiperidina (270 mg, 1 mmol). El compuesto del título se aisló como un aceite naranja (340 mg, 99%). MS ESI 344,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>BNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 344,2.

*C. (1R,2S)-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

- 15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il) [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)piperidina (105 mg, 0,3 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (35 mg, 25%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,99-7,97 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 4H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,84-4,79 (m, 0,5H), 4,65-4,60 (m, 0,5H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 3H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,32-2,01 (m, 5H), 1,96-1,81 (m, 1H); MS ESI 491,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 491,3.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -154° (c 0,43, MeOH).

Ejemplo A79. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

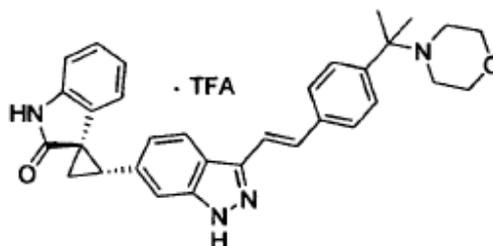


25

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)piperidina (105 mg, 0,3 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (36 mg, 25%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 4H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H),

6,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,81-4,54 (m, 1H) 3,65-3,33 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H) 2,92 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,32-2,01 (m, 5H), 1,96-1,81 (m, 1H); MS ESI 521,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 521,2.

Ejemplo A80. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinopropan-2-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5

#### A. 2-metil-2-morfolinopropanonitrilo

Se disolvió cianohidrina de acetona (4,3 g, 50 mmoles) en acetona (5 mL). Se añadió morfolina (4,3 g, 50 mmoles) y la disolución se agitó a rt durante 24 h. Los disolventes volátiles se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto del título como un líquido claro con rendimiento cuantitativo. MS ESI 155,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> 155,1.

#### 10 B. 4-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)morfolina

Se añadieron virutas de magnesio (190 mg, 7,4 mmoles) a THF seco (15 mL) bajo argón. Se añadió 1,4-dibromobenceno (2,43 g, 10,3 mmoles) y la disolución se calentó a reflujo durante 30 min. Se disolvió 2-Metil-2-morfolinopropanonitrilo (1 g, 6,6 mmoles) en THF (30 mL) y se añadió gota a gota a la disolución a reflujo. La mezcla se agitó durante 2 h y se enfrió hasta rt. La reacción se paró con disolución sat. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite naranja. La mezcla cruda se purificó en una columna de sílice Biotage (2-15% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (204 mg, 10%). MS ESI 284,0, 286,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO + H]<sup>+</sup> 284,1, 286,1.

15

#### C. (E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)propan-2-il)morfolina

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo 4-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)morfolina (200 mg, 0,7 mmoles). El compuesto del título se aisló como un aceite naranja (140 mg, 40%). MS ESI 358,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>BNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 358,2.

20

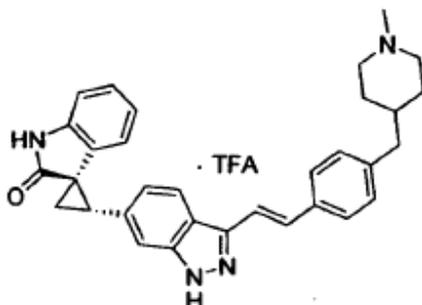
#### D. (1R,2S)-2-(3-(4-(2-morfolinopropan-2-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il) [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)piperidina (140 mg, 0,4 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (51 mg, 34%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 3H), 3,13-3,08 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,90 (s, 6H); MS ESI 418,2 [M - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO]<sup>+</sup> 418,2. [α]<sub>D</sub><sup>22,8°</sup> = -109° (c 0,32, Metanol).

25

30

Ejemplo A81. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



*A. 4-(4-bromobencil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

5 A una disolución de 4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,1 mmoles) se añadió disolución de 9-BBN (10,2 mL de disolución 0,5 M, 5.1 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h bajo argón. La disolución se enfrió hasta rt y se añadió 1,4-yodobromobenceno (1,3 g, 4,7 mmoles), seguido de  $K_2CO_3$  (843 mg, 6,1 mmoles), DMF (10 mL), agua (1 mL) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (114 mg, 0,15 mmoles). La disolución se calentó hasta 60°C bajo argón durante 3 h y se enfrió hasta rt. Se añadió acetato de etilo (250 mL) y la disolución se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice Biotage (50:50 Hexano/Acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,2 g, 72%).

*B. 4-(4-bromobencil)piperidina*

15 A una disolución de 4-(4-bromobencil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 2,2 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (15 mL), se añadió TFA (0,5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (50 mL), se lavó con NaOH (0,1M, 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (520 mg, 93%).

*C. 4-(4-bromobencil)-1-metilpiperidina*

20 Preparado según el método del Ejemplo A69 método A, excepto sustituyendo 4-(4-bromobencil)piperidina (520 mg, 2 mmoles). El compuesto del título se aisló como un sólido marrón (490 mg, 89%).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,39 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 3H).

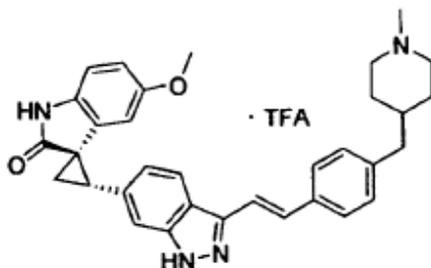
*D. (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil) piperidina*

25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo 4-(4-bromobencil)-1-metilpiperidina (267 mg, 1 mmol). El compuesto del título se aisló como un aceite naranja (340 mg, 99%). MS ESI 342,2  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{21}H_{32}BNO_2 + H]^+$  342,2.

*E. (1R,2S)-2-(3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

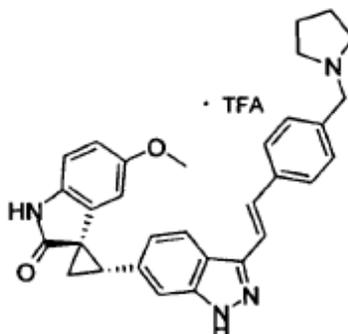
30 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il) [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,25 mmoles) y (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (105 mg, 0,3 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (39 mg, 27%).  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,51-7,37 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,56-1,41 (m, 2H); MS ESI 489,4  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{32}H_{32}N_4O + H]^+$  489,3.  $[\alpha]_D^{22}$  = -96° (c 0,26, Metanol).

Ejemplo A82. sal 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



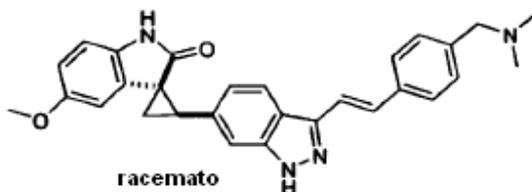
5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)piperidina (105 mg, 0,3 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (24 mg, 17%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51-7,36 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,53-1,44 (m, 2H); MS ESI 519,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 519,3. [α]<sup>22,8°</sup><sub>D</sub> = -100° (c 0,29, Metanol).

Ejemplo A83. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)pirrolidina (50 mg, 0,16 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA amarilla (19 mg, 21%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,56-7,47 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,52 (bs., 2H), 3,37 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 4H), 2,03 (bs., 2H); MS ESI 491,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 491,2. [α]<sup>24,2°</sup><sub>D</sub> = -117° (c 0,52, Metanol).

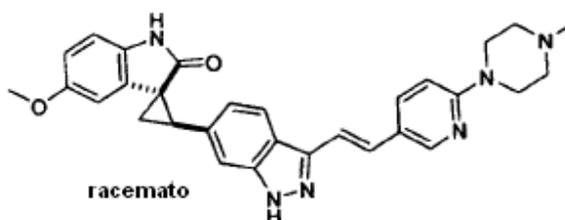
Ejemplo A84. (1R\*,2R\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El diastereómero menor de la reacción del Ejemplo A34B se aisló como un sólido amarillo-naranja (36 mg, 3%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,46 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H),

6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,41 (dd, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 465,2, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 465,2.

**Ejemplo A85.** (1R\*,2R\*)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



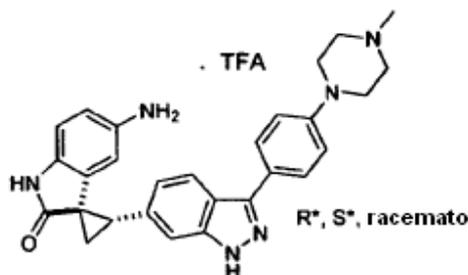
5

A partir de dos lotes repetidos del Ejemplo A31 usando 5-metoxi-3-((3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)metileno)indolin-2-ona (491 mg combinados, 1,0 mmol), la purificación usando cromatografía flash (gel de sílice, 1% Et<sub>3</sub>N en CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96:4 a 92:8), seguido de trituración con 1:1 Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionó el diastereómero menor compuesto del título como un sólido amarillo claro (18 mg, 4%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> con unas pocas gotas de CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (bs, 4H), 3,18-3,27 (m, 1H), 2,57 (bs, 4H), 2,40 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 2,35 (bs, 3H), 2,09 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H); MS ESI 507,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 507,2.

10

**Ejemplo A86.** (1R\*,2S\*)-5'-amino-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

15



A. (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-2-oxoindolin-5-il carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para (E)-3-((1H-indazol-5-il)metileno)indolin-2-ona, excepto sustituyendo 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (930 mg, 3,42 mmoles) y 2-oxoindolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (809 mg, 3,26 mmoles). El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja (1,02 g, 62%); MS ESI 503,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 503,06.

20

B. 2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-5'-ilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A6, excepto sustituyendo (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-2-oxoindolin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,02g, 2,03 mmoles) para proporcionar una mezcla 1:1 de diastereómeros (196 mg, 19 %); MS ESI 517,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 517,07.

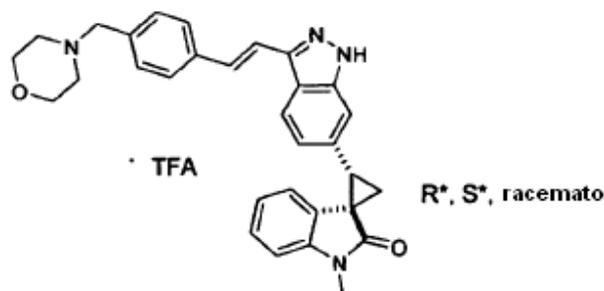
25

C. (1R\*,2S\*)-5'-amino-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se ejecutó el acoplamiento de Suzuki según el método en el Ejemplo A45, excepto sustituyendo 2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-5'-ilcarbamato de *tert*-butilo (70 mg, 0,136 mmoles), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (57 mg, 0,190 mmoles). El producto resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 mL) y se añadió TFA (50 µL). Después de 1 h la reacción había terminado, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar un polvo blanco (3,2 mg, 15 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05-7,02 (m, 3H), 6,04 (s, 1H), 4,01-3,97 (bs, 2H), 3,75-3,65 (bs, 2H), 3,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,32-3,28 (bs, 2H), 3,18-3,08 (bs, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 465,1, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O + H]<sup>+</sup> 465,24.

30

Ejemplo A87. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A. (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilen)-1-metilindolin-2-ona

- 5 El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para (E)-3-((1H-indazol-5-il)metilen)indolin-2-ona, excepto sustituyendo 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (462 mg, 1,70 mmoles) y 1-metilindolin-2-ona (250 mg, 1,70 mmoles), el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo-naranja (545 mg, 80 %); MS ESI 402,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 402,01.

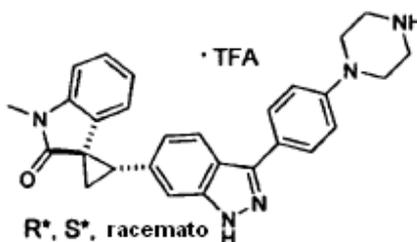
B. (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A6, excepto sustituyendo (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilen)-1-metilindolin-2-ona (545 mg, 1,36 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 9:1 de diastereómeros (405 mg, 72 %); MS ESI 416,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup> 416,03.

C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A45, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (30 mg, 0,072 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (31 mg, 0,094 mmoles). Después de acoplamiento de Suzuki, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título (16mg, 45%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54-7,46 (m, 5H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 6H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 491,3, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 491,24.

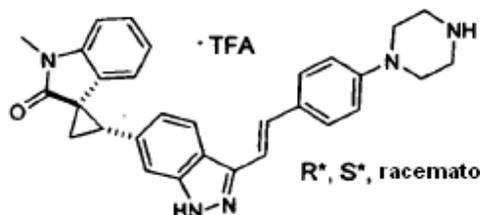
Ejemplo A88. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-1'-metil-2-(3-(4-(piperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A45, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (35 mg, 0,084 mmoles) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (42 mg, 0,109 mmoles). El disolvente se eliminó y la amina protegida con Boc se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) para proporcionar un producto impuro que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 mL) y se añadió TFA (50 μL). La reacción se agitó durante 2 h, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (4,0 mg, 11 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,88-7,85 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,03-6,97 (m,
- 30

2H), 6,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,51-3,48 (m, 4H), 3,42-3,39 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 450,2, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 450,23.

Ejemplo A89. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5

A. 4-(4-etinilfenil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Un vial de microondas se cargó con 4-(4-yodofenil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,773 mmoles), trimetilsililacetileno (0,22 mL, 1,54 mmoles), NEt<sub>3</sub> (3,0 mL), DMF (1,5 mL), CuI (15 mg, 0,080 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (27 mg, 0,039 mmoles). El vial se tapó y se calentó en el microondas a 100°C durante 1 h. Después de eliminar el NEt<sub>3</sub> en vacío, el residuo se extrajo con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) (5 mL), H<sub>2</sub>O (5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el material se disolvió en MeOH (4 mL) y THF (2 mL). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mL de una disolución 1M) y la reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se extrajo con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el producto se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (212 mg, 96 %); MS ESI 287,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 287,18.

15

B. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil) piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42A, excepto sustituyendo 4-(4-etinilfenil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (212 mg, 0,740 mmoles) para proporcionar, después de cromatografía en columna (gel de sílice, Hexanos/EtOAc, 6:1 a 5:1), el compuesto del título como un sólido amarillo claro (137 mg, 45 %); MS ESI 415,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 415,28.

20

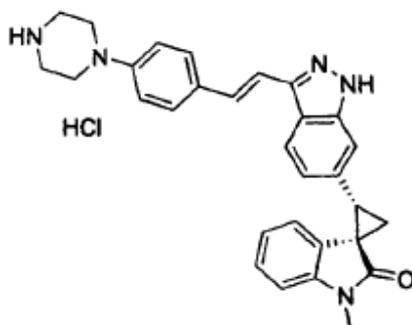
C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A45, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (37 mg, 0,090 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 0,109 mmoles). El disolvente se eliminó y la amina protegida con Boc se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) para proporcionar un producto impuro que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 mL) y se añadió TFA (200 µL). La reacción se agitó durante 2 h, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino (2,0 mg, 4,0 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,30 (d, J = 17 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,40-3,31 (m, 8H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 476,2, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 476,25.

25

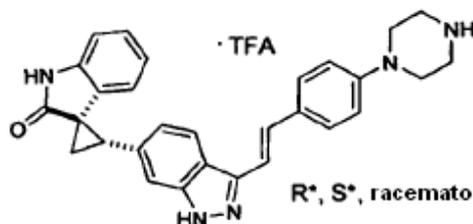
30

Ejemplo A90. hidrocloreto de (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



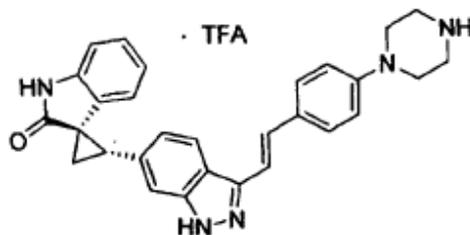
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (218 mg, 0,526 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo (261 mg, 0,631 mmoles). El intermedio protegido con Boc se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3 a 96:4) para proporcionar 218 mg, 72 %. Este material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,0 mL) y TFA (1,0 mL) y se agitó durante 2 h, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC que proporcionó la sal de TFA. Este material se hizo desprovisto de base lavando con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) (10 mL) y extrayendo con EtOAc (2 x 50mL). La sal HCl se preparó según el método de A42B que proporcionó, después de secar, el producto del título (48 mg, 15 %); Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A89. Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -100^\circ$  (c 0,43, MeOH).

Ejemplo A91. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-(piperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



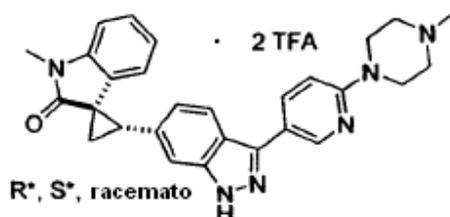
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A45, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (72 mg, 0,180 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,217 mmoles). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 2:1) para proporcionar 38 mg de la amina protegida con Boc que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 mL) y se añadió TFA (0,1 mL). La reacción se agitó durante 3 h, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC para rendir el compuesto del título (6,5 mg, 6,0 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 17 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 4H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,40-3,31 (m, 5H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 462,2, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 462,23.

Ejemplo A92. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(piperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A91, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (40 mg, 0,1 mmoles). El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo (23 mg, 40%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos para el Ejemplo A91.

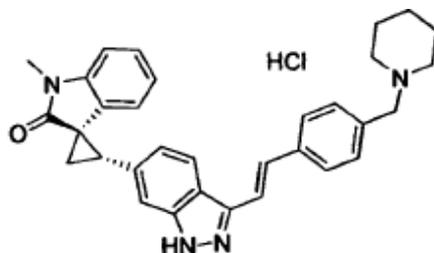
5 Ejemplo A93. bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R\*,2S\*)-1'-metil-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A45, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80 mg, 0,193 mmoles) y 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperacina (76 mg, 0,251 mmoles). El producto se extrajo con EtOAc (50 mL), la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/7N NH<sub>3</sub> en MeOH, 94:5:1) para proporcionar el producto que era 90% puro por LC-MS, por lo que se purificó de nuevo por prep-HPLC para proporcionar un sólido amarillo claro (6,6 mg, 7.3 %); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,64 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,70-3,15 (bs, 8H), 3,40-3,34 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 465,2, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O + H]<sup>+</sup> 465,24.

15

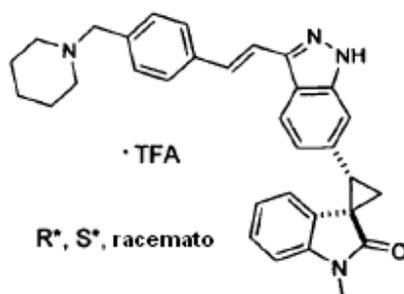
Ejemplo A94. hidrocloreto de (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (594 mg, 1,43 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (563 mg, 1,72 mmoles). La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/7N NH<sub>3</sub> en MeOH, 91:8:1) proporcionó 443 mg, 63% de la base libre como un sólido naranja claro. La sal HCl se preparó según el método para A42B, que proporcionó, después de secar, el producto del título (378 mg, 50%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,54-7,47 (m, 5H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,39 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,99-1,72 (m, 5H), 1,57-1,50 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 489,3, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 489,27. Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -122° (c 0,49, MeOH).

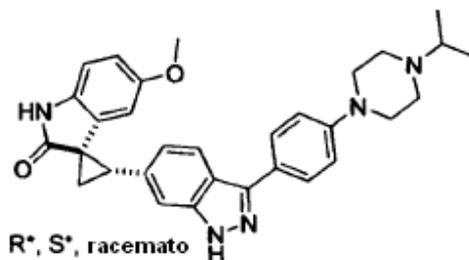
25

Ejemplo A95. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A43, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (44 mg, 0,106 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)piperidina (45 mg, 0,138 mmoles). La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título (6,5 mg, 10 %); Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A94.

Ejemplo A96. (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-isopropilpiperacin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



10

A. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperacin-1-il)fenil)-1H-indazol-6il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

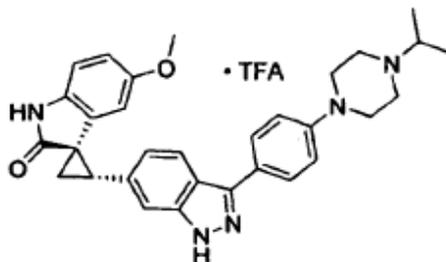
15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A43, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (200 mg, 0,464 mmoles) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo (234 mg, 0,603 mmoles). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 96:4 a 94:6) que proporcionó 183 mg del material protegido con Boc. Este material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,0 mL) y TFA (0,60 mL) y la reacción se agitó durante 3 h, después de lo cual el disolvente se eliminó y el producto se secó en alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (190 mg, 70 %); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 466,3, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 466,22.

20 B. (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-isopropilpiperacin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Una disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperacin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (30 mg, 0,052 mmoles) en 1,2-dicloroetano (0,5 mL), MeOH (0,1 mL) se trató con acetona (80 μL, 1,04 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (17 mg, 0,078 mmoles) y la reacción se calentó hasta 40°C durante 18 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/7N NH<sub>3</sub> en MeOH, 96:3:1) que proporcionó un sólido impuro que se sonicó en Et<sub>2</sub>O. El disolvente se eliminó por decantación y el sólido se secó para proporcionar el producto del título como un polvo blanquecino (12 mg, 46%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,22-1,98 (m, 1H), 1,01 (d, J = 5,6 Hz, 6H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 508,3, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 508,27.

25  
30

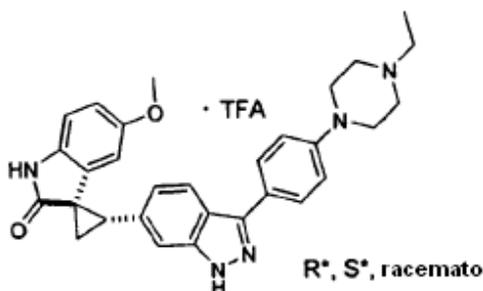
Ejemplo A97. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(4-isopropilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando 1-isopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (200 mg, 0,61 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 44%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos para el Ejemplo A96.

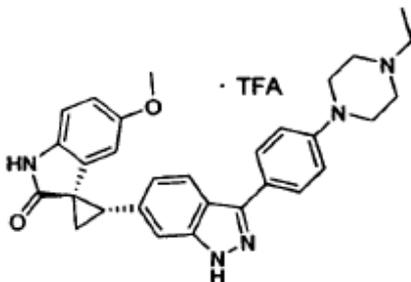
Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -94^\circ$  (c 0,68, MeOH).

10 Ejemplo A98. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-etilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A96B, usando 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (40 mg, 0,069 mmoles) y acetaldehído (6,0  $\mu$ L, 0,140 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,0 mg, 7,0%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,02-4,92 (m, 2H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,38-3,22 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  494,3, calculado para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}]^+$  494,26.

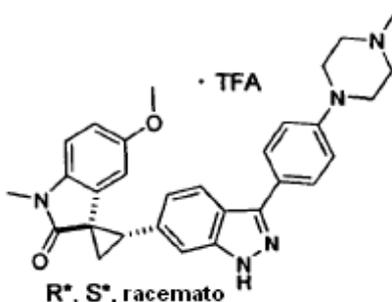
20 Ejemplo A99. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(4-etilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (719 mg, 1,67 mmoles) y 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (633 mg, 2,00 mmoles). La mezcla se purificó por prep-HPLC que proporcionó el

compuesto del título como un polvo beige (180 mg, 19%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A98. Rotación Óptica:  $[\alpha]^{22}_D = -100^\circ$  (c 0,55, MeOH).

Ejemplo A100. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5

*A. 5-metoxi-1-metilindolin-2-ona*

Un matraz de fondo redondo seco se cargó con NaH (60% en peso) (64 mg, 1,61 mmoles) y tolueno (2,0 mL). La suspensión se calentó hasta 100°C y se añadió 5-metoxiindolin-2-ona (250 mg, 1,53 mmoles). Después de 30 min a 100°C, se añadió Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,16 mL, 1,68 mmoles) y la temperatura se mantuvo a 100°C durante 2,5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 3:1 a 2:1) para proporcionar el producto como un sólido beige (144mg, 53%); MS ESI 164,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 164,07.

10

*B. (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

Un vial se cargó con 5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (144 mg, 0,813 mg), 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (221 mg, 0,813 mmoles), MeOH (4,0 mL), y piperidina (7 µL, 0,081 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a 50°C durante 18 h. El precipitado naranja resultante se filtró, se lavó con MeOH y se secó en alto vacío. El sólido naranja se añadió a una suspensión de NaH (60% en peso) (155mg, 3,87 mmoles), yoduro de trimetilsulfoxonio (284 mg, 1,29 mmoles), y DMF (3,0 mL) que se había agitado previamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se calentó hasta 40°C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0°C, se paró con NH<sub>4</sub>Cl (sat.) (2 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, Hexanos/Acetona, 5:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa (205 mg, 57%); MS ESI 446,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 446,04.

15

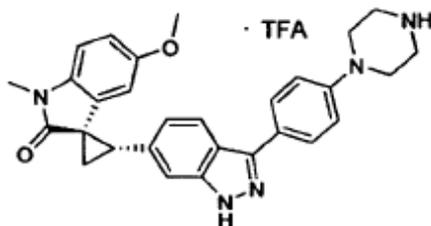
20

*C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

Un vial de microondas se cargó con (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (35 mg, 0,079 mmoles), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (36 mg, 0,119 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 µL de disolución 1M), y 1,0 mL de DME/agua/EtOH (16:2:1). La mezcla se purgó brevemente con Ar (g), se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,0mg, 0,0080 mmoles), el vial de microondas se tapó y la reacción se calentó hasta 125°C en el microondas durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar un sólido amarillo claro (17 mg, 35%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J<sub>1</sub> = 8,8 Hz, J<sub>2</sub> = 2,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 9H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 494,3, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 494,26.

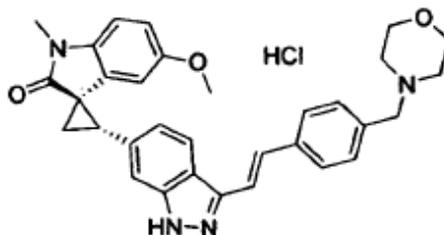
25

30

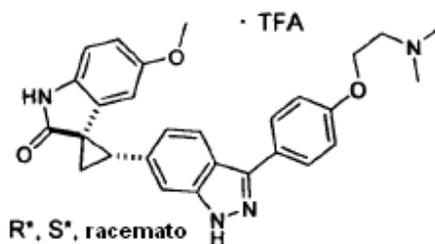
Ejemplo A101. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(4-(piperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 El compuesto del título protegido con boc se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclo propano-1,3'-indolin]-2'-ona (600 mg, 1,35 mmoles) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo (534 mg, 1,37 mmoles). El compuesto protegido con Boc se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 100:0 a 5:95) que proporcionó 400 mg. Este material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) y TFA (3 mL) y la reacción se agitó durante 3 h tiempo  
10 en el cual el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC que rindió el producto del título como un sólido amarillo claro (339 mg, 42%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,53-3,48 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 480,3, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 480,24.

Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -113° (c 0,62, MeOH).

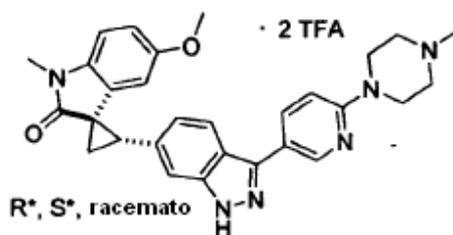
15 Ejemplo A102. hidrocloreto de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

20 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclo propano-1,3'-indolin]-2'-ona (512 mg, 1,15 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzil)morfolina (454 mg, 1,38 mmoles). La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5 a 92:8) proporcionó la base libre como un sólido amarillo. La sal HCl se preparó según el método de A42B, que proporcionó después de secar, el producto del título como un sólido amarillo claro (346 mg, 54%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H),  
25 3,77-3,71 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 11H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 521,3, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 521,26. Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -85° (c 0,59, MeOH).

Ejemplo A103. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

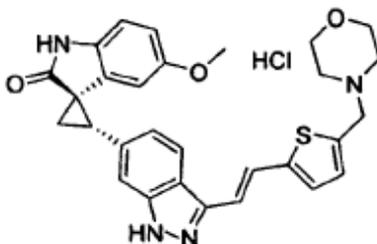
5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (30 mg, 0,070 mmoles) y N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina (24 mg, 0,084 mmoles). El producto se extrajo con EtOAc (20 mL), y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar un sólido amarillo claro (8,2 mg, 20%). Los datos espectrales fueron idénticos al Ejemplo A69.

Ejemplo A104. bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,112 mmoles) y 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperacina (41 mg, 0,134 mmoles). El producto se extrajo con EtOAc (20 mL), y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar un sólido amarillo claro (10 mg, 15%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 2,3 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,70-4,45 (bs, 2H), 3,75-3,50 (bs, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,35-3,10 (bs, 7H), 2,98 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 495,3, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 495,25.

20 Ejemplo A105. hidrocloreuro de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



#### A. 5-etinitiofeno-2-carbaldehído

25 Una disolución de 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (0,60 mL, 5,0 mmoles), trimetilsililacetileno (0,84 mL, 6,0 mmoles), y diisopropilamina (5,0 mL) se purgó brevemente con Ar (g) y se añadió CuI (48 mg, 0,25 mmoles) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (88 mg, 0,125 mmoles) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta rt y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 mL). La disolución se lavó con 0,2M HCl (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 9:1) para proporcionar 237 mg, 23% del alquino protegido en trimetilsililo. Este material se disolvió en MeOH (5,0 mL) y se añadió KOH (1,2 mL de una disolución 2M). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título (88 mg, 57%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,87 (s, 1H), 7,64 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H).

#### B. 4-((5-etinitiofen-2-il)metil)morfolina

35 A una disolución de 5-etinitiofeno-2-carbaldehído (88 mg, 0,646 mmoles), morfolina (56 μL, 0,646 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3,0 mL) se añadió una gota de AcOH. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (205 mg, 0,969 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 5 mL), salmuera (5 mL), y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y

el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 3:1) para proporcionar el producto del título (80 mg, 60%); MS ESI  $[M + H]^+$  208,08, calculado para  $[C_{11}H_{13}NOS + H]^+$  207,8.

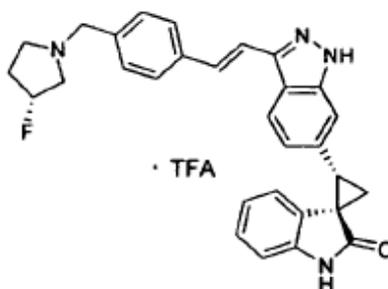
C. (E)-4-((5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiofen-2-il)metil)morfolina

5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42A, excepto sustituyendo 4-((5-etinitiofen-2-il)metil)morfolina (80 mg, 0,386 mmoles) para proporcionar, después de cromatografía en columna (gel de sílice, Hexanos/EtOAc, 2:1 a 1:1), un aceite naranja (76 mg, 59%); MS ESI 336,0  $[M + H]^+$ , calculado para  $[C_{17}H_{26}BNO_3S + H]^+$  336,18.

D. hidroclicloruro de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (76 mg, 0,189 mmoles) y (E)-4-((5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiofen-2-il)metil)morfolina (76 mg, 0,227 mmoles). El producto se extrajo con EtOAc (50 mL), y la capa orgánica se lavó con  $NaHCO_3$  saturado (5 mL), salmuera (5 mL) y se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,  $CH_2Cl_2/MeOH$ , 95:5 a 93:7) para proporcionar  
15 73 mg, 84% de la base libre. Para preparar la sal HCl, la base libre se disolvió en THF (1,0 mL) y se añadió HCl (0,22 mL de disolución 1M en  $Et_2O$ ). Inmediatamente se formó un precipitado que se precipitó más añadiendo  $Et_2O$  y se filtró, se lavó con  $Et_2O$  para proporcionar un polvo amarillo claro después de secar (53 mg, 51%);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (dd,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 2,3$  Hz, 1H), 5,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,80-3,71  
20 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,36-3,20 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 1H); MS ESI  $[M + H]^+$  513,1, calculado para  $[C_{29}H_{28}N_4O_3S + H]^+$  513,20. Rotación Óptica:  $[\alpha]^{22}_D = -96^\circ$  (c 0,54, MeOH).

Ejemplo A106. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25 A. (R)-1-(4-bromobencil)-3-fluoropirrolidina

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A105B, excepto sustituyendo hidroclicloruro de (R)-3-fluoropirrolidina (576 mg, 4,59 mmoles) y 4-bromobenzaldehído (849 mg, 4,59 mmoles) lo que proporcionó 1,09 g, 91% de un aceite claro, incoloro; MS ESI  $[M + H]^+$  258,0, calculado para  $[C_{11}H_{13}BrFN + H]^+$  258,03.

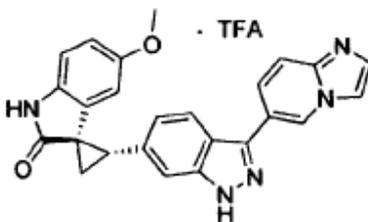
B. (3R)-3-fluoro-1-(4-((E)-2-(4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina

30 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo (R)-1-(4-bromobencil)-3-fluoropirrolidina (1,07 g, 4,15 mmoles) y 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (0,77 mL, 4,57 mmoles) lo que proporcionó 1,40 g, 91% de un sólido naranja claro; MS ESI  $[M + H]^+$  332,3, calculado para  $[C_{19}H_{27}BFNO_2 + H]^+$  332,22.

C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

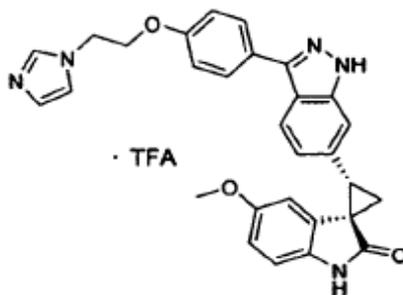
35 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (630 mg, 1,57 mmoles) y (3R)-3-fluoro-1-(4-((E)-2-(4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina (622 mg, 1,88 mmoles). El producto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro después de purificar por prep-HPLC (338 mg, 48%);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 7,80 Hz), 7,55-7,45 (m, 5H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,56 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,46 (d, 1H, J = 52,4 Hz), 4,46 (s, 2H), 3,73-3,31 (m, 5H), 2,65-2,44 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H); MS ESI  $[M + H]^+$   
40 479,3, calculado para  $[C_{30}H_{27}FN_4O + H]^+$  479,22. Rotación Óptica:  $[\alpha]^{22}_D = -125^\circ$  (c 0,44, MeOH).

Ejemplo A107. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



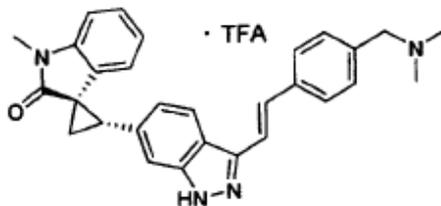
5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (75 mg, 0,187 mmoles) y ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-ilborónico (36 mg, 0,224 mmoles). El producto del título se obtuvo como un sólido blanco después de purificar por prep-HPLC (33 mg, 33%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,42 (s, 1H), 8,65 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz), 8,32 (s, 1H), 8,13-7,99 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,13 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,83 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,61 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 5,61 (s, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  422,2, calculado para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}]^+$  422,16. Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -96^\circ$  (c 0,52, MeOH).

Ejemplo A108. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (75 mg, 0,187 mmoles) y ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-ilborónico (52 mg, 0,224 mmoles). El producto del título se obtuvo como un sólido blanco después de purificar por prep-HPLC (45 mg, 40%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,09 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 7,02 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 6,82 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 6,60 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz), 5,59 (s, 1H), 4,72-4,70 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,36 (t, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 3,26 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  492,3, calculado para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}]^+$  492,20. Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -82^\circ$  (c 0,43, MeOH).

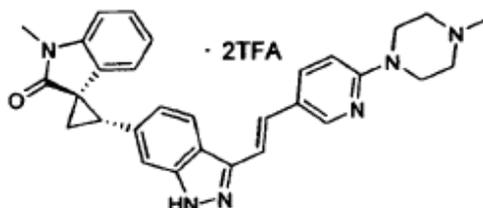
Ejemplo A109. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (134 mg, 0,322 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (111 mg, 0,386 mmoles). La purificación por prep-HPLC resultó en un sólido amarillo claro que se sonicó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se filtró para proporcionar el producto del título (42 mg, 23%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,00 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,76 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 7,54-7,47 (m, 5H), 7,15 (t, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,03 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 6,64 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 6,02 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 4,33 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 2,88 (s, 6H),

2,29-2,26 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 449,2, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 449,23. Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -152° (c 0,42, MeOH).

Ejemplo A110. bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,2S)-1'-metil-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5

A. (E)-1-metil-4-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridin-2-il)piperacina

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-metilpiperacina (55 mg, 0,216 mmoles). Después del procesamiento se obtuvieron 58 mg de un material crudo que se usó para la etapa posterior de acoplamiento de Suzuki; MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 330,2, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 330,24.

10

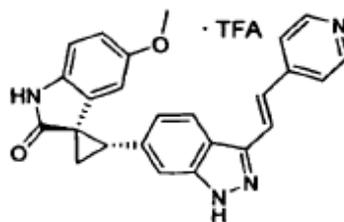
B. bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,2S)-1'-metil-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (61 mg, 0,147 mmoles) y (E)-1-metil-4-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridin-2-il)piperacina (58 mg, 0,176 mmoles). La purificación por prep-HPLC resultó en un sólido amarillo claro que se sonicó con Et<sub>2</sub>O y se filtró para proporcionar el compuesto del título en dos etapas (21mg, 14%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,14 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,63 (t, 1H, J = 6,7 Hz), 6,02 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,60-4,30 (m, 4H), 3,60-3,08 (m, 4H), 3,47-3,33 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 491,3, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O + H]<sup>+</sup> 491,26.

15

20

Ejemplo A111. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A. (E)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51A, excepto sustituyendo hidrocloreto de 4-bromopiridina (500 mg, 2,57 mmoles). Después del procesamiento se obtuvieron 130 mg de un material crudo que se usó para la etapa posterior de acoplamiento de Suzuki; MS ESI [M + H]<sup>+</sup> 231,1, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 231,10.

25

B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

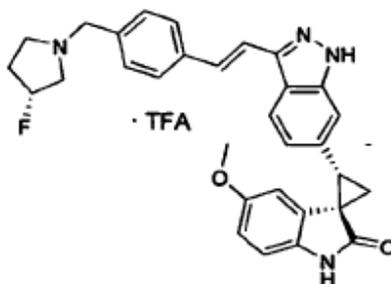
30

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (164 mg, 0,380 mmoles) y (E)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina (130 mg, 0,450 mmoles). Se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 92:8 a 90:10) para proporcionar un sólido que se trituró con Et<sub>2</sub>O y se filtró para proporcionar 59 mg, 30% de la base libre. La sal de TFA se preparó disolviendo la base libre en MeOH (6 mL) y H<sub>2</sub>O (1 mL) y añadiendo TFA (70 μL). La mezcla se agitó durante 10 minutos, el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se secó en alto vacío para

35

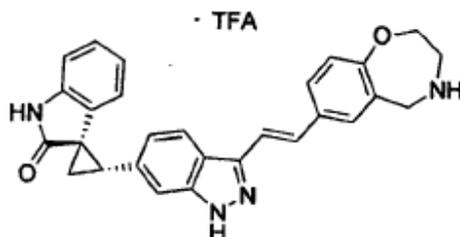
proporcionar el producto del título (47 mg, 24%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,70 (d, 2H,  $J = 5,2$  Hz), 8,25 (d, 2H,  $J = 4,3$  Hz), 8,22-8,11 (m, 2H), 7,69 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz), 7,56 (s, 1H), 7,14 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 6,83 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 6,61 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 5,56 (s, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  409,2, calculado para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$  409,17. Rotación Óptica:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -94^\circ$  (c 0,51, MeOH).

5 Ejemplo A112. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



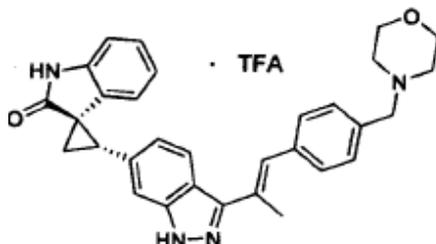
10 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (125 mg, 0,290 mmoles) y (3R)-3-fluoro-1-(4-((E)-2-(4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)vinil)encil)pirrolidina (115 mg, 0,348 mmoles). La purificación por prep-HPLC proporcionó 64 mg, 35% del compuesto del título como un sólido beige;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,01 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 7,75 (d, 2H,  $J = 7,9$  Hz), 7,55-7,48 (m, 5H), 7,04 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 6,82 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 6,60 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 5,58 (s, 1H), 5,46 (d, 1H,  $J = 53,2$  Hz), 4,46 (bs, 2H), 3,80-3,48 (m, 4H), 3,36 (t, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 3,26 (s, 3H), 2,54-2,33 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  509,3, calculado para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$  509,24. Rotación Óptica:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -91^\circ$  (c 0,58, MeOH).

15 Ejemplo A113. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (105 mg, 0,27 mmoles) y (E)-7-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,32 mmoles). El residuo de la reacción se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y se añadió TFA (0,2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h y se concentró a sequedad. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (40 mg, 30%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,97 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,16 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,94 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,57 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,98 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (br. s, 2H), 3,68 (br. s, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H) 2,25-2,16 (m, 2H); MS ESI 449,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$  449,2.

Ejemplo A114. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-1-(4-(morfolinometil)fenil)prop-1-en-2-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



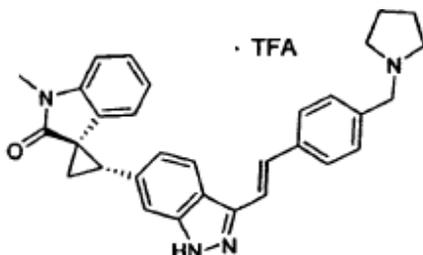
A. *(Z)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)bencil)morfolina*

5 Un matraz de fondo redondo secado en un horno se cargó con 4-(4-etinilbencil)morfolina (500 mg, 2,48 mmoles) y THF (10 mL) y la disolución se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  tiempo en el cual se añadió n-BuLi (1,7 mL de una disolución 1,6M en hexanos). Se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y se añadió Mel (0,46 mL, 7,44 mmoles) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 h y se paró con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) (5 mL). El producto se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 mL) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se eliminó para rendir un aceite claro que era una mezcla 4:1 de 4-(4-(prop-1-inil)bencil)morfolina a 4-(4-etinilbencil)morfolina. Esta mezcla cruda se hidrobóro según el método de A42A para rendir el compuesto del título después de cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/ $\text{EtOAc}$ , 3:1 a 1:1) como un sólido blanco (511 mg, 60%); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  344,2, calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BNO}_3 + \text{H}]^+$  344,24.

15 B. *2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-1-(4-(morfolinometil)fenil)prop-1-en-2-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

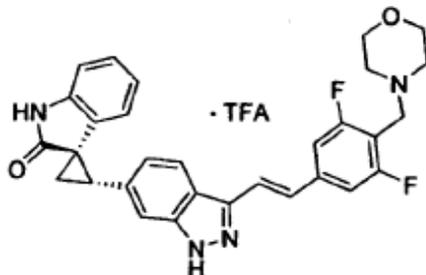
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (497 mg, 1,24 mmoles) y *(Z)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)bencil)morfolina* (511 mg, 1,49 mmoles). La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (176 mg, 23%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,85 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,54 (s, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,53 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 5,96 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 4,37 (s, 2H), 4,09-3,99 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,45-3,30 (m, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 2H); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  491,3, calculado para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$  491,24. Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -129^{\circ}$  (c 0,85, MeOH).

25 Ejemplo A115. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (147 mg, 0,353 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina (133 mg, 0,424 mmoles). La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (46 mg, 22%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,98 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 7,73 (d, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,14 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,01 (d, 2H,  $J = 7,9$  Hz), 6,63 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 6,01 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 4,38 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 2H); MS ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  475,4, calculado para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$  475,25. Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -148^{\circ}$  (c 0,40, MeOH).

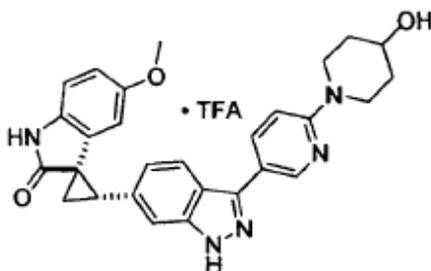
Ejemplo A116. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (125 mg, 0,311 mmoles) y (E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (130,9 mg, 0,358 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (88 mg, 45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,08-3,84 (bm, 4H), 3,49-3,35 (bm, 5H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H); MS ESI 513,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 513,21.

Rotación Óptica [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -121° (c 0,34, MeOH).

Ejemplo A117. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A. acetato de 1-(5-(6-((1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ilo

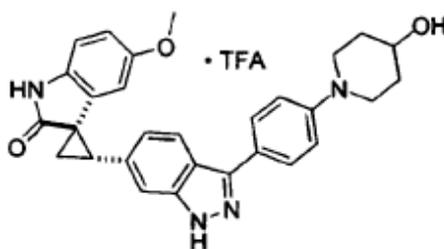
El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para el ejemplo A45 excepto haciendo reaccionar (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (20 mg, 0,046 mmoles) con acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo (18 mg, 0,051 mmoles). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/Hexanos (4:1 a 1:0) y MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente (10:90) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (39 mg, 33%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 3H), 1,78-1,70 (m, 2H); MS ESI 524,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 524,22.

B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Una mezcla de acetato de 1-(5-(6-((1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ilo (40 mg, 0,076 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH acuoso (0,03 mL, 14 M) en MeOH (3 mL) se agitó a rt durante 17 h. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y el producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo y como la sal de TFA (23 mg, 62%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4,

2,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 3H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H); MS ESI 482,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 482,21.

5 Ejemplo A118. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



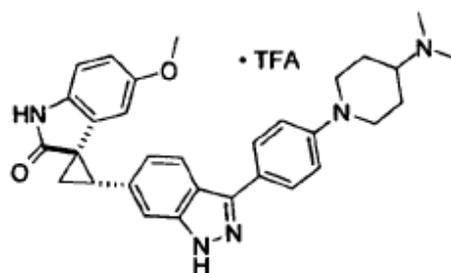
A. acetato de 1-(4-(6-((1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)fenil)piperidin-4-ilo

10 El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para el ejemplo A45 excepto haciendo reaccionar una (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (76 mg, 0,18 mmoles) con acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo (67 mg, 0,19 mmoles). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/Hexanos (2:3 a 1:0) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (38 mg, 41%). MS ESI 523,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 523,23.

B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

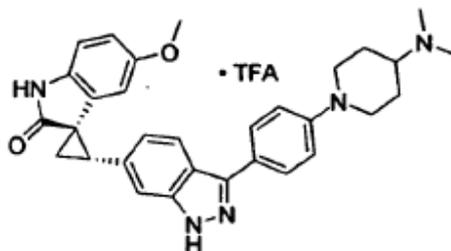
15 El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para el Ejemplo A117, excepto sustituyendo acetato de 1-(4-(6-((1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)fenil)piperidin-4-ilo (38 mg, 0,073 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 d. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y el producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo y como la sal de TFA (23 mg, 62%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 4H), 2,20-1,99 (m, 2H); MS ESI 481,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 481,22.

Ejemplo A119. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



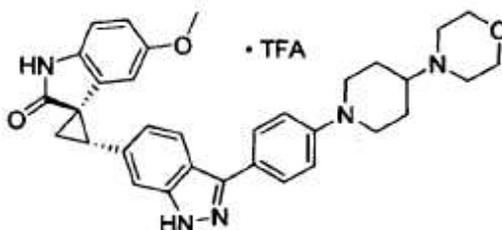
25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A43, excepto haciendo reaccionar (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (44 mg, 0,10 mmoles) con N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-amina (37 mg, 0,11 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6 mg, 12%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 4H), 1,93-1,83 (m, 2H); MS ESI 508,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 508,26.

Ejemplo A120. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A43, excepto haciendo reaccionar (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (76 mg, 0,18 mmoles) con ácido 4-(4-isopropilpiperacina-1-il)fenilborónico (48 mg, 0,19 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (45 mg, 51%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,25-2,16 (m, 4H), 1,96-1,87 (m, 2H); MS ESI 508,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 508,26.

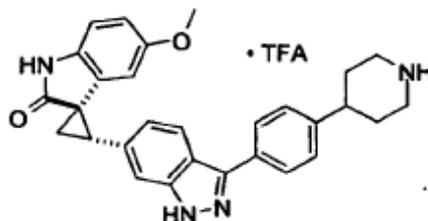
Ejemplo A121. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto haciendo reaccionar (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (118 mg, 0,27 mmoles) con ácido 4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenilborónico (87 mg, 0,30 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (59 mg, 33%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 2H), 3,25-3,13 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,97 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,29-2,15 (m, 4H), 1,95-1,87 (m, 2H); MS ESI 550,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 550,27.

Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -111° (c 0,49, MeOH).

Ejemplo A122. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperidin-4-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



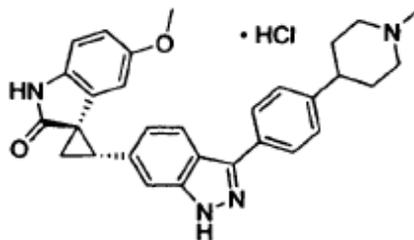
A. 4-(4-(6-((1R,2S)-5'-metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A43, excepto haciendo reaccionar una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro [ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (192 mg, 0,446 mmoles) con 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,49 mmoles). La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por cromatografía flash usando EtOAc/hexanos como eluyente (1:4 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (239 mg, 80%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93-7,90 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,39-4,20 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); MS ESI 565,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 565,27.

B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperidin-4-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

A una disolución de 4-(4-(6-((1R,2S)-5'-metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (102 mg, 0,181 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se añadió TFA (0,4 mL, 5,4 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 2,5 h. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (20 mg, 72%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,19-2,01 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H); MS ESI 465,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 465,22.

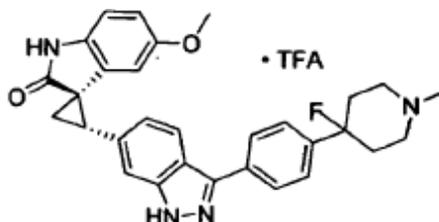
Ejemplo A123. hidrocloreto de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto haciendo reaccionar (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (195 mg, 0,45 mmoles) con 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (150 mg, 0,50 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta rt y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un sólido naranja. El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:3:2 a 80:18:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/ NH<sub>3</sub>) para rendir un sólido amarillo. Se añadió HCl (1M en dietil éter, 0,15 mL, 0,15 mmoles) gota a gota a una disolución de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona en THF (2 mL). Se formó un precipitado marrón y el sólido se filtró y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (43 mg, 17%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95-7,92 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 4H), 2,07-1,98 (m, 2H); MS ESI 479,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 479,24.

Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -127° (c 0,37, MeOH).

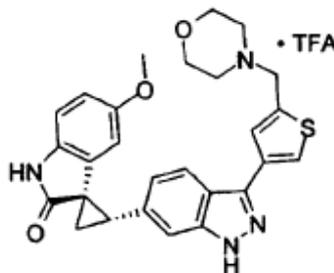
Ejemplo A124. 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*,2*S*)-2-(3-(4-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto haciendo reaccionar (1*R*,2*S*)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (180 mg, 0,45 mmoles) con 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (150 mg, 0,50 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta rt y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un sólido naranja. El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (95:5 a 75:25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) seguido de HPLC preparativa para rendir un sólido blanco. Se añadió agua al sólido y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg, 7%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,63-3,61 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,37 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H); <sup>19</sup>F RMN (400 MHz, MeOD) δ -77,40, -160,82; MS ESI 497,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 497,58.

Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -111° (c 0,37, MeOH).

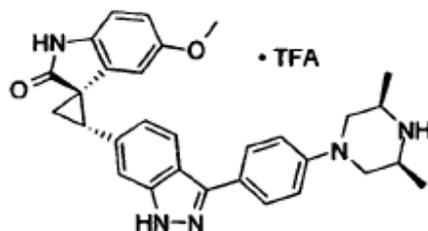
Ejemplo A125. 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*,2*S*)-5'-metoxi-2-(3-(5-(morfolinometil)tiofen-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto haciendo reaccionar (1*R*,2*S*)-2-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (100 mg, 0,23 mmoles) con 4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)morfolina (79 mg, 0,26 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta rt y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 65%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,15-3,40 (m, 8H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H); MS ESI 487,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup> 487,17.

Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -121° (c 0,36, MeOH).

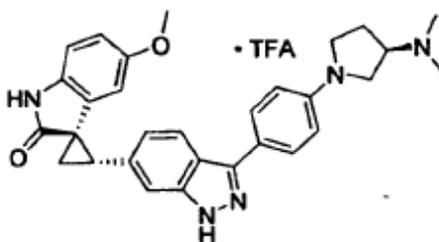
Ejemplo A126. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(cis-3,5-dimetilpiperacín-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto haciendo reaccionar (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (91 mg, 0,21 mmoles) con ácido 4-(cis-3,5-dimetilpiperacín-1-il)fenilborónico (59 mg, 0,25 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta rt y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (53 mg, 43%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,76 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,5 Hz, 6H); MS ESI 494,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 494,60.

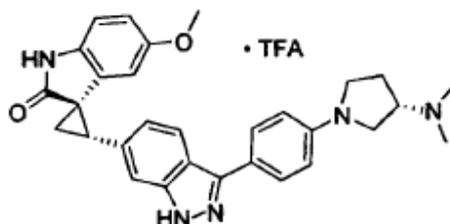
Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -116° (c 0,41, MeOH).

15 Ejemplo A127. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



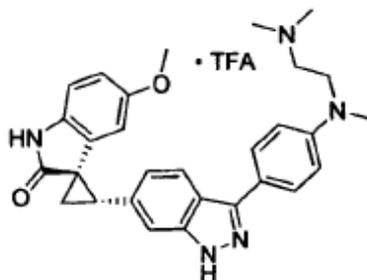
20 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto haciendo reaccionar (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (108 mg, 0,25 mmoles) con (R)-N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-3-amina (95 mg, 0,30 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa dos veces para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (31 mg, 25%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83-6,81 (m, 3H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H); MS ESI 494,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 494,25.

Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -134° (c 0,38, MeOH).

Ejemplo A128. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

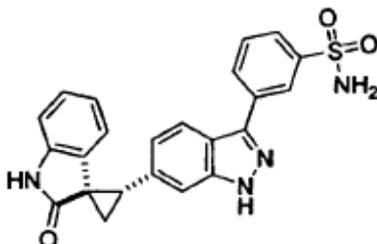
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto haciendo reaccionar (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (155 mg, 0,36 mmoles) con (S)-N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-3-amina (125 mg, 0,40 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98 a 15:85) seguido de HPLC preparativa, y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (53 mg, 25%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84-6,78 (m, 3H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H); MS ESI 494,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 494,25.

Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -122° (c 0,37, MeOH).

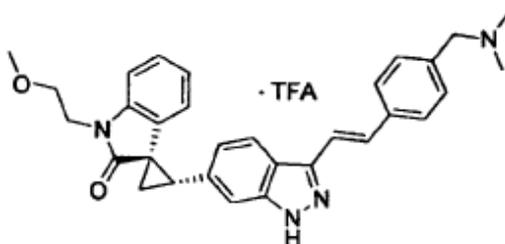
Ejemplo A129. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A42B, excepto haciendo reaccionar (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60 mg, 0,14 mmoles) con N,N,N'-trimetil-N'-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etano-1,2-diamina (51 mg, 0,17 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta rt y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (31 mg, 37%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,03-6,99(m, 3H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42-3,39 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H); MS ESI 482,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 482,25.

Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -108° (c 0,46, MeOH).

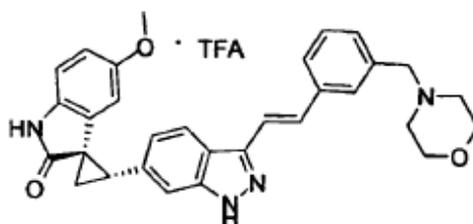
Ejemplo A130. 3-(6-((1R\*,2S\*)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)bencenosulfonamida

A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80,2 mg, 0,2 mmoles) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (68,2 mg, 0,24 mmoles) en DME (4 mL) se añadió 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,24 mL, 0,24 mmoles), seguido de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mg, 0,02 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón y se sometió a microondas 2 h a 120°C. Se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eliminación de los disolventes proporcionó un aceite que se trituró con EtOAc/hex después MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hex para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg, 8%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H); MS ESI 431,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup> 431,1.

Ejemplo A131. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (490 mg, 1,07 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)metanamina (321,7 mg, 1,12 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (297 mg, 46%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50-7,42 (m, 5H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,35-3,31 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 2,21-2,20 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H); MS ESI 493,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 493,26.

[α]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -169° (c 0,36, MeOH).

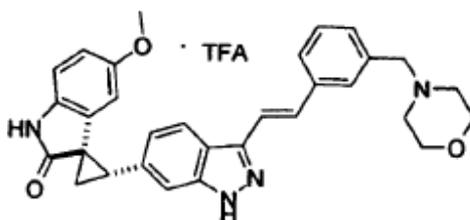
Ejemplo A132. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título (163 mg, 67%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (184 mg, 0,56 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B

(PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 8 mL/4 mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 5H; s, 3H a 3,20 ppm y m, 2H superpuesto), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 507,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 507,2

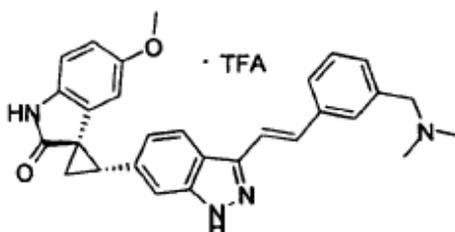
Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -89° (c 0,34, MeOH).

Ejemplo A133. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



10 A una mezcla de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (66 mg, 0,2 mmoles), 4-(3-bromobencil)morfolina (56 mg, 0,22 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL, 0,4 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón y se sometió a microondas 30 min a 150°C. La mezcla cruda se pasó a través de un microfiltro y se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 40%) como una espuma amarilla clara. La RMN indicó 13% de isómero ramificado. Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A132.

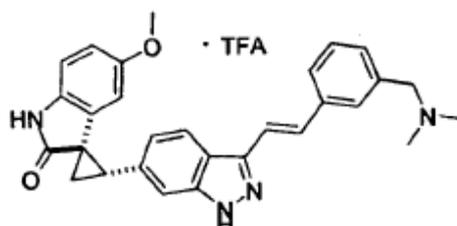
Ejemplo A134. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título (89 mg, 38%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (161 mg, 0,56 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 8 mL/4 mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,70 ppm), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,73 ppm), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,33 (t, J = 8,8 Hz, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,22-2,12 (m, 2H); MS ESI 465,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 465,2.

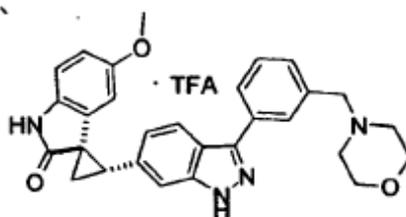
Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -82° (c 0,38, MeOH).

Ejemplo A135. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



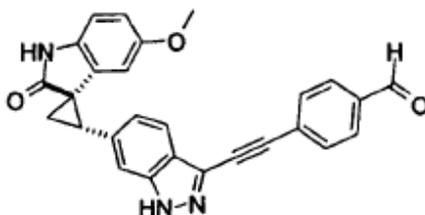
5 A una mezcla de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (100 mg, 0,2 mmoles), 1-(3-bromofenil)-N,N-dimetilmetanamina (43 mg, 0,2 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL, 0,4 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, se sometió a microondas 30 min a 125°C. Se pasó a través de un microfiltro y se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. La RMN indicó 7% de isómero ramificado (43 mg, 37%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A134.

10 Ejemplo A136. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título (61 mg, 51%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (91 mg, 0,3 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,35 (t, J = 8,3 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,30-3,20 (m, 5H; s, 3H a 3,26 ppm y m, 2H superpuesto), 2,23 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 9,2 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 481,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 481,2.

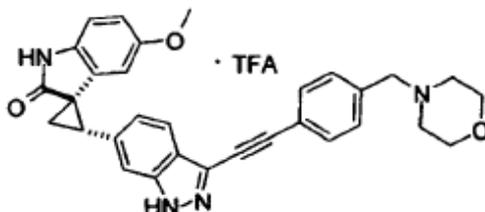
20 Ejemplo A137. 4-((6-((1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)etnil)benzaldehído



25 A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (862 mg, 2 mmoles), 4-etnilbenzaldehído (286 mg, 2,2 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 mg, 0,04 mmoles, 2 mmol%) y CuI (15,3 mg, 0,08 mmoles, 4 mmol%) en un matraz de 50 mL se añadió DMF (6 mL) y Et<sub>3</sub>N (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 100°C (temp. del aceite) durante 90 min. Después de eliminar el Et<sub>3</sub>N, se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL) y los precipitados se recogieron por filtración con succión. Se recogieron cristales formados en el licor madre y se secaron para proporcionar el compuesto del título (106 mg) como un sólido amarillo. El residuo remanente se combinó y se purificó por cromatografía flash (gradiente: EtOAc.hex 0 a 50% a 100%), seguido de trituración con H<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título (440 mg) como un sólido amarillo. Total 546 mg (rendimiento 63%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,63 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,10 (d, J =

8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 434,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 434,1.

Ejemplo A138. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-((4-(morfolinometil)fenil)etil)etil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

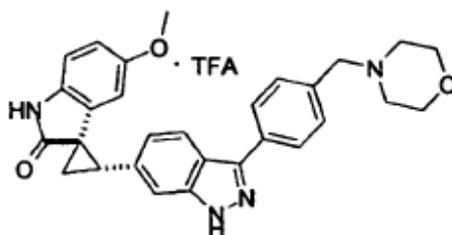


5

A una disolución del Ejemplo A137 (43,3 mg, 0,1 mmoles) en THF (5 mL) se añadió morfolina (0,05 mL, 0,5 mmoles), seguido de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (33,5 mg, 0,15 mmoles) y 2 gotas de HOAc. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La LC-MS mostró que no había finalizado. Se añadieron morfolina (0,05 mL) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (22,3 mg, 0,1 mmoles) adicionales y la mezcla resultante se agitó O/N a rt. El procesamiento acuoso, seguido de purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 37%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 8H), 2,25 (dd, J = 7,8 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 8,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 505,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 505,2.

10

Ejemplo A139. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

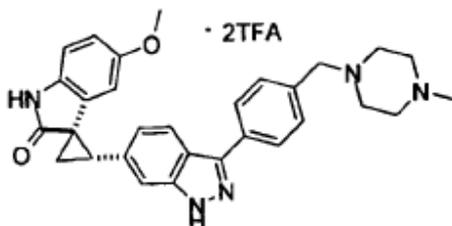


El compuesto del título (46 mg, 39%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)morfolina (60,6 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,6 Hz, 2,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,06 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,30-3,19 (m, 5H; s, 3H a 3,24 ppm y m, 2H superpuesto), 2,23 (dd, J = 7,8 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 9,2 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 481,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 481,2.

20

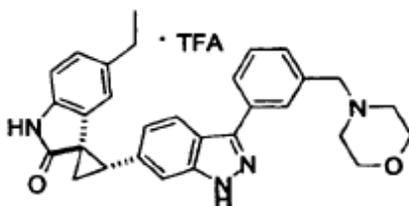
25

Ejemplo A140. bis-2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



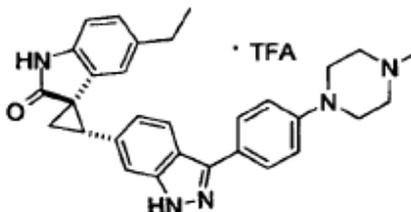
El compuesto del título (35 mg, 24%, di-sal de TFA) se obtuvo como un semi-sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)piperacina (63,2 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,54-3,44 (m, 4H), 3,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,33-3,26 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 8,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 494,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 494,2.

Ejemplo A141. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-etil-2-(3-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



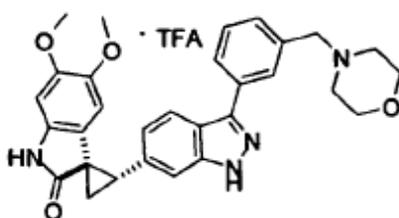
El compuesto del título (42 mg, 35%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-5'-etil-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (85,8 mg, 0,2 mmoles) y 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil) morfolina (66,7 mg, 0,22 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,36-3,20 (m, 3H), 2,23-2,07 (m, 4H), 0,63 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS ESI 479,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 479,2.

Ejemplo A142. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-etil-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



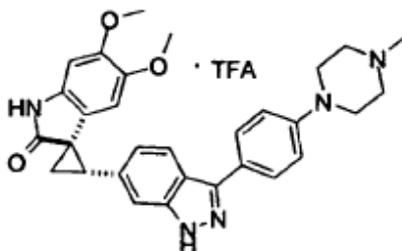
El compuesto del título (52 mg, 44%, sal de TFA) se obtuvo como un semi-sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-5'-etil-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (85,8 mg, 0,2 mmoles) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)fenil)piperacina (72,5 mg, 0,24 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,93 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,12 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,21-2,07 (m, 4H), 0,62 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS ESI 478,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 478,3.

Ejemplo A143. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5',6'-dimetoxi-2-(3-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



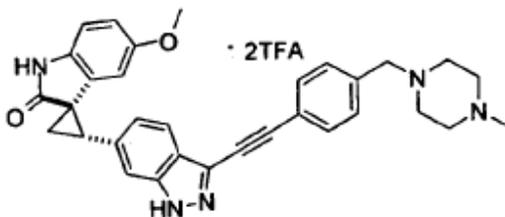
El compuesto del título (50 mg, 58%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5',6'-dimetoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (92,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (60,6 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,90-3,70 (m, 5H), 3,45 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,32-3,20 (m, 2H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,10 (s, 3H), 2,22 (dd, J = 7,6 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 511,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 511,2.

Ejemplo A144. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5',6'-dimetoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

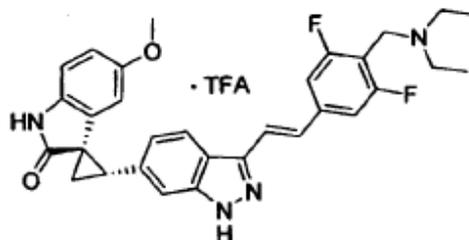


El compuesto del título (36 mg, 29%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5',6'-dimetoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (92,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (60,4 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h, y 1,25 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> adicionales, 140°C, 30 min). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,88-7,82 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,94 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,32-3,23 (m, 3H), 3,13 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,21 (dd, J = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 9,2 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 510,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 510,2.

Ejemplo A145. bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-((4-(4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)etnil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

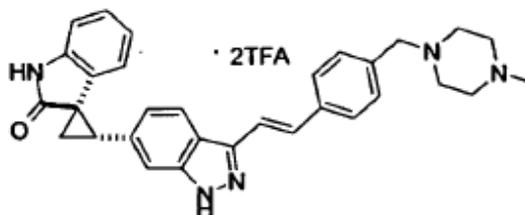


A una mezcla de 4-((6-((1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-il)-1H-indazol-3-il)etnil)benzaldehído (86,6 mg, 0,2 mmoles) y N-metilpiperacina (0,045 mL, 0,4 mmoles) en THF (5 mL) se añadieron 2 gotas de AcOH, seguido de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (64 mg, 0,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. El procesamiento acuoso seguido de purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título (25 mg, 17%, di-sal de TFA) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 8,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 518,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 518,2.

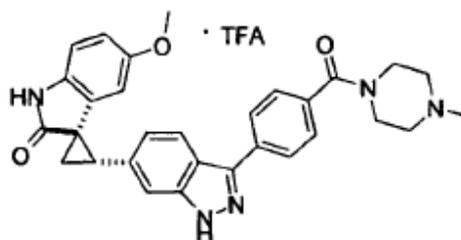
Ejemplo A146. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (125 mg, 0,289 mmoles) y (E)-N-(2,6-Difluoro-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)N-etiletanamina (122,2 mg, 0,347 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (59 mg, 31,6%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,03 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,37-3,28 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,26 (t, J = 11,2 Hz, 6H); MS ESI 529,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 529,2.

Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -80° (c 0,65, Metanol).

Ejemplo A147. bis-2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((4-metilpiperacina-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

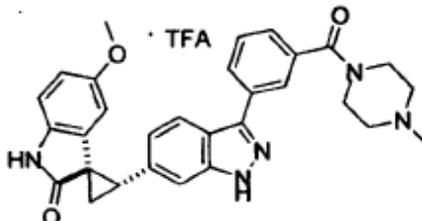
A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-(4-bromobencil)-4-metilpiperacina (53,8 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 100°C. La LC-MS mostró conversión baja. Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se purgó con argón y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 16%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,46 (m, 5H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,04 ppm), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,05 ppm), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,60-3,30 (m, 9H), 2,95 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 9,0 Hz, J = 4,6 Hz, 1H); MS ESI 490,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 490,3.

Ejemplo A148. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-carbonil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título (67 mg, 54%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (4-metilpiperacina-1-il)(4-(4,4,5,5-

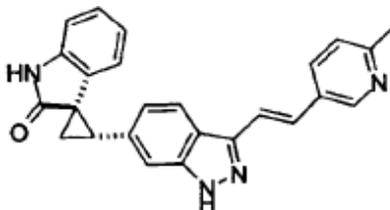
5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (66 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 130°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,70-3,10 (m, 12H), 2,96 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H); MS ESI 508,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 508,2.

Ejemplo A149. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(3-(4-metilpiperacina-1-carbonil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



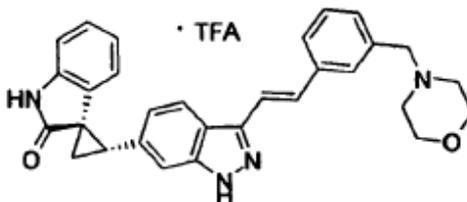
10 El compuesto del título (72 mg, 58%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (4-metilpiperacina-1-il)(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (66 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 130°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 8,01 ppm), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, parcialmente superpuesto con el pico a 8,02 ppm, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,47 ppm), 7,47 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,48 ppm), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 3,70-3,10 (m, 12H), 2,94 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H); MS ESI 508,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 508,2.

Ejemplo A150. (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60,2 mg, 0,2 mmoles) y 3-bromo-2-metilpiridina (34,4 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (25 mg, 25%). La RMN indicó 6% del isómero ramificado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 2,78 (s, 3H), 2,23 (dd, J = 7,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 8,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 393,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 393,2.

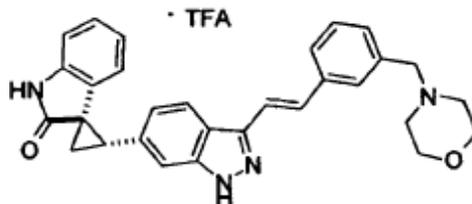
30 Ejemplo A151. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (158 mg, 67%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-espirociclopropano-1,3'-indolin-2'-ona (160 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil) morfolina (184 mg, 0,56 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 8 mL/4 mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 6,98 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,03 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,45-3,14 (m, 5H), 2,17-2,08 (m, 2H); MS ESI 477,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 477,2

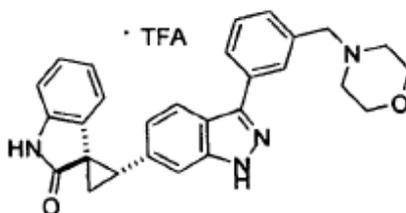
Rotación Óptica [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -144° (c 0,34, MeOH).

Ejemplo A152. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espirociclopropano-1,3'-indolin-2'-ona



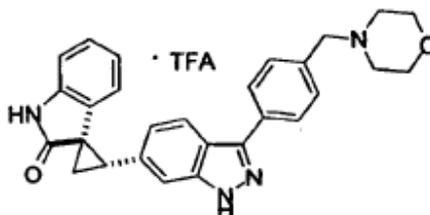
A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espirociclopropano-1,3'-indolin-2'-ona (60,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-(3-bromobencil)morfolina (51,2 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 19%). La RMN indicó 3% de isómero ramificado. Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A151.

Ejemplo A153. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-6-il)espirociclopropano-1,3'-indolin-2'-ona



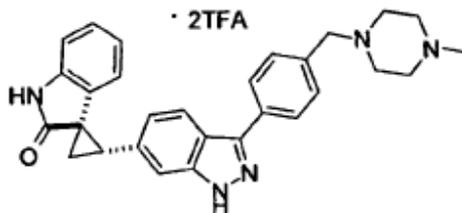
El compuesto del título (40 mg, 44%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespirociclopropano-1,3'-indolin-2'-ona (80,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)morfolina (60,6 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,00 ppm), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,04 ppm), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,50-3,20 (m, 5H), 2,24-2,14 (m, 4H); MS ESI 415,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 415,2.

Ejemplo A154. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-indazol-6-il)espirociclopropano-1,3'-indolin-2'-ona



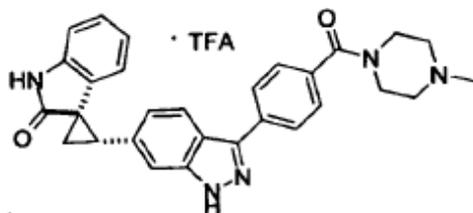
El compuesto del título (59 mg, 44%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (60,6 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 130°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,05 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,50-3,15 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H); MS ESI 415,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 415,2.

Ejemplo A155. bis-2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



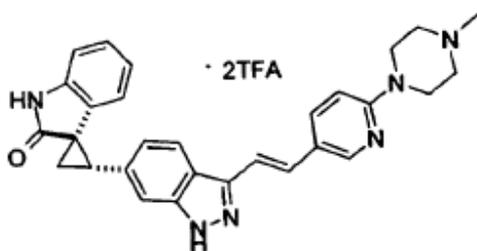
El compuesto del título (57 mg, 41%, di-sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperacina (63,2 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 130°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,63-3,40 (m, 8H), 3,32-3,28 (m, 1H, parcialmente enterrado bajo el residuo MeOH), 2,96 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H); MS ESI 464,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 464,2.

Ejemplo A156. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-carbonil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



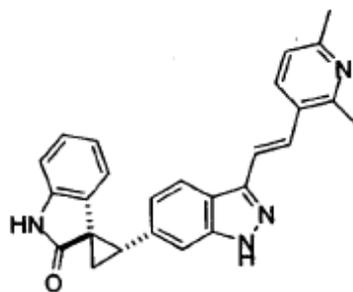
El compuesto del título (60 mg, 51%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80,2 mg, 0,2 mmoles) y (4-metilpiperacina-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (66 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 130°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,70-3,10 (m, 9H), 2,96 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 478,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 478,3.

Ejemplo A157. bis-2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



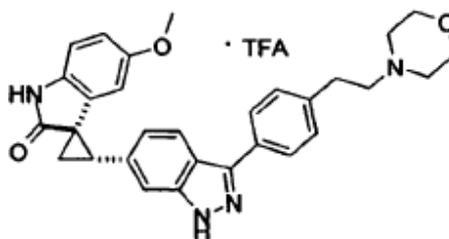
A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60 mg, 0,2 mmoles) y 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-metilpiperacina (51 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (28 mg, 20%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 16,4 Hz, 2H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,41 ppm), 7,41 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,43 ppm), 7,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,8 Hz, parcialmente superpuesto con el pico a 7,01 ppm, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, parcialmente superpuesto con el pico a 7,04 ppm, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,70-3,30 (m, 9H), 2,99 (s, 3H), 2,22 (dd, J = 7,8 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 9,2 Hz, 4,4 Hz, 1H); MS ESI 477,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O + H]<sup>+</sup> 477,2.

Ejemplo A158. (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



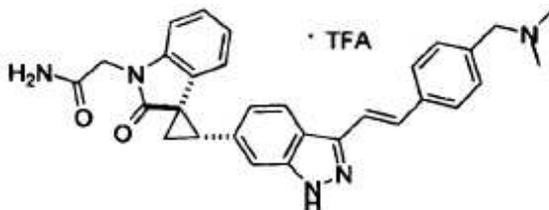
A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60 mg, 0,2 mmoles) y 3-bromo-2,6-dimetilpiridina (37 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (23 mg, 22%). La RMN indicó 3% del isómero ramificado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD). δ 8,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,68 ppm), 7,68 (d, J = 16,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,72 ppm), 7,59 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H, superpuesto con el pico a 7,05 ppm), 7,05 (t, J = 8,6 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,06 ppm), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz, 1H); MS ESI 407,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 407,2.

Ejemplo A159. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



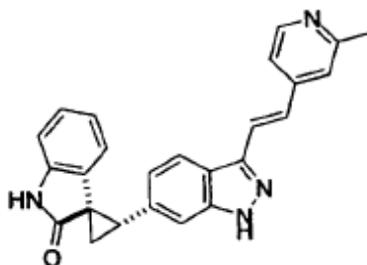
El compuesto del título (27 mg, 22%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina (63,4 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 130°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95-7,88 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,28-3,18 (m, 5H; s, 3H, OMe y m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,24 (dd, J = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 9,0 Hz, 4,6 Hz, 1H); MS ESI 495,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 495,2.

Ejemplo A160. 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetamida



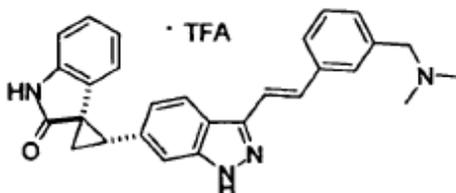
El compuesto del título (79 mg, 33%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 2-((1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetamida (183 mg, 0,4 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (161 mg, 0,56 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 8 mL/4 mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50-7,43 (m, 5H), 7,07 (t, J = 8,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,04 ppm), 7,04 (d, J = 9,2 Hz, parcialmente superpuesto con el pico a 7,07 ppm), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,27-2,18 (m, 2H); MS ESI 492,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 492,2.

Ejemplo A161. (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(2-metilpiridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60,2 mg, 0,2 mmoles) y 4-bromo-2-metilpiridina (34,4 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (23 mg, 23%). La RMN indicó 7% del isómero ramificado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,13-8,03 (m, 4H), 7,59 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,25 (dd, J = 7,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 9,2 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 393,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 393,2.

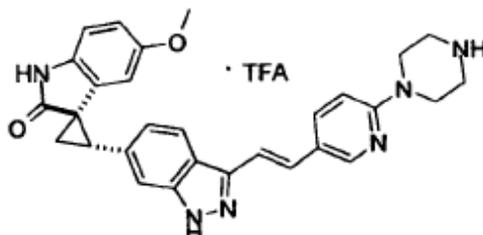
Ejemplo A162. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-(3-bromofenil)-N,N-dimetilmetanamina (42,8 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título (24 mg, 22%, sal de TFA) como un sólido blanco. La RMN indicó 5% del isómero ramificado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto

con el residuo MeOH), 2,90 (s, 6H), 2,23 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 9,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 435,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 435,2.

Ejemplo A163. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(piperacina-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

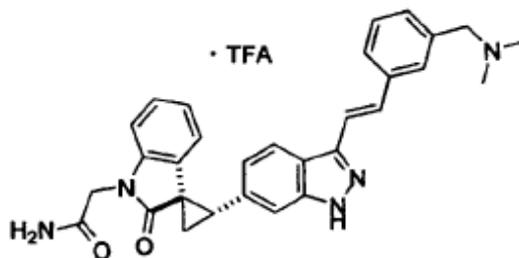


5

A una mezcla de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (100 mg, 0,2 mmoles) y 1-(5-bromopiridin-2-il)piperacina (48 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (15,7 mg, 13%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,32-8,27 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,43 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 7,8 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz, 1H); MS ESI 493,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 493,2.

Ejemplo A164. 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetamida

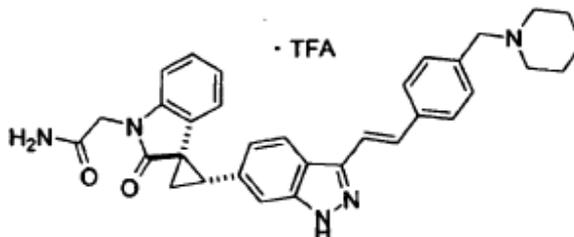
15



El compuesto del título (6,9 mg, 23%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-((1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetamida (22,9 mg, 0,05 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (21,6 mg, 0,075 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 4 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,79 ppm), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,80 ppm), 7,57-7,52 (m, 4H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,44 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,33-2,24 (m, 2H); MS ESI 492,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 492,2.

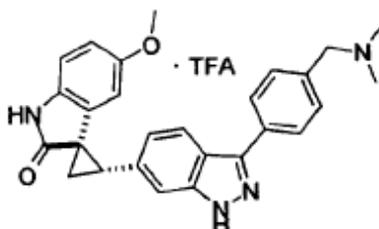
20

Ejemplo A165. 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((1R\*,2S\*)-(E)-2'-oxo-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetamida



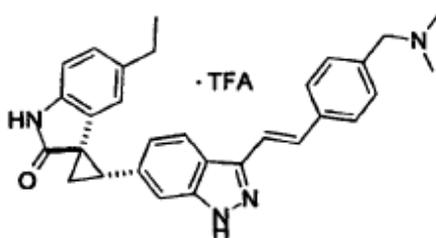
El compuesto del título (12 mg, 37%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-((1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetamida (22,9 mg, 0,05 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)piperidina (24,6 mg, 0,075 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 4 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,50 (m, 5H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,52-3,40 (m, 3H), 2,98 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,00-1,68 (m, 5H), 1,60-1,46 (m, 1H); MS ESI 532,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 532,3.

Ejemplo A166. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



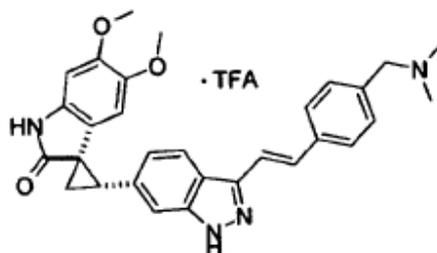
A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172,4 mg, 0,4 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (93 mg, 0,4 mmoles) en PhCH<sub>3</sub>/EtOH (3 mL/1,5 mL) se añadió 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 mL, 0,8 mmoles), seguido de Ph(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,6 mg, 0,01 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón y se sometió a microondas 2 h a 120°C. Después del procesamiento acuoso (extracción con EtOAc) y eliminación de los disolventes, el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el aldehído producto crudo de Suzuki (105 mg) como un sólido amarillo claro. Se mezcló con Me<sub>2</sub>NH (2 M en THF, 0,5 mL, 1 mmol) en DCE (8 mL). Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (106 mg, 0,5 mmoles), seguido de HOAc (3 gotas). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a rt. Después del procesamiento básico, se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (41,5 mg, 19% en 2 etapas, sal de TFA). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,25 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,23 (dd, J = 7,8 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 439,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 439,2.

Ejemplo A167. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-etilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



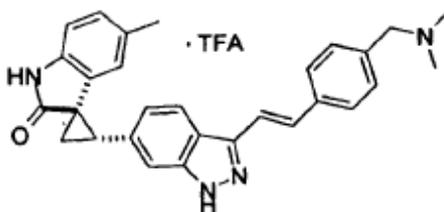
El compuesto del título (19,5 mg, 34%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-etilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (42,9 mg, 0,1 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)metanamina (29 mg, 0,1 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,50 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 2,88 (s, 6H), 2,25-2,10 (m, 4H), 0,65 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS ESI 463,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 463,2.

Ejemplo A168. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5',6'-dimetoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



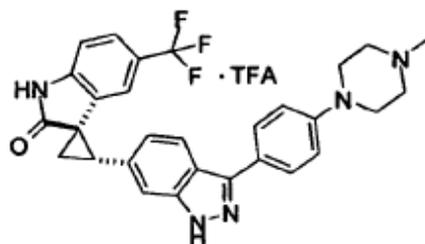
5 El compuesto del título (7,5 mg, 12%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5',6'-dimetoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (46,1 mg, 0,1 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (29 mg, 0,1 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,11 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,24 (dd, J = 7,6 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 9,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H); MS ESI 495,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 495,2.

Ejemplo A169. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título (27 mg, 48%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (41,5 mg, 0,1 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (43 mg, 0,15 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 2H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,52 ppm), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,53 ppm), 7,46 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 2,88 (s, 6H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,88 (s, 3H); MS ESI 449,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 449,2.

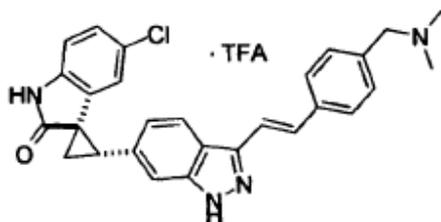
25 Ejemplo A170. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-(trifluorometil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (28 mg, 50%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-(trifluorometil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (47 mg, 0,1 mmoles) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (30 mg, 0,1 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo

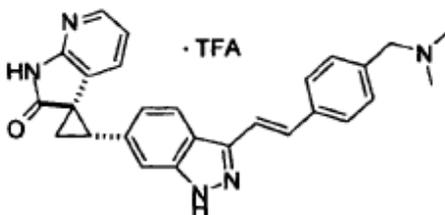
A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h y 130°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 11,6 Hz, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,13 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,39 (dd, J = 7,8 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz, 1H); MS ESI 518,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 518,2.

Ejemplo A171. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-5'-cloro-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



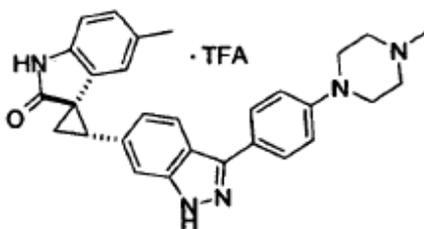
El compuesto del título (29 mg, 50%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-5'-cloro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (43,6 mg, 0,1 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (43 mg, 0,15 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 5H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,29 (dd, J = 8,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 469,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 469,2.

Ejemplo A172. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona



El compuesto del título (17 mg, 31%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (40,2 mg, 0,15 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (43 mg, 0,1 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56-7,50 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 7,2 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,42 (dd, J = 8,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz, 1H); MS ESI 436,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 436,1.

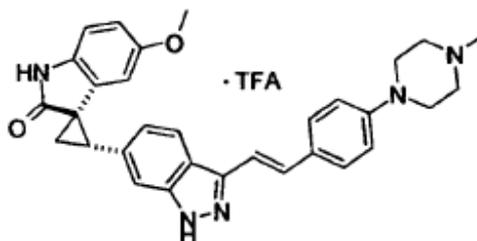
Ejemplo A173. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metil-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (57 mg, 50%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (145,5 mg, 0,3 mmoles) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (60,4 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del

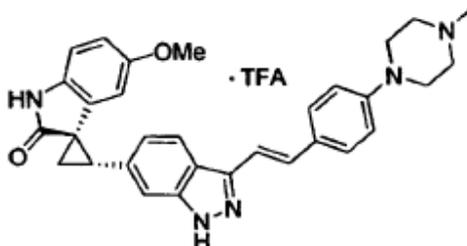
Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 2 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h y 130°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,91 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,32-3,20 (m, 3H), 3,12 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,84 (s, 3H); MS ESI 464,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O + H]<sup>+</sup> 464,2.

5 Ejemplo A174. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



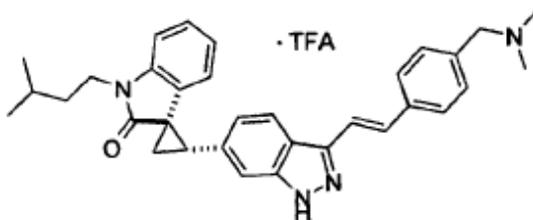
10 A una mezcla de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (97 mg, 0,2 mmoles) y 1-(4-bromofenil)-4-metilpiperacina (51 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, se sometió a microondas 2 h a 125°C. La purificación por prep-HPLC seguido de trituración de MeOH proporcionó el compuesto del título (4 mg, 3%, sal de TFA) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,44 ppm), 7,44 (d, J = 16,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,46 ppm), 7,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,01-3,00 (m, 12H), 2,99 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H); MS ESI 506,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 506,2.

Ejemplo A175. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo A51B usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (36,0 mg, 0,083 mmoles) y (E)-1-metil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina (31,9 mg, 0,097 mmoles). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (3 mL) y se vertió en un cartucho de 20 cc PoraPak Rxn Cx. Después de lavar con MeOH (20 mL), el compuesto del título se eluyó usando 2M NH<sub>3</sub>:MeOH (20 mL). Después de la eliminación de los disolventes en vacío, el compuesto del título se purificó por HPLC preparativa para rendir el compuesto del título como la sal de TFA (sólido amarillo, 23,3 mg, 45%). La <sup>1</sup>H RMN fue idéntica al Ejemplo A174; MS ESI 506,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 506,3.

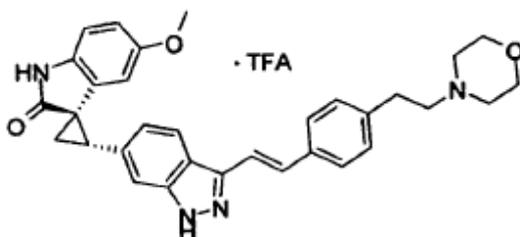
Ejemplo A176. (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-isopentilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (7,5 mg, 15%) se obtuvo como un sólido blanco (prep-HPLC después se basificó y se trituró de MeOH) a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-isopentilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (47 mg, 0,1 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (43 mg, 0,15 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 1 mL/1 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h).

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,36 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,03 (dd, J = 6,0 Hz, 2,0 Hz, 6H); MS ESI 505,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 505,3.

10 Ejemplo A177. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A una mezcla de 4-(4-bromofenil)morfolina (731 mg, 2,71 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 mL, 2,95 mmoles, 1,1 eq.) en un vial de microondas de 20 mL se añadió Et<sub>3</sub>N (0,76 mL, 5,4 mmoles, 2 eq.), seguido de Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (14 mg, 0,027 mmoles, 1 mol%). La mezcla resultante se purgó con argón, se tapó y se calentó a 80°C (temp. del aceite) durante 2 h. Después de enfriar hasta rt, la reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de evaporar los disolventes, el residuo se purificó por sistema de columna Biotage (EtOAc/hex gradiente: 0-100%) para proporcionar (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)morfolina como un sólido blanco (714 mg, 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,53 (br, pseudo s, 4H), 1,32 (s, 12H).

15

20

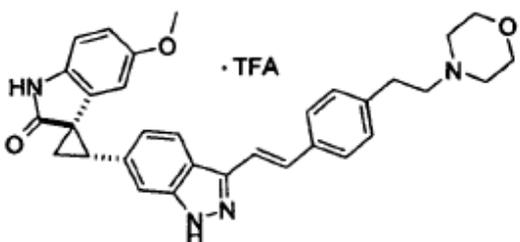
A una mezcla de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)morfolina (138 mg, 0,4 mmoles) en PhCH<sub>3</sub>/EtOH (8 mL/4 mL) en un vial de microondas de 20 mL se añadió 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 mL, 0,8 mmoles), seguido de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0,02 mmoles, 5 mol%). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminar los disolventes, el residuo se redisolvió en DMF (4 mL) y se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (115 mg, 45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,06 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,27-3,12 (m, 5H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 521,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 521,2.

25

30

Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -90° (c 0,67, MeOH).

Ejemplo A178. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

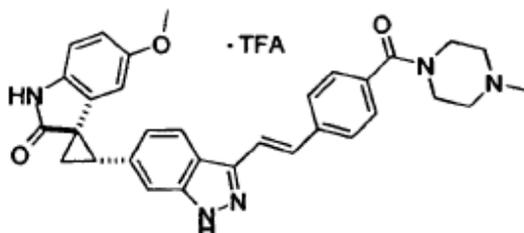


A una mezcla de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (100 mg, 0,2 mmoles) y 4-(4-bromofenil)morfolina (54 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se

35

sometió a microondas 2 h a 125°C. La mezcla se purificó por prep-HPLC y proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco 36 mg, 28%, sal de TFA. Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A177.

Ejemplo A179. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperacina-1-carbonil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



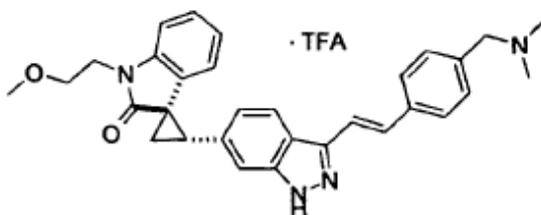
5

A una mezcla de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona cruda (100 mg, 0,2 mmoles) y (4-bromofenil)(4-metilpiperacina-1-il)metanona (56,6 mg, 0,2 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,07 mL), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,01 mmoles) y P(o-tol)<sub>3</sub> (6,7 mg, 0,022 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón, y se sometió a microondas 2 h a 125°C. La LC-MS mostró que no había finalizado y se sometió a microondas 90 min más a 130°C. La purificación por prep-HPLC proporcionó el compuesto del título (32 mg, 25%) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,65-3,10 (m, 12H), 2,96 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H); MS ESI 534,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 534,3.

10

Ejemplo A180. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

15

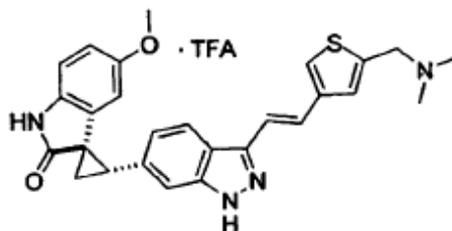


20

El compuesto del título (30 mg, 25%, sal de TFA) se obtuvo como un aceite incoloro pegajoso a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (92 mg, 0,2 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)metanamina (86 mg, 0,3 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 120°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 5H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 2,28-2,18 (m, 2H); MS ESI 493,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 493,3.

25

Ejemplo A181. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(5-((dimetilamino)metil)tiofen-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

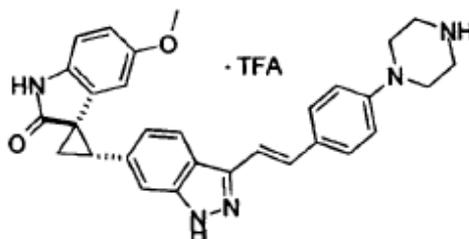


30

El compuesto del título (147 mg, 35%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiofen-2-il)metanamina (176 mg, 0,6 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 8 mL/4 mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ

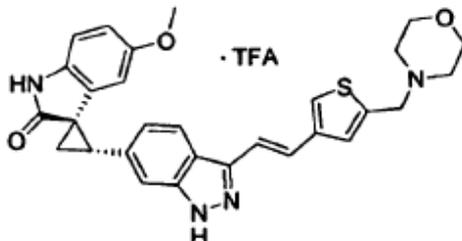
7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,90 (s, 6H), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 471,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> 471,2.

- 5 Ejemplo A182. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 10 El compuesto del título (42 mg, 35%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina (62,8 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H); MS ESI 492,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 492,2.

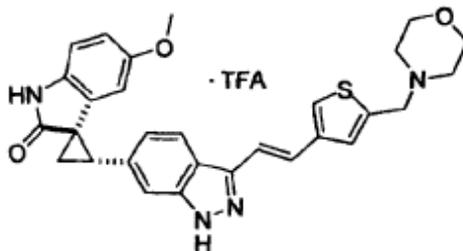
- 15 Ejemplo A183. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(5-(morfolinometil)tiofen-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 20 El compuesto del título (413 mg, 66%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (514 mg, 1,2 mmoles) y (E)-4-((4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiofen-2-il)metil)morfolina (442 mg, 1,32 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 4,5 mL/9 mL, 1,67 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,05-3,65 (m, 4H), 3,50-3,05 (m, 8H), 2,12-2,03 (m, 2H); MS ESI 513,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup> 513,2.

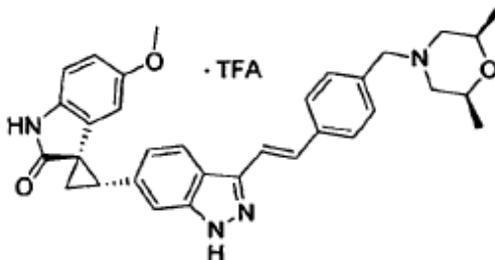
- 25 Rotación Óptica [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -92° (c 0,35, MeOH).

Ejemplo A184. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(5-(morfolinometil)tiofen-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título (129 mg, 52%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de tres lotes idénticos de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-((4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiofen-2-il)metil)morfolina (136 mg, 0,44 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 8 mL/4 mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A183.

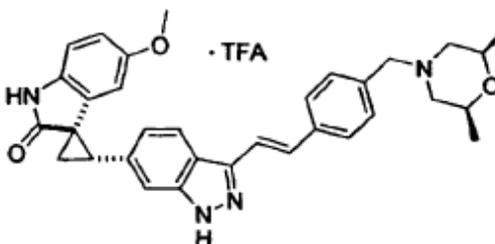
Ejemplo A185. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-trans-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



10 El compuesto del título (445 mg, 57%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco amarillento a partir de tres lotes idénticos de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y cis-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (150 mg, 0,42 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 9 mL/4,5 mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 6,80 ppm), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, parcialmente superpuesto con el pico a 6,82 ppm), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,27(t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,70 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS ESI 535,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 535,3.

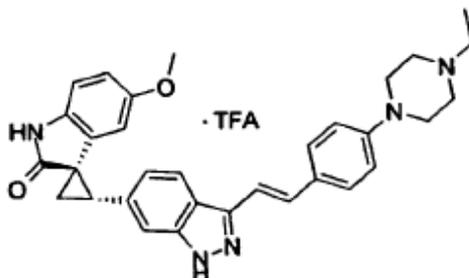
Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -91° (c 0,31, MeOH).

20 Ejemplo A186. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-trans-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



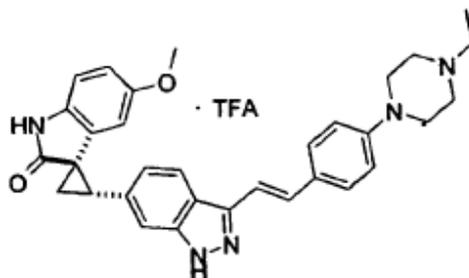
25 A una mezcla de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (431 mg, 1 mmol), (E)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (284 mg, 1,1 mmoles) en PhCH<sub>3</sub>/EtOH (8 mL/4 mL) se añadió 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mL, 2 mmoles), seguido de Ph(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg, 0,025 mmoles). La mezcla resultante se purgó con argón y se sometió a microondas 2 h a 125°C. Después del procesamiento acuoso (extracción con EtOAc) y eliminación de los disolventes, el residuo se redisolvió en DCE/THF (45 mL/15 mL). Se añadieron cis-2,6-dimetilmorfolina (115 mg, 1 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (254 mg, 1,2 mmoles), seguido de AcOH (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a rt y se paró con NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 mL), H<sub>2</sub>O (20 mL), salmuera sat. (20 mL). La disolución se extrajo con EtOAc (60 mL x 2) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (132 mg, 20% en 2 etapas). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A185.

Ejemplo A187. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(4-etilpiperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



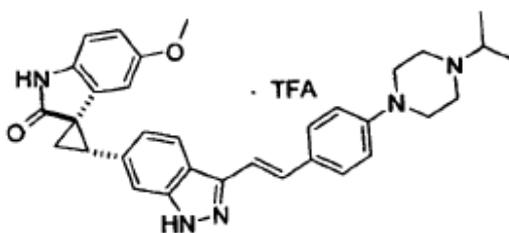
- 5 El compuesto del título (414 mg, 55%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco (prep-HPLC, seguido de trituración de MeOH) de tres lotes idénticos de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-1-etil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina (impuro, 205 mg, 0,6 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 6 mL/6mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H, parcialmente superpuesto con el pico a 3,25 ppm), 3,25 (s, 3H, parcialmente superpuesto con los picos a 3,29 ppm y 3,20 ppm), 3,20 (t, J = 11,8 Hz, 2H, parcialmente superpuesto con el pico a 3,25 ppm), 3,08 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS ESI 520,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 520,3.
- 15 Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -108° (c 0,37, MeOH).

Ejemplo A188. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-(4-etilpiperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



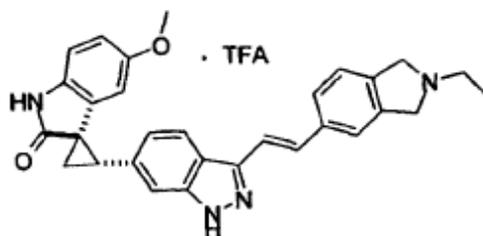
- 20 El compuesto del título (53 mg, 42%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (E)-1-etil-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina (75 mg, 0,22 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A187.

25 Ejemplo A189. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-(4-isopropilpiperacina-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



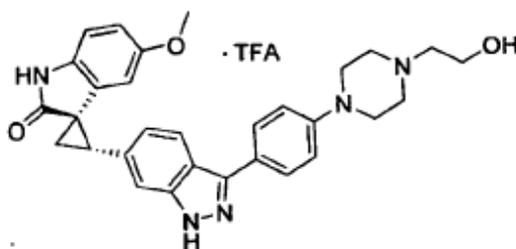
El compuesto del título (85 mg, 66%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (E)-1-isopropil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)piperacina (78,3 mg, 0,22 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,44 ppm), 7,44 (d, J = 16,4 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,46 ppm), 7,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,65-3,55 (m, 3H), 3,40-3,30 (m, 6H), 3,08 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,43 (d, J = 5,6 Hz, 6H); MS ESI 534,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 534,3.

10 Ejemplo A190. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-((E)-2-(2-etilisoindolin-5-il)vinil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título (54 mg, 46%, sal de TFA) se obtuvo como un semi-sólido amarillo claro a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y (E)-2-metil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)isoindolina cruda (73,0 mg, 0,24 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,60 ppm), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,61 ppm), 7,48-7,37 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,95-4,80 (m, 2H), 4,60-4,54 (m, 2H), 3,50 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,31 (t, 1H, superpuesto con el residuo MeOH), 3,24 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 1H); MS ESI 477,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 477,2.

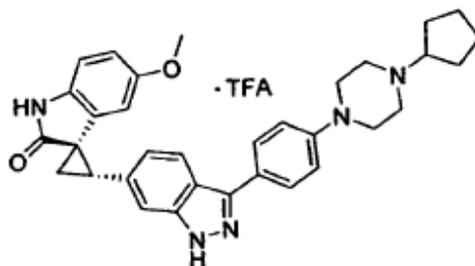
20 Ejemplo A191. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(4-(2-hidroxi)etil)piperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25 El compuesto del título (42 mg, 34%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina-1-il)etanol (73,0 mg, 0,22 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,2 Hz, 1,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,95-3,65 (m, 6H), 3,40-3,15 (m, 10H; pico de OMe a 3,22 ppm), 2,23-2,13 (m, 2H); MS ESI 510,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 510,2.

30 Rotación Óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -92° (c 0,37, MeOH).

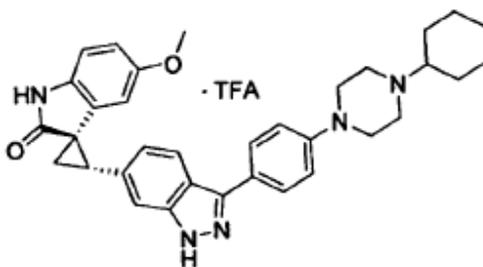
Ejemplo A192. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(4-ciclopentilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título (43 mg, 33%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco (prep-HPLC, seguido de trituración de MeOH) a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-ciclopentil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (78,3 mg, 0,22 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,58 (br, s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,94 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,14 (m, 3H), 3,01 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,77-1,53 (m, 6H); MS ESI 534,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 534,3.

Rotación Óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -116° (c 0,29, MeOH).

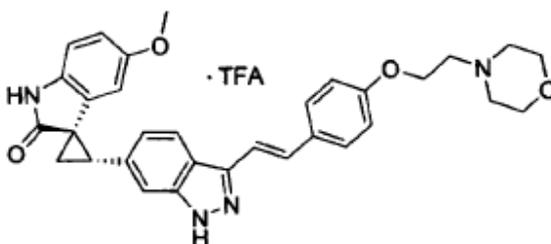
Ejemplo A193. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-(4-ciclohexilpiperacina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



15 El compuesto del título (56 mg, 42%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y 1-ciclohexil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperacina (81,4 mg, 0,22 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 3 mL/1,5mL, 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,00 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,40-3,28 (m, 7H), 3,12 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,27-2,16 (m, 4H), 2,00 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,60-1,20 (m, 5H); MS ESI 548,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 548,3.

Rotación Óptica [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -97° (c 0,21, MeOH).

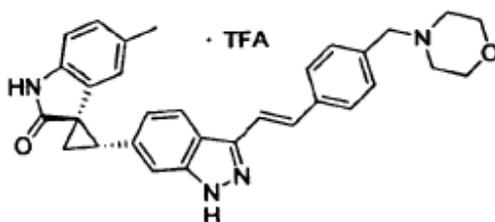
25 Ejemplo A194. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (431 mg, 66%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (431 mg, 1 mmol) y ((E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)morfolina (359 mg, 1 mmol) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 4,5 mL/9mL, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 6,78 ppm), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 6,80 ppm), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,30-3,15 (m, 3H; t, J = 8,2 Hz, 1H superpuesto con m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H); MS ESI 537,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 537,2.

10 Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -85° (c 0,24, MeOH).

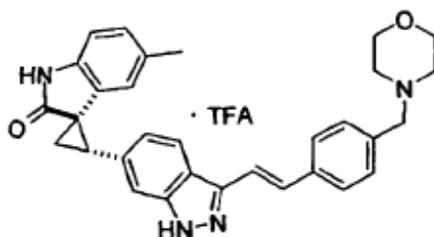
Ejemplo A195. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



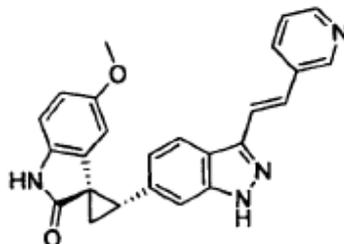
15 El compuesto del título (470 mg, 78%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (415 mg, 1 mmol) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (329 mg, 1 mmol) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 4,5 mL/9mL, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,99 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,72 (s, 3H); MS ESI 491,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 491,2.

20 Rotación Óptica 89° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -89° (c 0,28, MeOH).

Ejemplo A196. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-5'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

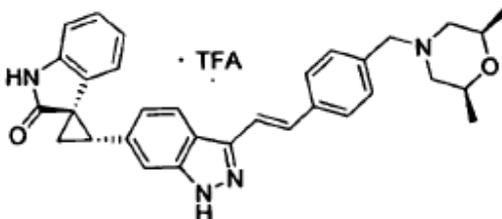


25 El compuesto del título (27 mg, 22%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (83 mg, 0,2 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (66 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B. Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A195.

Ejemplo A197. (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

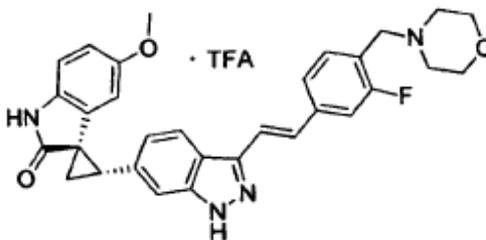
El compuesto del título (113 mg, 55%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (216 mg, 0,5 mmoles) y (E)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina (128 mg, 0,55 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 8 mL/4mL, 4 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 125°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,31 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H); MS ESI 409,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 409,2.

Rotación Óptica [α]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -95° (c 0,21, MeOH).

Ejemplo A198. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-cis-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título (284 mg, 57%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de dos lotes de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (160 mg, 0,4 mmoles) y cis-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (157 mg, 0,42 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 9 mL/4,5mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2,5 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 6,96-6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,34 (d, J = 13,6 Hz, 2H), superpuesto con el residuo MeOH), 3,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,08 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS ESI 505,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 505,3.

Rotación Óptica [α]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -134° (c 0,27, MeOH).

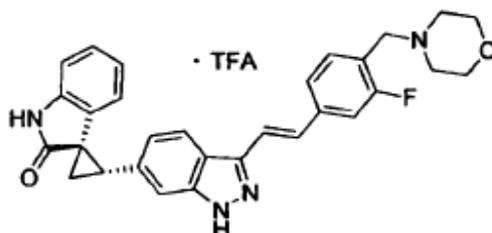
Ejemplo A199. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título (154 mg, 60%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (172 mg, 0,4 mmoles) y (E)-4-(2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-

5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (145 mg, 0,42 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 6 mL/6mL, 2,5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,50-3,20 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H); MS ESI 525,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 525,2.

Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 88° (c 0,27, MeOH).

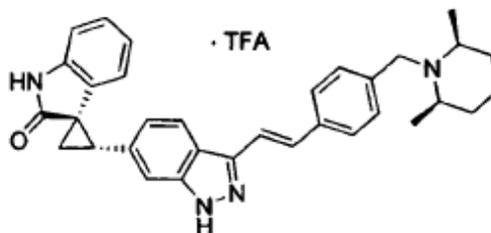
Ejemplo A200. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



10 El compuesto del título (228 mg, 75%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (200 mg, 0,5 mmoles) y (E)-4-(2-fluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (190 mg, 0,55 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 7 mL/7mL, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,97-6,82 (m, 3H), 6,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,10-3,70 (m, 4H), 3,50-3,15 (m, 5H), 2,12-2,03 (m, 2H); MS ESI 495,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 495,2.

Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -130° (c 0,40, MeOH).

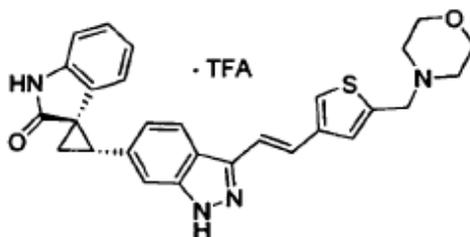
Ejemplo A201. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título (91 mg, 74%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80,2 mg, 0,2 mmoles) y cis-2,6-dimetil-1-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)piperidina (78,5 mg, 0,22 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 1,5 mL/3mL, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,60 (s, 1H a 7,51 ppm y d, J = 16,8 Hz, 1H a 7,50 ppm superpuesto, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 7,66 ppm), 7,55-7,38 (m, 5H), 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H); 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1,2H), 4,26 (s, 0,8H), 3,60-3,50 (m, 0,7H), 3,28 (t, J = 8,0, 1H, parcialmente superpuesto con el residuo MeOH), 3,20-3,10 (m, 1,2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,96-1,35 (m, 12H); MS ESI 503,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 503,3.

30 Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -133° (c 0,22, MeOH).

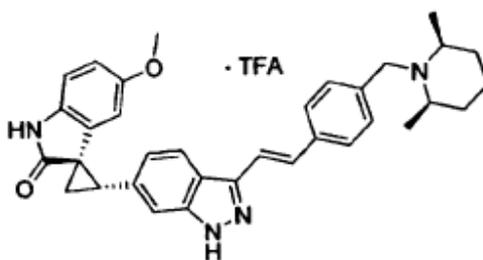
Ejemplo A202. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(5-(morfolinometil)tiofen-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (76 mg, 64%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanquecino a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80 mg, 0,2 mmoles) y (E)-4-((4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiofen-2-il)metil)morfolina (80 mg, 0,24 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 1,5 mL/3mL, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44-7,39 (d, J = 16,4 Hz, 1H a 7,42 ppm y s, 1H a 7,42 ppm superpuesto; 2H); 7,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 6,92 ppm), 6,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 6,93 ppm), 6,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,15-3,70 (m, 4H), 3,55-3,10 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 2H); MS ESI 483,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> 483,2.

Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -133° (c 0,25, MeOH).

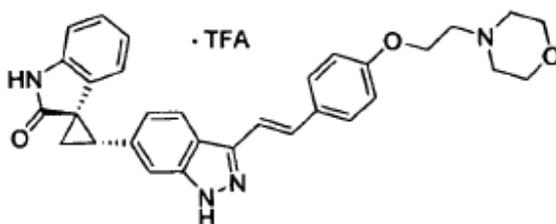
Ejemplo A203. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (78 mg, 60%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (86,2 mg, 0,2 mmoles) y cis-2,6-dimetil-1-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)piperidina (78,5 mg, 0,22 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 1,5 mL/3mL, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,63 (s, 1H a 7,66 ppm y d, J = 16,4 Hz, 1H a 7,66 ppm superpuesto; 2H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,56 (s, 1,2H), 4,28 (s, 0,8H), 3,60-3,50 (m, 0,7H), 3,31 (t, 1H, superpuesto con el residuo MeOH), 3,23-3,13 (m, 4,3H; OMe y 1,3H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,00-1,35 (m, 12H); MS ESI 533,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 533,3.

Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -93° (c 0,27, MeOH).

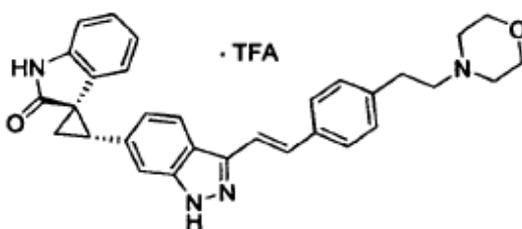
Ejemplo A204. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (94 mg, 74%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80 mg, 0,2 mmoles) y (E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)morfolina (72 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 1,5 mL/3mL, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,02-6,93 (m, 3H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 6,89 ppm), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H, parcialmente superpuesto con el pico a 6,91 ppm), 6,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,10-3,76 (m, 4H), 3,65-3,50 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H); MS ESI 507,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 507,2.

Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -139° (c 0,29, MeOH).

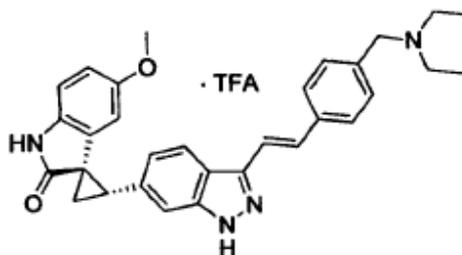
10 Ejemplo A205. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título (89 mg, 74%, sal de TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (80 mg, 0,2 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenetil)morfolina (69 mg, 0,2 mmoles) usando el método para la preparación del Ejemplo A51B (PhCH<sub>3</sub>/EtOH = 1,5 mL/3mL, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 110°C, 2 h). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,16-2,06 (m, 2H); MS ESI 491,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 491,2.

Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -141° (c 0,22, MeOH).

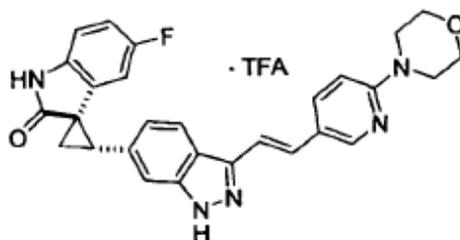
20 Ejemplo A206. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (700 mg, 1,62 mmoles) y (E)-N-etil-N-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)etanamina (588,5 mg, 1,86 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (448 mg, 46%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,04 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,31-3,18 (bm, 7H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 493,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 493,26.

Rotación Óptica: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -80° (c 0,286, Metanol).

Ejemplo A207. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-fluoro-2-(3-((E)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



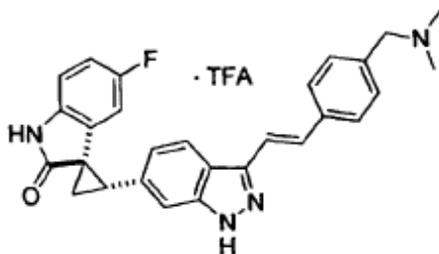
A. (E)-4-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridin-2-il) morfolina

5 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando 4-(5-etilnlpiridin-2-il)morfolina (90 mg, 0,478 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,28 mL, 1,929 mmoles) para proporcionar el compuesto del título después de purificación usando Biotage en columna KPNH SNAP 25 gm con gradiente hexano:acetato de etilo (99:1 a 70:30) como un sólido crema (123 mg, 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8 Hz, J = 6,8 Hz 1H), 7,32 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,55 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 1,31 (s, 12H); MS ESI 317,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 317,20.

B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-fluoro-2-(3-((E)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

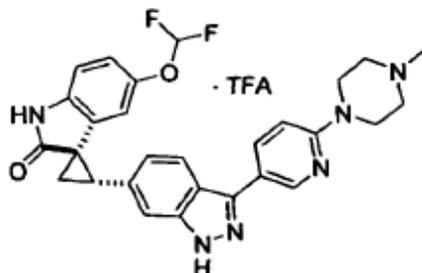
15 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A43, sustituyendo (1R\*,2S\*)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,119 mmoles) y (E)-4-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridin-2-il)morfolina (46,1 mg, 0,131 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (15 mg, 21%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,81 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 8,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H); MS ESI 482,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 482,19.

20 Ejemplo A208. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



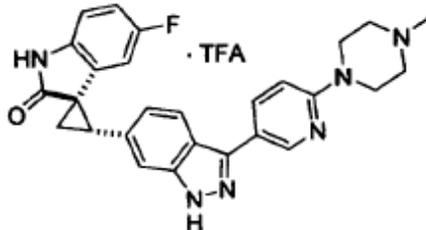
25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R\*,2S\*)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (75 mg, 0,178 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)metanamina (63,9 mg, 0,222 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (42 mg, 41,4%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 5,77 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 4,33(s, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H); MS ESI 453,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 453,2.

Ejemplo A209. 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*\*,2*S*\*)-5'-(difluorometoxi)-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridina-3-il)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



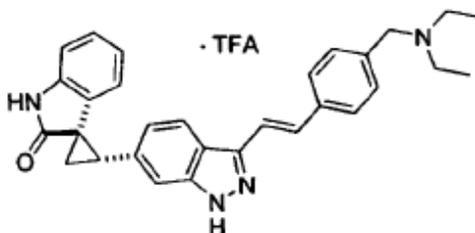
5 A una suspensión de NaH (18,96 mg, 0,474 mmoles) en DMF (1,0 mL) a temperatura ambiente se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (35,03 mg, 0,159 mmoles). La suspensión de sólidos resultante se agitó a rt durante 15 min seguido de la adición de (E)-5'-(difluorometoxi)-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-3-il)-1*H*-indazol-6-il)metilen)-indolin-2-ona (40 mg, 0,079 mmoles) en un único lote. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta rt y se paró con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con gradiente (98:2 a 94:6 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2*N* NH<sub>3</sub>:MeOH) para rendir el compuesto del título como un sólido blanquecino. (11 mg, 26%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,98 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,13 (t, J = 74 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,64 (bm, 4H), 3,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 1H); MS ESI 517,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 517,21.

15 Ejemplo A210. (1*R*\*,2*S*\*)-5'-fluoro-2-(3-(6-(4-metilpiperacina-1-il)piridina-3-il)-1*H*-indazol-6-il)-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



20 El compuesto del título se sintetizó según el Ejemplo A209, usando (E/Z)-5'-fluoro-3-((3-(6-(4-metilpiperacina-3-il)-1*H*-indazol-6-il)metilen)-indolin-2-ona (100 mg, 0,022 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un sólido crema (51,5 mg, 50%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,11 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,26 (bm, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,45-2,39 (m, 5H), 2,05-2,01 (m, 1H); MS ESI 469,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O + H]<sup>+</sup> 469,21.

Ejemplo A211. 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*\*,2*S*\*)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1*H*-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



25

*A. N-etil-N-(4-etinilbencil)etanamina*

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,22 g, 5,76 mmoles) a una disolución de 4-etinilbenzaldehído (0,50 g, 3,84 mmoles) en 1,2-dicloroetano (18,75 mL) a rt. Se añadieron dietilamina (0,61 mL, 5,76 mmoles) y ácido acético (0,12 mL,

1,92 mmoles) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a la mezcla a rt y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se paró con disolución sat. de bicarbonato de sodio (10 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió diclorometano (18,75 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo usando diclorometano (10 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó en vacío a 40°C/200 mbares. El residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente diclorometano: metanol (100 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro espeso (0,455 g, 63,2%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,72-2,66 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 187,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N + H]<sup>+</sup> 187,14.

*B. (E)-N-etil-N-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)etanamina*

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando N-etil-N-(4-etinilencil)etanamina (0,70 g, 3,73 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,62 mL, 11,21 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja amarillento (1,02 g, 86%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,35 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,12 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,54-2,49 (m, 4H), 1,32 (s, 12H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 316,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>BN<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 316,24.

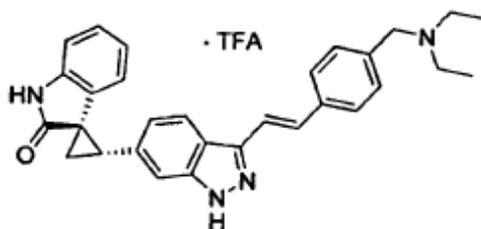
Este intermedio también puede prepararse por el método siguiente:

Según el procedimiento para la síntesis del Ejemplo A211A, usando (E)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (1,93 g, 7,48 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (2,38 g, 11,22 mmoles) y dietilamina (1,16 mL, 11,22 mmoles) para proporcionar el compuesto del título después de purificación usando Biotage en columna SNAP 25g con gradiente hexano:acetato de etilo (100 a 72:25) como un aceite amarillo claro espeso (1,55 g, 66%).

*D. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro-[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (70,0 mg, 0,174 mmoles) y (E)-N-etil-N-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)etanamina (68,76 mg, 0,218 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (29 mg, 29%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,52 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,29-3,17 (m, 5H), 2,25 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 463,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup> 463,25.

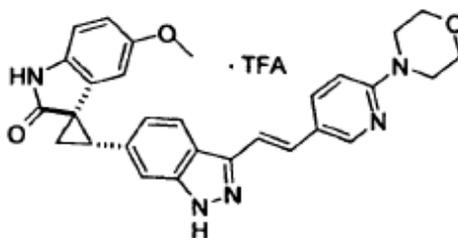
Ejemplo A212. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro-[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (600 mg, 1,50 mmoles) y (E)-N-etil-N-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)etanamina (589,3 mg, 1,87 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (360 mg, 42%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos para el Ejemplo A211D.

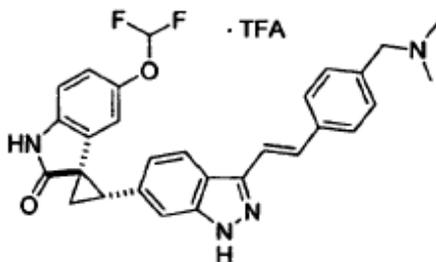
Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{25} = -194^\circ$  (c 0,577, Metanol).

Ejemplo A213. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



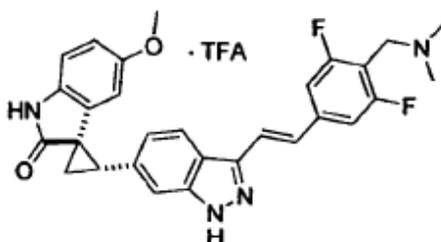
El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A43, sustituyendo (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50 mg, 0,115 mmoles) y (E)-4-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridin-2-il)morfolina (44,8 mg, 0,127 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (12,5 mg, 18%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,4 Hz, J = 6,4 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H); MS ESI 494,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 494,21.

Ejemplo A214. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-5'-difluorometoxi-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R\*,2S\*)-5'-difluorometoxi-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (75 mg, 0,16 mmoles) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)metanamina (57,63 mg, 0,20 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (38 mg, 39%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 5H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), MS ESI 501,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 501,21.

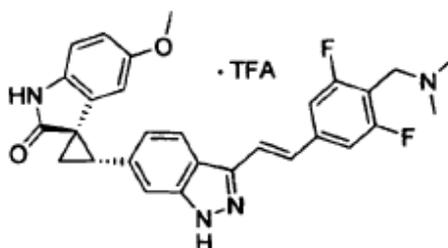
Ejemplo A215. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



Una mezcla de (1R\*,2S\*)-5'-metoxi-2-(3-vinil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (50,0 mg, 0,15 mmoles), 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina (41,51 mg, 0,165 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,69 mg, 0,0075 mmoles), P(oTol)<sub>3</sub> (5,0 mg, 0,016 mmoles) y DIPEA (39,0 mg, 0,30 mmoles) en DMF (1,0 mL) se selló y se calentó con agitación bajo irradiación con microondas a 125°C durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua

(5 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo usando acetato de etilo (10 mL), y la capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (4,0 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío a 40°C/100 mbares para rendir un residuo amarillento. El producto crudo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (9,5 mg, 10%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,28 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,18-2,2 (m, 2H); MS ESI 501,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 501,21.

Ejemplo A216. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A. (E)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

Este intermedio se preparó mediante 2 métodos sintéticos diferentes.

Método 1.

a. 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina

Según el procedimiento para la síntesis del Ejemplo A211A, usando 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (500 mg, 2,26 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (959 mg, 4,52 mmoles) y disolución 2M de dimetilamina (2,626 mL, 4,52 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (452 mg, 79%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,26 (s, 6H); MS ESI 249,9 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>2</sub>N + H]<sup>+</sup> 249,0.

b. 1-(4-etilnil-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina

Una mezcla de 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina (0,45g, 1,79 mmoles), trimetilsililacetileno (0,356 mL, 2,24 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50,49 mg, 0,071 mmoles), CuI (3,42 mg, 0,017 mmoles) y DIPEA (0,46 mL, 2,69 mmoles) en DMF (3,0 mL) se selló bajo atmósfera de argón y se calentó con agitación bajo irradiación con microondas a 100°C durante 2 h. La reacción se diluyó con metanol (9 mL) y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El licor madre se concentró en vacío a 45°C/75mbares para proporcionar un aceite marrón, espeso. El residuo se purificó en Biotage usando una columna SNAP 25g con gradiente hexano:acetato de etilo (100 a 80:20) para proporcionar un aceite amarillo como un éter de trimetilsililo (0,250 g, 52%); MS ESI 268,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NSi + H]<sup>+</sup> 268,13.

La desprotección del éter de trimetilsililo anterior se realizó en metanol (10 mL) y disolución al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,67 mL) a rt durante 1,5 h. Los disolventes se eliminaron en vacío por debajo de 40°C y se añadió agua (5 mL) a temperatura ambiente. El producto se extrajo usando diclorometano (2 x 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó en vacío a 40°C/200 mbares para proporcionar un aceite marrónáceo, que se purificó en Biotage usando una columna SNAP 25g con gradiente de hexano: acetato de etilo (100 a 75:75) para proporcionar un aceite amarillo (98 mg, 54%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,35 (s, 6H); MS ESI 195,8 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N + H]<sup>+</sup> 195,09.

c. (E)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando 1-(4-etilnil-2,6-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina (97 mg, 0,496 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,21 mL, 1,488 mmoles) para proporcionar el compuesto del título después de purificación en Biotage usando una columna KPNH SNAP 25 gm con gradiente de hexano:acetato de etilo (100 a 50:50) como un semi sólido marrón (67 mg, 41%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 324,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 323,19.

## Método 2

## a. (E)-2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A51A, usando 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (1,10 g, 4,98 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,97 mL, 5,72 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,10 g, 76%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H); MS ESI 295,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 295,13.

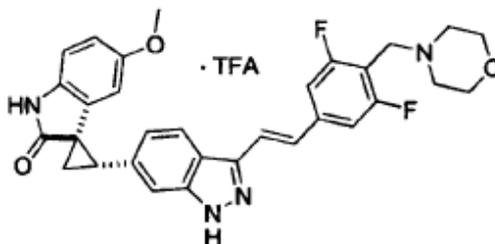
## b. (E)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A211A, usando (E)-2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (1,10 g, 3,74 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (1,19 g, 5,61 mmoles) y disolución 2M de dimetilamina (3,74 mL, 7,48 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro espeso (0,571 g, 47%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 324,2 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 323,19.

## B. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (500 mg, 1,15 mmoles) y (E)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina (393,4mg, 1,21 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (400 mg, 56,1%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo A215.

Rotación Óptica: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -88° (c 0,354, Metanol).

Ejemplo A217. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

## A. 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-morfolina

Según el procedimiento para la síntesis del Ejemplo A211A usando 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (1,0 g, 4,52 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (1,438 g, 6,78 mmoles) y morfolina (0,59 mL, 6,78 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,30 g, 98,4%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,49 (bm, 4H); MS ESI 292,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrF<sub>2</sub>NO + H]<sup>+</sup> 293,0.

## B. 1-(4-etilnil-2,6-difluorofenil)morfolina

Según el procedimiento para la síntesis del Ejemplo A216A método 1b, usando 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-morfolina (1,32 g, 4,51 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (0,65 g, 60%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71-3,67 (m, 6H), 3,16 (s, 1H), 2,50 (bm, 4H); MS ESI 238,0 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO + H]<sup>+</sup> 238,10.

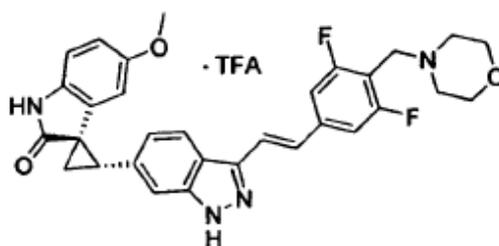
## C. (E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina

Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando 1-(4-etilnil-2,6-difluorofenil)morfolina (0,97 g, 4,08 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,78 mL, 12,24 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un sólido crema (1,21 g, 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,13 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,59-3,66 (m, 6H), 2,51 (bm, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 366,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 366,2.

D. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R\*,2S\*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60 mg, 0,139 mmoles) y (E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (58,44 mg, 0,16 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (29 mg, 27%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 4H), 7,06 (s, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,10-3,72 (bm, 4H), 3,47-3,42 (bm, 5H), 3,26 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H); MS ESI 543,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 543,22.

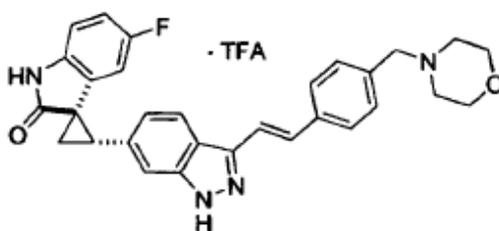
10 Ejemplo A218. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, sustituyendo (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (600 mg, 1,50 mmoles) y (E)-4-(2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (579,6 mg, 1,06 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (345 mg, 40%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos para el Ejemplo A217.

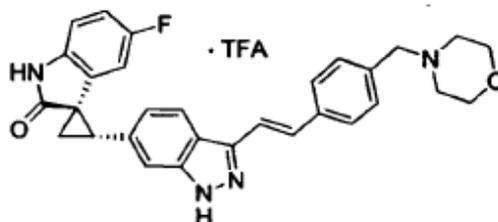
Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -74^\circ$  (c 0,34, Metanol).

20 Ejemplo A219. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R\*,2S\*)-(E)-5'-fluoro-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R\*,2S\*)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (60,0 mg, 0,139 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (54,83 mg, 0,173 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (31,0 mg, 37%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59-7,52 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,08-4,05 (bm, 2H), 3,76-3,70 (bt, 2H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,26-3,23 (bm, 2H), 2,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H); MS ESI 495,3 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 495,22.

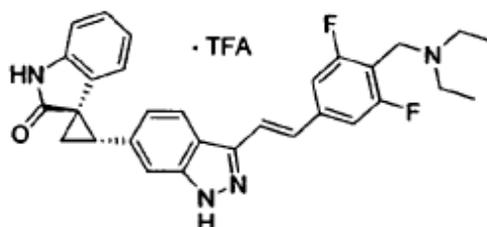
Ejemplo A220. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-fluoro-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



5 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (240 mg, 0,571 mmoles) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (216.7 mg, 0,658 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (230 mg, 66%). Los datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos para el Ejemplo A219.

Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{22} = -136^\circ$  (c 0,404, Metanol).

10 Ejemplo A221. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



A. N-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-N-etiletanamina

15 Según el procedimiento para la síntesis del Ejemplo A211A, usando 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (610 mg, 2,76mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (883,35 mg, 4,15 mmoles) y dietilamina (425,21 mL, 4,15 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (660 mg, 86%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,55-2,50 (m, 4H), 1,07 (t, J = 6,8 Hz, 6H); MS ESI 279,9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{N} + \text{H}]^+$  278,03.

B. N-etil-N-(4-etinil-2,6-difluorobencil)etanamina

20 Según el procedimiento para la síntesis del Ejemplo A216A método 1b, usando N-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-N-etiletanamina (660 mg, 2,37 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (252 mg, 48%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,57-2,51 (m, 4H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 6H); MS ESI 224,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N} + \text{H}]^+$  224,12.

C: (E)-N-(2,6-Difluoro-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)N-etiletanamina

25 Según el procedimiento para la síntesis del ejemplo A42A, usando N-etil-N-(4-etinil-2,6-difluorobencil)etanamina (252 mg, 1,12 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,493 mL, 3,36 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un semi sólido crema (410 mg, 90%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,58-2,52 (m, 4H), 1,32 (s, 12H), 1,08 (t, J = 6,8 Hz, 6H); MS ESI 352,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , calculado para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}]^+$  351,22.

Este intermedio también puede prepararse por el método siguiente:

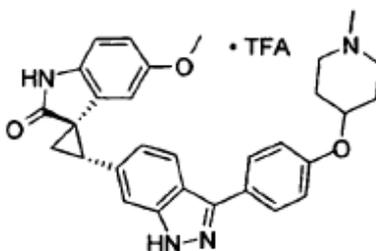
30 Según el procedimiento para la síntesis del Ejemplo A211A, usando (E)-2,6-difluoro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzaldehído (1,10 g, 3,74 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (1,19 g, 5,61 mmoles) y dietilamina (0,58 mL, 5,61 mmoles) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (0,54 g, 41%).

C. 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (125 mg, 0,311 mmoles) y (E)-N-(2,6-difluoro-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)-N-etiletanamina (131,4 mg, 0,373 mmoles). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido crema (54 mg, 28,4%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,35-3,28 (m, 5H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,42 (t, J = 6,8 Hz, 6H); MS ESI 499,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 499,23.

10 Rotación Óptica: [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -126° (c 0,46, Metanol).

Ejemplo A222. sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilo)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



B. 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidina

15 El compuesto del título se sintetizó según el método descrito para la síntesis de acetato de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ilo, excepto sustituyendo 4-(4-bromofenoxi)-1-metilpiperidina (300 mg, 1,11 mmoles). La reacción se dejó enfriar hasta rt y se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:98 a 15:85) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (200 mg, 57 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,53 (br s, 1H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,34 (m, 12H); MS ESI 318,1 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>BNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 318,22.

C. sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilo)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

25 El compuesto del título se sintetizó según el método del Ejemplo A51B, excepto sustituyendo 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidina (160 mg, 0,51 mmoles). La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA blanca (119 mg, 42%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,92-7,87 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,342,07-2,01 (m, 5H), 1,95-1,87 (m, 1H); MS ESI 495,4 [M + H]<sup>+</sup>, calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 495,23.

30 Rotación Óptica: [α]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -113° (c 0,44, MeOH).

**Ejemplo B: Ensayo de inhibición de PLK4**

35 Se purificó PLK4 activa a partir de un sistema de expresión de *E. coli* como una fusión de GST amino terminal de los residuos 1-391 de PLK4 humana. La proteína se purificó a partir de extractos de células clarificados después de inducción a 15°C toda la noche, usando cromatografía de permeación de gel de glutatión sefarosa e intercambio iónico (Resource Q). La proteína resultante se desfosforiló con lambda fosfatasa (NEB, No. cat# P0753), y se resolvió de la fosfatasa usando glutatión sefarosa. La GST-PLK4 desfosforilada se almacenó en alícuotas a -80°C hasta su uso.

40 Se midió la actividad de PLK4 usando un sistema de detección de ELISA indirecto. Se incubó GST-PLK4 (4 nM) desfosforilada en presencia de 15 μM ATP (Sigma cat# A7699), 50 mM HEPES-Na<sup>2+</sup> pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, Brij 35 al 0,01% (Sigma cat# 03-3170), en una placa de microtitulación de 96 pocillos pre-recubierta con MBP (Millipore cat# 30-011). Se dejó que la reacción procediera durante 30 minutos, seguida de 5 lavados de la placa con Tampón de Lavado (50 mM TRIS-Cl, pH 7,4 y Tween 20 al 0,2%), e incubación durante 30 minutos con una dilución 1:3.000 de anticuerpo

primario (Cell Signaling cat # 9381). La placa se lavó 5 veces con Tampón de Lavado, se incubó durante 30 minutos en presencia de anticuerpo secundario acoplado con peroxidasa de rábano (BioRad cat# 1721019, concentración de 1:3.000), se lavó otras 5 veces con Tampón de Lavado, y se incubó en presencia de sustrato TMB (Sigma cat# T0440). Se dejó que la reacción colorimétrica continuara durante 5 minutos, seguida de la adición de disolución de parada (0,5 N ácido sulfúrico), y se cuantificó por detección a 450 nm con un lector de placa monocromático o basado en filtro (M5 de Molecular Devices, o DTX880 de Beckman, respectivamente).

Se determinó la inhibición del compuesto a una concentración fija (10  $\mu\text{M}$ ), o a una concentración variable del inhibidor (típicamente 50  $\mu\text{M}$  a 0,1  $\mu\text{M}$  en una titulación de respuesta a la dosis de 10 puntos). Los compuestos se pre-incubaron en presencia de la enzima durante 15 minutos antes de la adición de ATP, y se cuantificó la actividad remanente usando el ensayo de actividad descrito anteriormente. El % de inhibición de un compuesto se determinó usando la fórmula siguiente: % de inhibición =  $100 \times (1 - (\text{valor experimental} - \text{valor de fondo}) / (\text{control de alta actividad} - \text{valor de fondo}))$ . El valor de  $\text{CI}_{50}$  se determinó usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS), con la fórmula;

$(A + (B / (1 + ((x/C)^D))))$ , en la que A = valor de fondo, B = intervalo, C = punto de inflexión, D = parámetro de ajuste de la curva.

#### 15 **Ejemplo C: Ensayo de inhibición de PLK1**

La inhibición de PLK1 se determinó usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen (cat# PV3802). El ensayo se realizó usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con 25  $\mu\text{M}$  ATP y 8 nM PLK1 (Invitrogen cat # PV3501). Los valores de % de inhibición se determinaron según las directrices del fabricante y los valores  $\text{CI}_{50}$  se obtuvieron usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS)

#### 20 **Ejemplo D: Ensayo de inhibición de PLK2**

La inhibición de PLK2 se determinó usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen (cat# PV3802). El ensayo se realizó usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con 60  $\mu\text{M}$  ATP y 133 nM PLK2 (Invitrogen cat # PV4204). Los valores de % de inhibición se determinaron según las directrices del fabricante y los valores  $\text{CI}_{50}$  se obtuvieron usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS)

#### 25 **Ejemplo E: Ensayo de inhibición de PLK3**

La inhibición de PLK3 se determinó usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen (cat# PV3802). El ensayo se realizó usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con 100  $\mu\text{M}$  ATP y 21 nM PLK3 (Invitrogen cat # PV3812). Los valores de % de inhibición se determinaron según las directrices del fabricante y los valores  $\text{CI}_{50}$  se obtuvieron usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS).

#### 30 **Ejemplo F: Ensayo de inhibición de Aurora A**

La inhibición de Aurora A se determinó usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen. El ensayo se realizó usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con 20  $\mu\text{M}$  ATP y 12 nM Aurora A (Invitrogen cat # PV3612). Los valores de % de inhibición se determinaron según las directrices del fabricante y los valores  $\text{CI}_{50}$  se obtuvieron usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS)

#### 35 **Ejemplo G: Ensayo de inhibición de Aurora B**

La inhibición de Aurora B se determinó usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen. El ensayo se realizó usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con 128  $\mu\text{M}$  ATP y 28 nM Aurora B (Invitrogen cat # PV3970). Los valores de % de inhibición se determinaron según las directrices del fabricante y los valores  $\text{CI}_{50}$  se obtuvieron usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS)

40 En la Tabla 1, los valores  $\text{CI}_{50}$  para las quinasas PLK4, Aurora A y Aurora B se indican como "A", "B", y "C", para aquellos menores o iguales a 0,1  $\mu\text{M}$ ; aquellos mayores de 0,1  $\mu\text{M}$  y menores de o iguales a 1  $\mu\text{M}$ ; y aquellos mayores de 1  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Los porcentajes de inhibición relativa a una dosis de 1  $\mu\text{M}$  se indican como "X" e "Y" para aquellos iguales a o mayores de 50% de inhibición y aquellos menores de 50% de inhibición, respectivamente. Como se muestra en la Tabla 1, numerosos compuestos de la invención son inhibidores de PLK4 eficaces. Respecto a PLK1, 45 PLK2 y PLK3, los Ejemplos A22 y A23 no mostraron más del 50% de inhibición a 10  $\mu\text{M}$ . Además, varios compuestos de la invención también inhiben las quinasas Aurora, en particular la quinasa Aurora B

**Tabla 1:** Datos de inhibición de las quinasas PLK4, Aurora A y Aurora B

Compuesto #	Intervalos de CI50		
	PLK4	Aurora A	Aurora B
Ejemplo A1	C	--	--
Ejemplo A2	C	Y	C
Ejemplo A3	C	--	--
Ejemplo A4	B	--	--
Ejemplo A5	C	--	--
Ejemplo A6	A	Y	B
Ejemplo A7	A	Y	B
Ejemplo A8	C	--	--
Ejemplo A9	B	Y	B
Ejemplo A10	B	Y	B
Ejemplo A11	C	Y	C
Ejemplo A12	B	--	--
Ejemplo A13	A	Y	A
Ejemplo A15	A	Y	C
Ejemplo A16	A	Y	A
Ejemplo A17	A	Y	B
Ejemplo A18	A	B	A
Ejemplo A19	A	Y	A
Ejemplo A20	A	Y	A
Ejemplo A21	A	Y	A
Ejemplo A22	A	A	A
Ejemplo A23	A	A	A
Ejemplo A24	A	X	A
Ejemplo A25	B	X	B
Ejemplo A26	A	X	A
Ejemplo A27	A	Y	A
Ejemplo A28	A	X	A
Ejemplo A29	A	X	A
Ejemplo A30	A	X	A
Ejemplo A31	A	X	A
Ejemplo A32	A	--	--

Ejemplo A33	A	--	A
Ejemplo A34	A	X	A
Ejemplo A35	A	B	A
Ejemplo A36	A	X	A
Ejemplo A37	A	Y	A
Ejemplo A38	A	Y	A
Ejemplo A39	A	--	A
Ejemplo A40	B	Y	B
Ejemplo A41	A	X	A
Ejemplo A42	A	X	A
Ejemplo A43	A	Y	A
Ejemplo A44	A	Y	B
Ejemplo A45	A	Y	B
Ejemplo A46	A	--	--
Ejemplo A47	A	Y	B
Ejemplo A48	A	Y	A
Ejemplo A49	A	Y	A
Ejemplo A50	A	Y	A
Ejemplo A51	A	A	A
Ejemplo A52	A	Y	A
Ejemplo A53	A	X	A
Ejemplo A54	A	X	B
Ejemplo A55	A	X	A
Ejemplo A56	A	A	A
Ejemplo A57	A	X	B
Ejemplo A58	A	X	A
Ejemplo A59	A	X	A
Ejemplo A60	A	X	B
Ejemplo A61	A	X	A
Ejemplo A62	A	X	A
Ejemplo A63	A	X	A
Ejemplo A64	A	X	A
Ejemplo A65	A	X	A
Ejemplo A66	A	X	A

Ejemplo A67	A	Y	A
Ejemplo A68	A	Y	A
Ejemplo A69	A	Y	A
Ejemplo A70	A	Y	A
Ejemplo A71	A	Y	A
Ejemplo A72	A	X	A
Ejemplo A73	A	X	A
Ejemplo A74	A	X	A
Ejemplo A75	A	X	A
Ejemplo A76	A	Y	A
Ejemplo A77	A	--	--
Ejemplo A78	A	X	A
Ejemplo A79	A	X	A
Ejemplo A80	A	X	B
Ejemplo A81	A	X	A
Ejemplo A82	A	X	A
Ejemplo A83	A	X	A
Ejemplo A84	A	X	B
Ejemplo A85	A	--	--
Ejemplo A86	A	X	B
Ejemplo A87	A	X	A
Ejemplo A88	B	--	--
Ejemplo A89	A	X	A
Ejemplo A90	A	X	A
Ejemplo A91	A	X	A
Ejemplo A92	A	X	A
Ejemplo A93	A	X	A
Ejemplo A94	A	X	A
Ejemplo A95	A	X	A
Ejemplo A96	A	Y	A
Ejemplo A97	A	Y	A
Ejemplo A98	A	Y	A
Ejemplo A99	A	Y	A
Ejemplo A100	A	Y	A

Ejemplo A101	A	Y	A
Ejemplo A102	A	X	A
Ejemplo A103	A	Y	A
Ejemplo A104	A	Y	A
Ejemplo A105	A	X	A
Ejemplo A106	A	X	A
Ejemplo A107	A	Y	A
Ejemplo A108	A	Y	A
Ejemplo A109	A	X	A
Ejemplo A110	A	X	A
Ejemplo A111	A	X	A
Ejemplo A112	A	X	A
Ejemplo A113	A	X	--
Ejemplo A114	A	--	--
Ejemplo A115	A	Y	--
Ejemplo A116	A	X	A
Ejemplo A117	A	Y	B
Ejemplo A118	A	--	--
Ejemplo A119	A	Y	A
Ejemplo A120	A	Y	A
Ejemplo A121	A	Y	A
Ejemplo A122	A	Y	A
Ejemplo A123	A	Y	A
Ejemplo A124	A	--	--
Ejemplo A125	A	--	--
Ejemplo A126	A	Y	A
Ejemplo A127	A	X	A
Ejemplo A128	A	--	--
Ejemplo A129	A	Y	A
Ejemplo A130	A	Y	B
Ejemplo A131	A	X	A
Ejemplo A132	A	B	A
Ejemplo A133	A	X	A
Ejemplo A134	A	B	A

Ejemplo A135	A	X	A
Ejemplo A136	A	Y	A
Ejemplo A137	A	Y	A
Ejemplo A138	A	X	A
Ejemplo A139	A	Y	A
Ejemplo A140	A	Y	A
Ejemplo A141	C	Y	C
Ejemplo A142	A	Y	A
Ejemplo A143	C	--	--
Ejemplo A144	B	--	--
Ejemplo A145	A	Y	B
Ejemplo A146	A	Y	A
Ejemplo A147	A	X	B
Ejemplo A148	A	Y	B
Ejemplo A149	A	Y	C
Ejemplo A150	A	X	A
Ejemplo A151	A	A	A
Ejemplo A152	A	X	B
Ejemplo A153	B	--	--
Ejemplo A154	A	X	B
Ejemplo A155	A	Y	B
Ejemplo A156	A	Y	B
Ejemplo A157	A	X	--
Ejemplo A158	A	X	A
Ejemplo A159	A	Y	A
Ejemplo A160	A	X	A
Ejemplo A161	A	X	A
Ejemplo A162	A	X	A
Ejemplo A163	A	X	A
Ejemplo A164	A	X	A
Ejemplo A165	A	X	A
Ejemplo A166	A	Y	A
Ejemplo A167	A	X	A
Ejemplo A168	A	Y	A

Ejemplo A169	A	X	A
Ejemplo A170	B	--	--
Ejemplo A171	A	A	A
Ejemplo A172	A		A
Ejemplo A173	A	Y	A
Ejemplo A174	A	X	A
Ejemplo A175	A	Y	A
Ejemplo A176	A	X	B
Ejemplo A177	A	X	A
Ejemplo A178	A	A	A
Ejemplo A179	A	A	A
Ejemplo A180	A	A	A
Ejemplo A181	A	X	A
Ejemplo A182	A	X	A
Ejemplo A183	A	X	A
Ejemplo A184	A	X	A
Ejemplo A185	A	X	A
Ejemplo A186	A	X	A
Ejemplo A187	A	X	A
Ejemplo A188	A	X	A
Ejemplo A189	A	X	A
Ejemplo A190	A	X	A
Ejemplo A191	A	Y	A
Ejemplo A192	A	Y	A
Ejemplo A193	A	Y	A
Ejemplo A194	A	X	A
Ejemplo A195	A	X	--
Ejemplo A196	A	X	A
Ejemplo A197	A	X	A
Ejemplo A198	A	X	A
Ejemplo A199	A	X	A
Ejemplo A200	A	X	A
Ejemplo A201	A	X	A
Ejemplo A202	A	X	A

Ejemplo A203	A	X	A
Ejemplo A204	A	X	A
Ejemplo A205	A	X	A
Ejemplo A206	A	X	A
Ejemplo A207	A	X	A
Ejemplo A208	A	X	A
Ejemplo A209	A	Y	A
Ejemplo A210	A	X	A
Ejemplo A211	A	X	A
Ejemplo A212	A	X	A
Ejemplo A213	A	X	A
Ejemplo A214	A	X	A
Ejemplo A215	A	A	A
Ejemplo A216	A	X	A
Ejemplo A217	A	X	A
Ejemplo A218	A	X	A
Ejemplo A219	A	X	A
Ejemplo A220	A	X	A
Ejemplo A221	A	X	A

**Ejemplo H: Ensayo de inhibición de FLT3**

La actividad enzimática de FLT3 se determinó usando el kit de ensayo Z-Lyte de Invitrogen (Invitrogen cat # PV3191). El ensayo se realizó usando las instrucciones recomendadas por el fabricante con 117,5  $\mu\text{M}$  ATP y 1 nM FLT3 (Invitrogen cat # PV3182). Los valores de % de inhibición se determinaron según las directrices del fabricante y los valores  $\text{CI}_{50}$  se obtuvieron usando un ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS). En la Tabla 2, los valores  $\text{CI}_{50}$  para la inhibición de FLT3 se indican como "A", "B" y "C" para aquellos menores de o iguales a 0,1  $\mu\text{M}$ ; aquellos mayores de 0,1  $\mu\text{M}$  y menores de o iguales a 1  $\mu\text{M}$ ; y aquellos mayores de 1  $\mu\text{M}$ , respectivamente, para compuestos seleccionados de la invención.

5

**Tabla 2.** Datos de inhibición de Flt3

Compuesto #	Intervalos de $\text{CI}_{50}$	Compuesto #	Intervalos de $\text{CI}_{50}$
Ejemplo A16	A	Ejemplo A126	B
Ejemplo A24	A	Ejemplo A128	B
Ejemplo A33	A	Ejemplo A129	B
Ejemplo A39	A	Ejemplo A131	C
Ejemplo A42	A	Ejemplo A132	A
Ejemplo A44	C	Ejemplo A134	A

Ejemplo A45	C	Ejemplo A136	C
Ejemplo A47	C	Ejemplo A138	B
Ejemplo A56	A	Ejemplo A141	C
Ejemplo A58	A	Ejemplo A149	C
Ejemplo A68	B	Ejemplo A154	B
Ejemplo A71	B	Ejemplo A175	A
Ejemplo A97	A	Ejemplo A185	B
Ejemplo A99	A	Ejemplo A192	B
Ejemplo A112	B	Ejemplo A217	A

**Ejemplo I: Ensayos de selectividad de quinastas**

La actividad inhibidora de compuestos seleccionados de la invención se evaluó frente a un panel de 45 enzimas quinastas diferentes por CEREP, Francia. Los ensayos se realizaron usando métodos de ensayo estándar HTRF como se documenta por CEREP frente a los ortólogos humanos de la quinasa Abl, Akt1/PKBa, AMPKa, quinasa BMX (Etk), Brk, CaMK2a, CaMK4, CDC2/CDK1 (cycB), CHK1, CHK2, quinasa c-Met, CSK, quinasa EphB4, ERK1, ERK2 (P42mapk), quinasa FGFR2, quinasa FGFR4, quinasa FLT-1 (VEGFR1), quinasa FLT-3, quinasa Fyn, quinasa IGF1R, IRK (InsR), JNK 2, quinasa KDR (VEGFR2), quinasa Lck, quinasa Lyn, MAPKAPK2, MEK1/MAP2K1, quinasa p38a, quinasa p38d, quinasa p38g, quinasa PDGFRb, PDK1, PKA, PKCa, PKCb1, PKCb2, PKCg, quinasa Ret, ROCK2, RSK2, quinasa Src, Syk, y TRKA (Tabla 3). El % de inhibición se determinó por la fórmula; % de inhibición = 100 x (1 - (valor experimental - valor de fondo)/(control de alta actividad - valor de fondo)).

**Tabla 3:** Valores de porcentaje de inhibición para los Ejemplos A2, A13, A22 y A26 a concentración 10 µM

Quinasa	Ejemplo A2 % de Inhibición a 10 uM	Ejemplo A13 % de Inhibición a 10 uM	Ejemplo A22 % de Inhibición a 10 uM	Ejemplo A26 % de Inhibición a 10 uM
Abl	3	91	97	100
Akt1/PKBalfa	-2	-2	-1	-4
AMPKalfa	57	8	82	69
BMX (Etk)	-3	3	71	39
Brk	1	-1	41	53
CaMK2alfa	41	1	82	9
CaMK4	7	-6	-8	-4
CDC2/CDK1	57	5	93	60
CHK1	-4	-9	37	43
CHK2	-10	-5	4	-3
c-Met	15	-8	97	61
CSK	9	10	99	75
EphB4	11	0	99	65
ERK1	4	-3	8	1

## ES 2 465 971 T3

ERK (P42mapk)	9	2	11	2
FGFR4	0	-20	56	-12
FLT-1 (VEGFR1)	1	22	82	30
FLT-3	62	86	100	102
Fyn	7	2	87	55
IGF1R	20	-3	22	0
IRK (InsR)	4	-2	21	5
JNK 2	-2	11	32	5
KDR (VEGFR2)	14	6	98	58
Lck	17	71	97	100
Lyn	26	15	99	86
MAPKAPK2	-4	-10	4	2
MEK1/MAP2K1	4	-2	12	-2
p38alfa	6	-28	32	-22
p38delta	-10	1	-22	5
p38gamma	4	-1	-15	-5
PDGFRbeta	4	3	88	59
PDK1	4	-2	69	2
PKA	0	-2	-6	-7
PKCalfa	-2	3	7	6
PKCbeta 1	1	-2	0	-2
PKCbeta 2	4	-2	11	26
PKCgamma	7	3	8	10
Ret	14	10	99	86
ROCK2	39	-8	88	32
RSK2	17	1	48	22
Src	-10	13	26	51
Syk	--	-1	--	--
TRKA	54	93	100	101

La Tabla 3 anterior muestra los valores del porcentaje de inhibición obtenidos para los Ejemplos A2, A13, A22 y A24 a concentración 10  $\mu$ M. A partir de estos datos de inhibición es evidente que determinadas quinasas, por ejemplo, quinasa Abl, CSK, FLT-3, Lck, Lyn, Ret y TRKA son inhibidas por los compuestos de la invención. Estas actividades pueden conferir un beneficio terapéutico adicional a estos compuestos.

La actividad inhibidora de compuestos seleccionados de la invención se evaluó frente a un panel de 284 enzimas quinasas diferentes por Millipore Corporation. El % de inhibición se determinó por la fórmula; % de inhibición = 100 x (1 – (valor experimental – valor de fondo)/(control de alta actividad – valor de fondo)).

**Tabla 4:** Valores de porcentaje de inhibición para los Ejemplos A33, A39 y A42 a concentración 0,1  $\mu$ M

Quinasa	% de Inhibición a 0,1 $\mu$ M		
	A33	A39	A42
Abl	72	68	77
Abl(m)	96	82	92
Abl (H396P)	93	77	93
Abl (M351T)	95	77	91
Abl (Q252H)	83	59	83
Abl(T315I)	94	90	98
Abl(Y253F)	78	43	75
ALK	32	20	64
Arg	94	61	89
Arg(m)	96	58	90
ARK5	67	23	86
Aurora-A	96	70	100
Aurora-B	100	102	101
Bmx	68	35	92
EphA1	22	17	61
EphB1	34	15	54
FGFR1	87	10	96
FGFR1(V561M)	91	18	91
FGFR2	82	34	88
FGFR2(N549H)	75	38	87
FGFR3	91	60	90
Flt3	28	2	54
GCK	51	16	80
IRAK1	24	49	52
Itk	34	9	82
Lck	48	-3	77
Lck activada	41	62	90
MuSK	18	72	90

Ret (V804L)	43	24	60
Ron	42	3	62
Ros	23	17	93
Tie2	83	32	98
Tie2(R849W)	40	38	83
Tie2(Y897S)	49	40	92
TrkA	97	93	100
TrkB	98	70	101

La Tabla 4 anterior muestra los valores de porcentaje de inhibición obtenidos para los Ejemplos A33, A39, y A42 a concentración 0,1  $\mu\text{M}$ . A partir del panel de 284 quinasas, sólo los ejemplos que mostraron más del 50% de inhibición a 0,1  $\mu\text{M}$  se indican en la Tabla 4. A partir de estos datos de inhibición es evidente que determinadas quinasas, por ejemplo, quinasa Abl, Arg, AurA, AurB, FGFR3, TrkA y TRKB son inhibidas por los compuestos de la invención. Estas actividades pueden conferir un beneficio terapéutico adicional a estos compuestos.

**Ejemplo J: Datos en líneas celulares cancerosas de los compuestos de la invención**

Se sembraron células de cáncer de mama (MCF-7, MDA-MB-468, HCC1954), células de cáncer de colon (SW620) y células de cáncer de pulmón (A549), junto con células primarias epiteliales mamarias humanas (HMEC), (1.000 a 4.000 por 80  $\mu\text{l}$  por pocillo dependiendo de la velocidad de crecimiento celular) en placas de 96 pocillos, 24 horas antes de la extensión del compuesto. Los compuestos se prepararon como disoluciones madre 10mM en 100% DMSO que se diluyeron con medio de crecimiento celular DMEM (Medio de Eagle modificado por Dulbecco) (Invitrogen, Burlington, ON, Canadá) que contenía 10% FBS (Suero Fetal Bovino) a concentraciones que variaron de 50 nM a 250  $\mu\text{M}$ . Se extendieron alícuotas (20  $\mu\text{l}$ ) de cada concentración en 80  $\mu\text{l}$  de las células pre-sembradas en las placas de 96 pocillos para preparar concentraciones finales de 10 nM a 50  $\mu\text{M}$ . Las células se cultivaron durante 5 días antes de realizar el ensayo Sulforodamina B (SRB) para determinar la actividad inhibidora del crecimiento celular del compuesto.

La Sulforodamina B (adquirida en Sigma, Oakville, ON, Canadá) es un agente de tinción soluble en agua que se une a los aminoácidos básicos de las proteínas celulares. Así, la medida colorimétrica del agente de tinción unido proporciona una estimación de la masa proteica total que está relacionada con el número de células. Las células se fijan in situ aspirando suavemente el medio de cultivo y añadiendo 50  $\mu\text{l}$  de ácido trifluoroacético (TCA) al 10% enfriado en hielo por pocillo e incubando a 4°C durante 30-60 min. Las placas se lavan con agua cinco veces y se dejan secar al aire durante 5 min. La adición de 50  $\mu\text{l}$  de disolución SRB al 0,4% (p/v) en 1% (v/v) ácido acético a cada pocillo y la incubación durante 30 min a RT completa la reacción de tinción. Después de la tinción, las placas se lavan cuatro veces con 1% ácido acético para eliminar el agente de tinción no unido y se dejan secar al aire durante 5 min. El tinte se solubiliza con 100  $\mu\text{l}$  de 10 mM Tris pH 10,5 por pocillo. La absorbancia se lee a 570 nm.

El porcentaje (%) de inhibición relativa del crecimiento se calculó comparando con células tratadas sólo con DMSO (100%). Se determinaron las GI<sub>50</sub> para los compuestos con actividad citotóxica. La GI<sub>50</sub> se calculó usando software GraphPad PRISM (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EEUU). La GI<sub>50</sub> (inhibición del crecimiento) es la concentración del compuesto que causa el 50% de inhibición del crecimiento celular.

En la Tabla 5 siguiente, se proporcionan los intervalos del valor GI<sub>50</sub> para varios ejemplos de compuestos frente a una línea celular de cáncer de mama luminal (MCF-7), dos líneas celulares de cáncer de mama basal (MDA-MB-468, HCC1954), una línea celular de cáncer de pulmón (A549), una línea celular de cáncer de colon (SW-620) y células de mama primarias (HMEC). Los compuestos de los ejemplos demostraron una actividad variada de actividad de inhibición del crecimiento/muerte celular frente a las células cancerosas de de cáncer de mama luminal y célula de cáncer de mama basal, cáncer de pulmón y cáncer de colon. En general, estos compuestos mostraron menos o poca actividad frente a las células normales como se ejemplifica por HMEC. Los intervalos de GI<sub>50</sub> se indican como "A", "B", "C" y "D", para valores menores de o iguales a 0,1  $\mu\text{M}$ ; aquellos mayores de 0,1  $\mu\text{M}$  y menores de o iguales a 1  $\mu\text{M}$ ; aquellos mayores de 1  $\mu\text{M}$  y menores de o iguales a 10  $\mu\text{M}$ ; y aquellos mayores de 10  $\mu\text{M}$ , respectivamente.

**Tabla 5:** Datos de inhibición del crecimiento celular

Ejemplo #	Intervalo de GI <sub>50</sub> de la Línea Celular
-----------	---

ES 2 465 971 T3

	MCF-7	MDA-MB-468	A-549	SW-620	HCC-1954	HMEC
A2	D	D	D	D	D	--
A4	C	C	D	C	C	--
A6	B	B	B	B	B	--
A7	B	B	B	B	B	--
A13	A	B	A	A	B	D
A14	A	A	A	A	C	--
A15	C	C	C	C	C	--
A16	A	B	A	C	C	D
A17	C	C	C	C	--	--
A18	B	B	C	C	C	--
A19	B	B	B	C	B	--
A20	C	B	C	D	C	--
A21	A	B	C	C	D	--
A22	B	B	B	B	C	D
A23	A	A	A	A	C	D
A24	B	A	A	A		D
A25	C	B	B	C	D	--
A26	B	B	B	B	C	--
A27	C	B	C	C	C	--
A28	C	A	C	A	C	--
A29	C	A	B	B	C	C
A30	C	B	B	B	C	C
A31	A	A	A	B	C	--
A33	A	A	A	A	A	D
A34	--	--	--	B	C	--
A35	A	A	A	A	C	D
A37	D	B	A	A	D	--
A38	B	A	A	B	D	--
A39	A	A	A	A	C	D
A41	A	A	A	C	C	--
A42	A	A	A	A	B	D
A43	C	C	C	C	D	--

ES 2 465 971 T3

A45	C	B	B	C	D	--
A46	C	C	C	D	D	--
A47	C	C	C	C	C	--
A48	A	A	A	C	C	--
A49	A	A	A	C	C	--
A50	C	B	B	C	D	--
A51	A	A	A	A	A	--
A52	C	C	B	C	C	--
A55	B	A	A	B	C	--
A56	B	A	A	A	B	D
A57	B	B	B	B	C	--
A58	D	A	A	A	C	D
A59	--	A	A	A	C	D
A60	A	A	A	B		--
A60	B	A	A	A	A	C
A61	C	A	A	A	C	--
A62	A	A	A		C	--
A63	A	A	A	A	C	--
A64	A	A	A	A	B	--
A65	B	A	A	A	A	D
A65	A	A	A	A	B	--
A67	A	A	A	A	A	--
A68	A	A	A	A	A	--
A69	A	A	A	A	B	--
A70	C	B	B	C	C	--
A71	B	B	B	B	B	--
A72	B	A	A	A	C	--
A73	C	A	A	A	C	--
A74	C	A	A	A	C	--
A75	B	A	A	A	D	--
A76	B	B	B	C	C	--
A77	C	B	B	B	C	--
A78	C	A	A	A	B	--

ES 2 465 971 T3

<b>A79</b>	B	A	A	A	C	--
<b>A83</b>	C	A	A	A	C	--
<b>A86</b>	D	C	C	C	D	--
<b>A87</b>	A	A	A	B	C	--
<b>A89</b>	C	A	A	B	C	--
<b>A90</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A91</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A92</b>	A	A	A	A	B	D
<b>A93</b>	C	C	C	C	C	--
<b>A94</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A95</b>	C	A	A	A	C	--
<b>A96</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A97</b>	A	A	A	A	B	D
<b>A98</b>	B	A	A	A	D	--
<b>A99</b>	A	A	A	A	B	D
<b>A100</b>	B	B	A	A	C	--
<b>A101</b>	B	A	A	B	C	--
<b>A102</b>	C	A	A	B	D	--
<b>A103</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A104</b>	B	B	A	B	B	--
<b>A105</b>	A	A	A	A	A	D
<b>A106</b>	D	A	A	A	A	C
<b>A107</b>	C	B	C	C	D	--
<b>A108</b>	B	B	B	C	C	--
<b>A109</b>	A	A	A	A	A	--
<b>A110</b>	A	A	A	A	A	--
<b>A111</b>	D	A	A	B	D	--
<b>A112</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A115</b>	C	A	A	A	B	--
<b>A116</b>	A	A	A	B	B	--
<b>A117</b>	C	B	C	D	D	--
<b>A118</b>	C	B	C	C	D	--
<b>A119</b>	A	A	A	A	B	--

ES 2 465 971 T3

<b>A120</b>	A	A	A	A	B	D
<b>A121</b>	B	B	B	C	C	--
<b>A122</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A123</b>	B	A	B	B	C	--
<b>A124</b>	B	B	A	B	C	--
<b>A126</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A127</b>	C	A	A	A	C	--
<b>A129</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A130</b>	C	C	D	D	D	--
<b>A131</b>	C	A	A	A	B	--
<b>A132</b>	B	A	A	A	C	D
<b>A133</b>	A	A	A	B	D	--
<b>A134</b>	A	A	A	A	B	D
<b>A135</b>	A	A	A	B	D	--
<b>A136</b>	C	C	C	D	D	--
<b>A138</b>	B	B	B	C	C	--
<b>A139</b>	B	B	B	C	C	--
<b>A140</b>	A	A	A	C	C	--
<b>A145</b>	B	B	B	C	C	--
<b>A146</b>	C	A	A	A	C	--
<b>A147</b>	A	A	A	B	C	--
<b>A148</b>	B	B	B	C	D	--
<b>A149</b>	C	C	D	D	D	--
<b>A150</b>	B	B	B	B	D	--
<b>A151</b>	B	B	A	B	C	D
<b>A152</b>	B	A	A	B	C	--
<b>A154</b>	C	C	C	D	D	--
<b>A155</b>	C	C	C	C	D	--
<b>A157</b>	C	A	A	B	C	--
<b>A158</b>	C	A	B	B	D	--
<b>A159</b>	B	B	B	C	D	--
<b>A160</b>	C	A	A	A	A	D
<b>A161</b>	C	B	B	B	C	--

ES 2 465 971 T3

<b>A162</b>	B	A	A	B	C	--
<b>A163</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A165</b>	C	A	A	A	C	--
<b>A166</b>	C	B	B	B	D	--
<b>A167</b>	B	A	A	A	C	--
<b>A168</b>	B	B	A	B	B	--
<b>A169</b>	A	A	A		C	--
<b>A171</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A172</b>	B	A	A	A	C	--
<b>A173</b>	B	B	B	B	B	--
<b>A174</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A175</b>	B	A	A	A	B	C
<b>A176</b>	B	A	A	A	B	--
<b>A177</b>	A	A	A	A	A	--
<b>A178</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A179</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A180</b>	B	A	A	A	B	--
<b>A181</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A182</b>	A	A	A	A	A	--
<b>A183</b>	A	A	A	A	C	--
<b>A184</b>	B	A	A	A	D	--
<b>A185</b>	A	A	A	B	A	--
<b>A186</b>	B	A	A	A	C	--
<b>A187</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A188</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A189</b>	A	A	A	A	A	C
<b>A190</b>	A	A	A	A	A	C
<b>A191</b>	C	A	A	B	C	D
<b>A192</b>	B	A	A	A	B	D
<b>A193</b>	B	A	A	B	A	C
<b>A194</b>	A	A	A	B	D	D
<b>A196</b>	A	A	A	A	B	--
<b>A197</b>	A	A	A	A	B	--

A198	A	A	A	B	A	--
A199	A	A	A	A	D	--
A200	D	A	A	A	C	--
A201	B	A	A	A	B	--
A202	C	A	A	A	C	--
A203	A	A	A	A	C	--
A204	C	A	A	A	D	--
A205	B	A	A	A	B	--
A206	A	A	A	A	C	--
A207	B	B	A	A	C	--
A208	B	A	A	A	B	--
A209	B	B	B	C	C	--
A210	B	B	B	B	C	--
A211	B	A	A	B	C	--
A212	A	A	A	A	C	--
A213	C	A	A	A	D	--
A214	A	A	A	C	C	--
A215	A	A	A	A	A	--
A216	B	A	A	A	C	--
A217	A	A	A	B	B	--
A218	A	A	A	B	A	--
A219	B	A	A	A	B	--
A220	B	A	A	A	D	--
A221	D	A	A	B	C	--

Además de las líneas celulares ensayadas como se ha descrito anteriormente, se han ensayado compuestos seleccionados frente a un panel extendido. Éstos incluyen: líneas celulares de cáncer de mama (T47 D, MDA-MB-231, HS578T, BT474, SKBR3, HCC1954), una línea celular de cáncer de pulmón (H358), líneas celulares de cáncer de cerebro (A172, Hs683, SK-N-SH), líneas celulares de cáncer de colon (Colo 205, CT-15, HCT116+/-, HCT116+/+), líneas celulares de cáncer de ovario (OVCAR-3, SK-OV-3, SW 626), una línea celular de melanoma (518A2), una línea celular de cáncer de próstata (PC-3) y una línea celular de mama inmortalizada (184A1). El ensayo de sulforodamina B (SRB) descrito anteriormente se usó para ensayar los compuestos de ensayo frente al panel extendido (Tabla 6). Los intervalos de GI<sub>50</sub> se indican como "A", "B", "C" y "D" para valores menores de o iguales a 0,1 µM; aquellos mayores de 0,1 µM y menores de o iguales a 1 µM; aquellos mayores de 1 µM y menores de o iguales a 50 µM; y aquellos mayores de 50 µM, respectivamente.

**Tabla 6:** Datos de inhibición del crecimiento celular

Ejemplo # Línea celular	Intervalo de GI <sub>50</sub>		
	A13	A22	A23
T47 D	C	C	A
MDA-MB-231	A	B	A
HS578T	C	B	A
BT474	C	C	C
SKBR3	C	C	C
H358	A	C	A
A172	A	B	A
Hs683	A	B	A
SK-N-SH	D	C	A
Colo 205	A	B	A
HCT-15	C	B	C
HCT116+/-	C	C	C
HCT116+/+	C	C	C
OVCAR-3	A	C	A
SK-OV-3	C	C	C
SW 626	C	C	C
518A2	A	B	A
PC-3	C	C	C
184A1	B	C	C

#### Ejemplo K: Ensayo de angiogénesis *in vitro*.

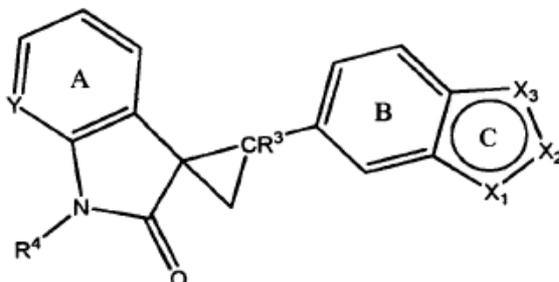
5 Determinados compuestos de la invención presentaron actividad micromolar y submicromolar frente a Tirosina Quinasas de Receptor (RTK) tales como FGFR2, VEGFR1, VEGFR2 y PDGFBeta. La actividad frente a estas RTK puede resultar en actividad antiangiogénica que está asociada con un crecimiento tumoral y/o regresión del tumor ralentizado. Para medir los efectos antiangiogénicos de los compuestos de la invención, se ensayaron ejemplos seleccionados en un ensayo de angiogénesis como se describe a continuación. Obsérvese que los compuestos de los Ejemplos A13, A22 y A23 mostraron efectos anti-angiogénicos a concentraciones submicromolares (**Figuras 1 y 2**).

10 Las células HUV-EC-C se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC, CRL-1730), y se usaron en un subcultivo temprano para el ensayo. El kit de Ensayo de Angiogénesis *in vitro* (Chemicon) se usó según la recomendación del fabricante. Una mezcla enfriada en hielo de ECMatrix se transfirió a una placa de 96 pocillos enfriada previamente. Después de que hubiera solidificado la disolución de la matriz (incubación >1hr a 37°C), se mezclaron 8.000 células con la concentración apropiada de inhibidor (en 100 microlitros de EGM-2) y se plaquearon en cada pocillo. El antiangiogénico clínico, Sutent se usó como un control positivo en comparación con un compuesto de la invención, A13. Después de incubar a 37°C durante 4 hr, se inspeccionó la formación de tubos. Se usaron dos métodos, reconocimiento de patrón y recuento de puntos de ramificación, para cuantificar la progresión de la angiogénesis y se expresó como un porcentaje del recuento de tubos control (**Figuras 1 y 2**).

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a las realizaciones ejemplares de ésta, los expertos en la técnica entenderán que pueden hacerse varios cambios en forma y detalles en ésta sin apartarse del alcance de la invención englobado por las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

5 el anillo A está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes representados por R<sup>a</sup> y el anillo B está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes representados por R<sup>b</sup>;

el anillo C es un anillo heteroaromático de 5 miembros en el que uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es N, uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es NR<sup>5</sup>, y uno de X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> es N o CR<sup>6</sup>;

Y es independientemente N o CH o CR<sup>a</sup>;

10 cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente:

halógeno, -C(O)OR<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>1</sup>, -C(S)R<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OC(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -S(O)R<sup>1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>S(O)R<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)OR<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)ONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>; -NO<sub>2</sub>, -CN, -NCS; o dos grupos R<sup>a</sup> *orto* tomados conjuntamente forman -O-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-O-, -S-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-S- o -[CH<sub>2</sub>]<sub>q</sub>-; o

15 grupo alifático C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>C(O)R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(O)OR<sup>21</sup>, -OC(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -C(O)R<sup>21</sup>, -C(O)OR<sup>21</sup> y -OC(O)R<sup>21</sup>; o

20 (alquileno C<sub>0-10</sub>)-Ar<sup>1</sup>, (alquenileno C<sub>2-10</sub>)-Ar<sup>1</sup>, en el que Ar<sup>1</sup> es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (alcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, aminoalquilo C<sub>1-10</sub>, (alquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (dialquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, -N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>C(O)R<sup>21</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NRC(O)ON(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -C(O)R<sup>21</sup>, -C(O)OR<sup>21</sup>, -OC(O)R<sup>21</sup>, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>;

cada R<sup>1</sup> es independientemente:

30 i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NCS, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alifático, (alquileno C<sub>1-10</sub>)-Ar<sup>10</sup>, (alquenileno C<sub>2-10</sub>)-Ar<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(S)R<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>; o

35 iii) un grupo alifático C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NCS, Ar<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(S)R<sup>10</sup>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>12</sup>

$^{12}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$  y  $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,

con la condición de que  $\text{R}^1$  es distinto de hidrógeno cuando  $\text{R}^a$  o  $\text{R}^b$  es  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^1$ ,  $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})\text{R}^1$  o  $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^1$ ; y

5 cada  $\text{R}^2$  es independientemente  $-\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o, tomado conjuntamente con  $\text{NR}^1$ , forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ , halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ )alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$ )alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (fenilo)alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilcarboniloxi  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

$\text{R}^3$  es  $-\text{H}$ , halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

15 cada uno de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  es independientemente  $-\text{H}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo,  $-\text{C}(\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ),  $-\text{C}(\text{O})$ (fenilo),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (fenilo),  $-\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) o  $-\text{S}(\text{O})_2$ (fenilo), en el que cada alquilo en los grupos representados por  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$  y haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , y en el que cada fenilo en los grupos representados por  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  y haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ;

20  $\text{R}^6$  es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,  $\text{R}'$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ ,  $-\text{SOR}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{ON}(\text{R})_2$ , o  $-\text{NRSO}_2\text{N}(\text{R})_2$ ;

cada  $\text{R}^{10}$  es independientemente:

i) hidrógeno;

25 ii) un grupo arilo  $\text{C}_{6-14}$  o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (haloalcoxi  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-10}$ , aminoalquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ )alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (fenilo)alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , alquilcarboniloxi  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_{1-10}$  y alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-10}$ ; o

30 iii) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-10}$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, haloalquilo  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-10}$ , alquilcarboniloxi  $\text{C}_{1-10}$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_{1-10}$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-10}$  y fenilo, estando sustituido dicho fenilo opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ;

35 cada  $\text{R}^{11}$  es independientemente  $\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ , o

40  $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$  tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ , halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ )alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , (dialquilamino  $\text{C}_{1-6}$ )alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilcarboniloxi  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_{1-6}$  y alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

cada  $\text{R}^{12}$  es independientemente  $\text{R}^{10}$  con la condición de que  $\text{R}^{12}$  no sea hidrógeno;

45 cada  $\text{R}^{21}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por  $\text{R}^{21}$  está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , y en el que el grupo alquilo representado por  $\text{R}^{21}$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ; o

50  $\text{N}(\text{R}^{21})_2$  forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano,  $=\text{O}$ , alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y amino; y

5 cada R<sup>22</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R<sup>22</sup> está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y en el que el grupo alquilo representado por R<sup>22</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>;

10 cada R es independientemente hidrógeno, C<sub>1-10</sub> alifático, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el grupo alifático representado por R está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, y en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R, y los sustituyentes fenilo y heteroarilo para el grupo alifático representado por R independientemente están sustituidos opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, o

15 N(R)<sub>2</sub> forma un grupo heterocíclico no aromático sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; y

20 cada R' es independientemente C<sub>1-10</sub> alifático, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o grupo heterocíclico de 9-12 miembros, en el que el grupo alifático representado por R' está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, grupo heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -C(O)H, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), y en el que cada uno de los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico representados por R', y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R' independientemente están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, nitro, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O-(grupo heterocíclico no aromático), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alcoxi C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>0-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>0-6</sub>, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C<sub>0-6</sub> (sustituido opcionalmente con halógeno, -OH, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub> o grupo heterocíclico no aromático), (heteroarilo de 5-6 miembros)alcoxi C<sub>1-6</sub>, (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo);

40 cada Ar<sup>10</sup> es independientemente un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C<sub>1-10</sub>), -S(alquilo C<sub>1-10</sub>), alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, (haloalcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (alcoxi C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-10</sub>), (alquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (dialquilamino C<sub>1-10</sub>)alquilo C<sub>1-10</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-10</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>1-10</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-10</sub>, dialquilamino C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-10</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1-10</sub>;

45 cada p es 1, 2 ó 3; y

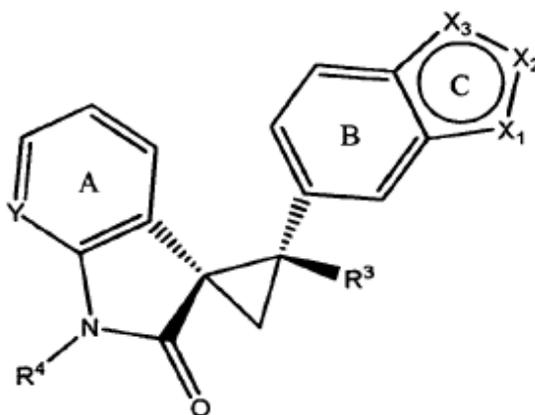
cada q es 2, 3, 4 ó 5.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

50 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada alquilo en los grupos representados por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, y en el que cada fenilo en los grupos representados por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y

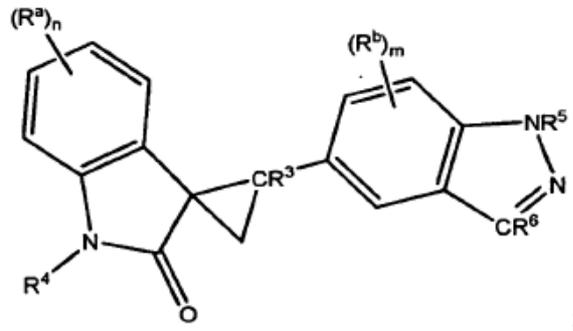
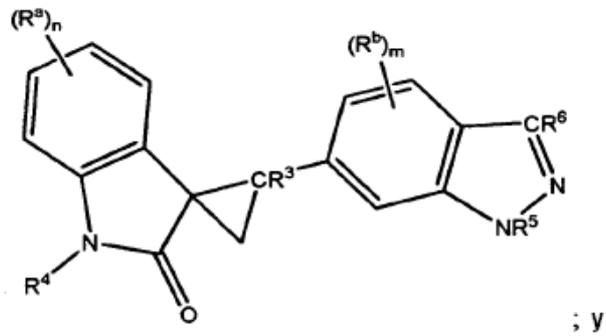
5 cada R' es independientemente C<sub>1-10</sub> alifático, fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que el grupo alifático representado por R' está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), , -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), y en el que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R', y los grupos fenilo y heteroarilo en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R' independientemente están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, nitro, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), (haloalcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>0-6</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C<sub>0-6</sub>, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C<sub>0-6</sub> (sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-6</sub>), y -S(O)<sub>2</sub>(fenilo).

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural siguiente:



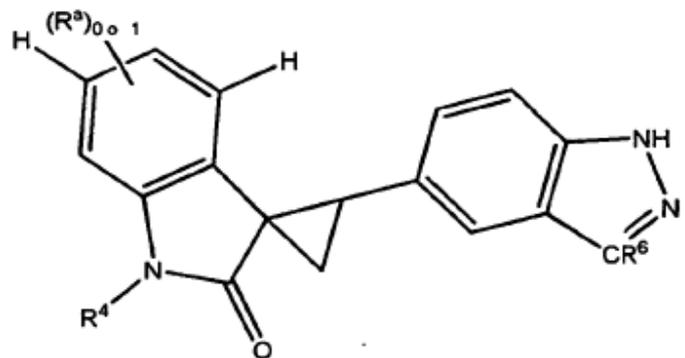
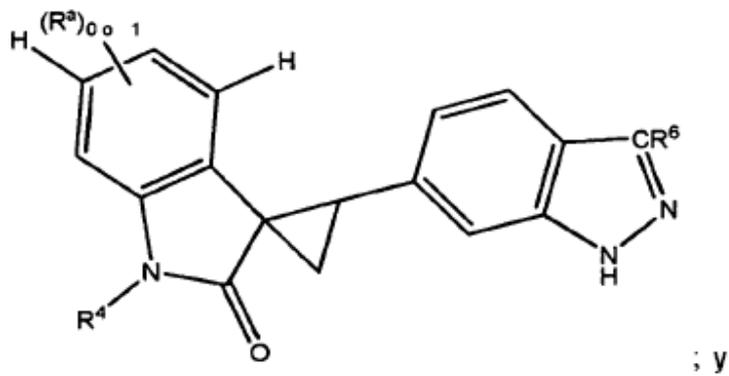
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

20 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto está representado por una fórmula estructural seleccionada de:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que n es 0, 1, 2 ó 3; y m es 0, 1 ó 2.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el compuesto está representado por una fórmula estructural seleccionada de:

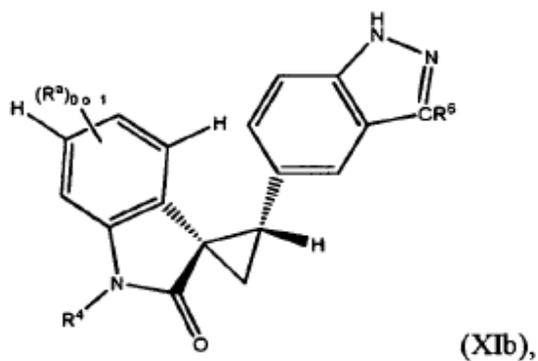
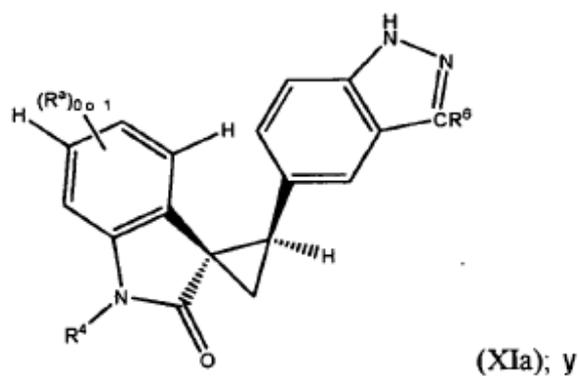
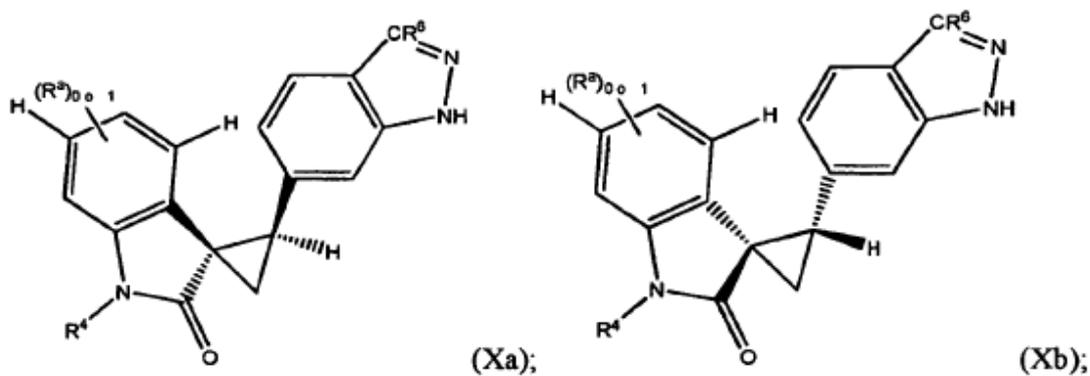


5

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que  $R_4$  es  $-H$ , metilo, etilo, 2-metoxietilo o  $-CH_2CONH_2$ .

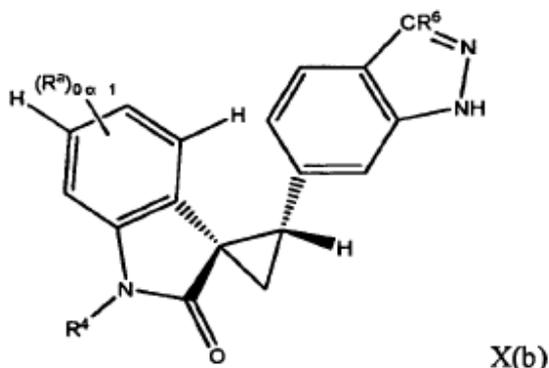
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto está representado por una fórmula estructural seleccionada de:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

9. El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 u 8 en el que:

5  $R^4$  es -H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, -C(O)(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)O(fenilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo  $C_{1-6}$ ) o -S(O)<sub>2</sub>(fenilo), en el que cada fenilo en el grupo representado por  $R^4$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , ciano y nitro.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 7-9, en el que:

10  $R^6$  es fenilo sustituido opcionalmente, heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente), -CH=CH-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente), -C≡C-(fenilo sustituido opcionalmente) o -C≡C-(heteroarilo de 5-12 miembros sustituido opcionalmente).

15 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 7-10, en el que  $R^6$  es fenilo sustituido opcionalmente, -CH=CH-(fenilo sustituido opcionalmente) o -C≡C-(fenilo sustituido opcionalmente).

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5 ó 7-11, en el que:

20 cada  $R^a$  es independientemente halógeno, ciano, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, -OC(O)R<sup>1</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que el alquilo  $C_{1-6}$  representado por  $R^a$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -S(alquilo  $C_{1-6}$ ), haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alquilcarboniloxi  $C_{1-6}$ , alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$  y alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ ; y el fenilo o el heteroarilo de 5-12 miembros representado por  $R^a$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -S(alquilo  $C_{1-6}$ ), alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , (haloalcoxi  $C_{1-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , (alcoxi  $C_{1-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , (aminoalquilo  $C_{1-6}$ ), (alquilamino  $C_{1-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , (dialquilamino  $C_{1-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , (fenilo)alquilo  $C_{1-6}$ , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo  $C_{1-6}$ , amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alquilcarboniloxi  $C_{1-6}$ , alcoxicarbonilo  $C_{1-6}$  y alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ ; y

30 cada  $R^1$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -O(alquilo  $C_{1-3}$ ), -S(alquilo  $C_{1-3}$ ) y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ; y

cada  $R^2$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-6}$ .

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5 ó 7-12, en el que  $R^a$  es -F, metoxi, metilo o etilo.

35 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5 ó 7-12, en el que  $R^a$  es halógeno, ciano, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>1</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OR<sup>1</sup> o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ; y

el fenilo y el heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por  $R^6$  está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , (aminoalquilo  $C_{1-6}$ ), (alquilamino  $C_{1-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , (dialquilamino  $C_{1-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ ,

(fenil)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-pirrolidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-piperacinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-oxazepanilo, en el que el *N*-piperacinilo está sustituido opcionalmente en *N'* con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>.

5 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10, 12, 13 ó 14 en el que el heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por R<sup>6</sup> es piridinilo, pirimidinilo o piracinilo sustituido opcionalmente.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 ó 7-15, en el que:

R<sup>6</sup> es -CH=CH-(fenilo);

10 en el que el fenilo en -CH=CH-(fenilo) está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (aminoalquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (dialquilamino C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (fenilo)alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-morfolinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-pirrolidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-piperacinilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-*N*-oxazepanilo, en el que el *N*-piperacinilo está sustituido opcionalmente en *N'* con alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que:

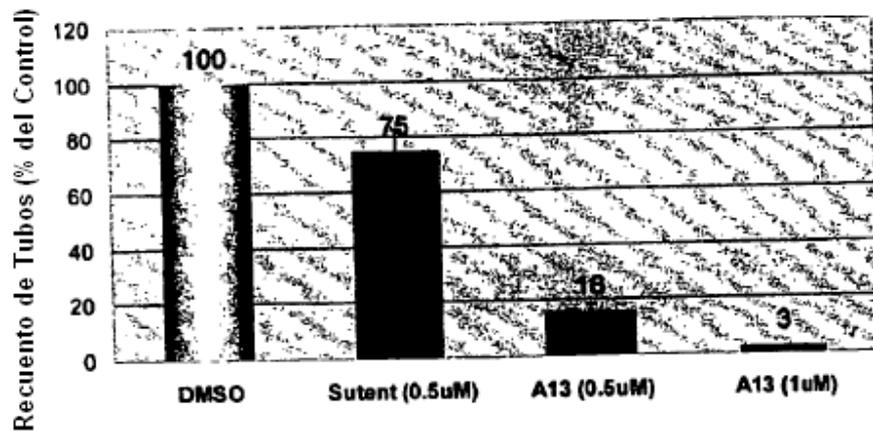
R<sup>a</sup> es -F, metilo, etilo o metoxi; y

15 R<sup>4</sup>, cuando está presente, es -H o metilo.

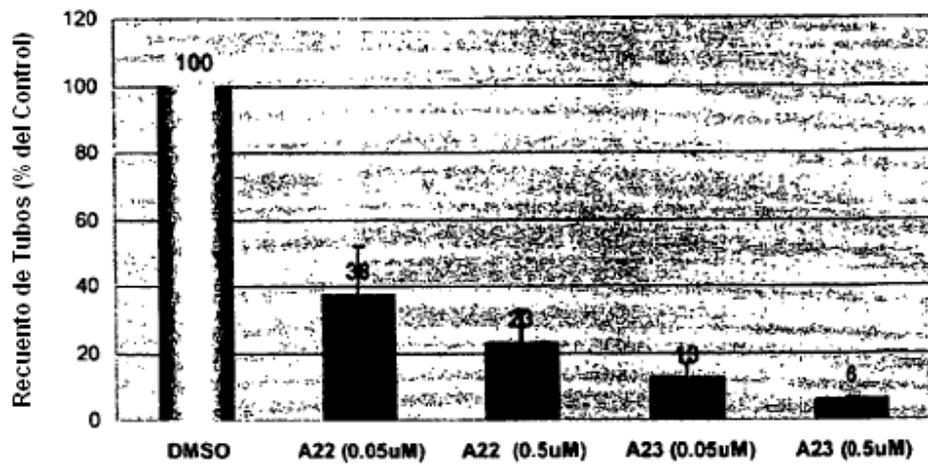
18. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la preparación de una composición farmacéutica para tratar cáncer.

20 20. El compuesto de la reivindicación 19 en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cerebro, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, linfoma, leucemia, melanoma, sarcoma, paraneoplasia, osteosarcoma, germinoma, glioma y mesotelioma.



**Figura 1.** Compuesto del ejemplo A13 en el Ensayo de Formación de Tubos en Células HUVEC



**Figura 2.** Compuestos de los ejemplos A22 y A23 en el Ensayo de Formación de Tubos en Células HUVEC