

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 168**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

**C07D 471/14** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**C07D 487/14** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61K 31/4353** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2012 E 12783837 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2773638**

54 Título: **Compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona como inhibidores de la actividad de Btk**

30 Prioridad:

**03.11.2011 US 201161555393 P**

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

**29.12.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CRAWFORD, JAMES JOHN;  
ORTWINE, DANIEL FRED;  
WEI, BINQING y  
YOUNG, WENDY B.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 555 168 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

Compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona como inhibidores de la actividad de Btk

## 5 Campo de la invención

La invención se refiere generalmente a compuestos para tratar trastornos mediados por Tirosina Quinasa de Bruton (Btk) incluyendo inflamación, inmunológicos, y cáncer, y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de Btk. La invención también se refiere a métodos de uso de los compuestos para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamíferos, o condiciones patológicas asociadas.

## Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas, la mayor familia de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. La Tirosina Quinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo de linfocitos B tempranos así como de la activación, señalización, y supervivencia de linfocitos B maduros.

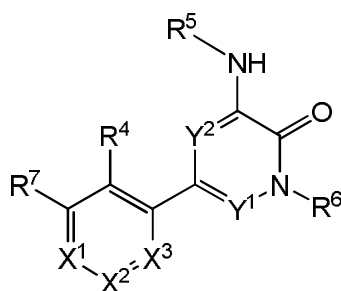
La señalización de linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) puede conducir a un amplio intervalo de salidas biológicas, que a su vez depende de la etapa de desarrollo del linfocito B. La magnitud y la duración de las señales del BCR se deben regular de forma precisa. La señalización mediada por BCR aberrante puede causar la desregulación de la activación de linfocitos B y/o la formación de autoanticuerpos patogénicos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La mutación de Btk en seres humanos conduce a agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Esta enfermedad está asociada con alteración de la maduración de linfocitos B, disminución de producción de inmunoglobulina, compromiso de las respuestas inmunes independientes de linfocitos T y una acusada atenuación de la señal sostenida de calcio después de estimulación BCR. Se han establecido evidencias del papel de Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias en modelos de ratón deficientes en Btk. Por ejemplo, en modelos murinos preclínicos convencionales de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha mostrado que la deficiencia de Btk da como resultado una mejoría acusada de la evolución de la enfermedad. Además, los ratones con deficiencia de Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y pueden ser menos susceptibles a artritis inducida por *Staphylococcus*. Un gran cuerpo de evidencias apoya el papel de los linfocitos B y el sistema inmune humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las sustancias terapéuticas basadas en proteínas (tales como Rituxan) desarrolladas para reducir los linfocitos B, representan un enfoque para el tratamiento de numerosas enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Debido al papel de la Btk en la activación de linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por linfocitos B (tal como la producción de autoanticuerpos). Btk también se expresa en osteoclastos, mastocitos y monocitos y se ha mostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones se asocia con la alteración de la activación de mastocitos mediada por IgE (disminución acusada de liberación de TNF-alfa y otras citoquinas inflamatorias), y la deficiencia de Btk en seres humanos se asocia con una gran reducción de la producción de TNF-alfa por monocitos activados.

Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias tales como: LES, artritis reumatoide, múltiples vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, y asma (Di Paolo *et al.* (2011) *Nature Chem. Biol.* 7(1):41-50; Liu *et al.* (2011) *Jour. of Pharm. and Exper. Ther.* 338(1):154-163). Además, se ha informado que Btk desempeña un papel en la apoptosis; por lo tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de cáncer, así como de linfomas, leucemia, y otras neoplasias hematológicas de linfocitos B. Además, dado el papel de Btk en la función de los osteoclastos, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos óseos tales como osteoporosis. Se han informado inhibidores específicos de Btk (Liu (2011) *Drug Metab. and Disposition* 39(10):1840-1849; y documentos de Patente US 7884108, WO 2010/056875; WO2010100070; US 7405295; US 7393848; WO 2006/053121; US 7947835; US 2008/0139557; US 7838523; US 2008/0125417; US 2011/0118233; PCT/US2011/050034 "PYRIDINONES/PYRAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", presentado el 31 de agosto de 2011; PCT/US2011/050013 "PYRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", presentado el 31 de agosto de 2011; US Ser. No. 13/102720 "PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE", presentado el 6 de mayo de 2011).

## Sumario de la invención

La invención se refiere generalmente a la Fórmula I, compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona con actividad moduladora de Tirosina Quinasa de Bruton (Btk).

Los compuestos de Fórmula I tienen las estructuras:



I

incluyendo estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los diversos sustituyentes se definen posteriormente en el presente documento.

5 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica compuesta por un compuesto Fórmula I y un vehículo, sustancia del deslizamiento, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico.

10 Otro aspecto de la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención incluye compuestos (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente con una enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediado por tirosina quinasa de Bruton.

La invención incluye un kit para tratar una afección mediada por tirosina quinasa de Bruton, que comprende: a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I; y b) instrucciones para su uso.

La invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso como un medicamento, y para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediado por tirosina quinasa de Bruton.

La invención incluye el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y en el que el medicamento media tirosina quinasa de Bruton.

La invención incluye métodos para preparar un compuesto de Fórmula I.

Breve descripción de las figuras

35 La Figura 1 muestra la preparación de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101 partiendo de 2,2,2-tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)etanona 101a.

La Figura 2 muestra la preparación de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 102 partiendo de 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona 102a.

La Figura 3 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 103 partiendo de 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a.

45 La Figura 4 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 104 partiendo de 4-bromo-2-cloronicotinaldehído 104a.

La Figura 5 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il]piridina 105 partiendo de N-metoxi-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida 105a.

La Figura 6 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il]piridina-4-carbaldehído 106 partiendo de 3,3-dimetilciclopentanona 106a.

La Figura 7 muestra la preparación de 10-[4-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-4-(hidroximetil)piridin-3-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 107 partiendo de (E)-3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de etilo 107a.

La Figura 8 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 108 partiendo de 4-cloro-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridina-3-carbaldehído 108a.

5 La Figura 9 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 109 partiendo de 4-cloro-2-(4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il)piridina-3-carbaldehído 109a.

10 La Figura 10 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 110 partiendo de 1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 110a.

La Figura 11 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 111 partiendo de (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona 111a.

15 La Figura 12 muestra la preparación de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1(2H)-ona 112 partiendo de 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 112a.

20 La Figura 13 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 113 partiendo de (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 113a.

La Figura 14 muestra la preparación de (R)-2-(4-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 114 partiendo de (R)-5-bromo-3-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona 114a.

25 La Figura 15 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 115 partiendo de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 115a.

30 La Figura 16 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina 116 partiendo de 3-bromo-5-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)piridina-4-carbaldehído 116a.

La Figura 17 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 117 partiendo de 5-(metiltio)-2-nitropiridina 117a.

35 La Figura 18 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 118 partiendo de 5-amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo 118a.

40 La Figura 19 muestra la preparación de (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 119 partiendo de acetato de (S)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 119a.

La Figura 20 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 120 partiendo de 5-bromo-3-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 120a.

45 La Figura 21 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 121 partiendo de 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 121a.

50 La Figura 22 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 122 partiendo de (2R,5S)-2,5-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 122a.

La Figura 23 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 123 partiendo de (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano 123a.

55 La Figura 24 muestra la preparación de 3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina 124 partiendo de 4-cloro-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)piridina-3-carbaldehído 124a.

La Figura 25 muestra la preparación de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, útil para la preparación de 140, partiendo de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo.

60 La Figura 26 muestra la preparación de 5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-amina, útil para la preparación de 266, partiendo de 3-nitro-1H-pirazol.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

65 A continuación se hará referencia con detalle a ciertas realizaciones de la invención, de las cuales se ilustran ejemplos en las estructuras y formulas complementarias. Mientras que la invención se describirá junto con las

realizaciones enumeradas, se debe entender que no se pretende que la invención se limite a estas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones o equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención que se define mediante las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá numerosos métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita de ningún modo a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de los materiales incorporados de bibliografía, patente, y similares, difieran de, o contradigan, la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas, o similares, prevalece la presente solicitud. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares equivalentes a los que se describen en el presente documento en la práctica o ensayo de la invención, posteriormente se describen métodos y materiales adecuados. Todos los documentos de publicación, solicitud de patente, patente, y otras referencias, que se mencionan en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. La nomenclatura que se usa en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique otra cosa.

#### Definiciones

Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" se refiere al intervalo de un sustituyente al mayor número posible de sustitución, es decir, del reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos con sustituyentes. El término "sustituyente" representa un átomo o un grupo de átomos que reemplaza a un átomo de hidrógeno de la molécula precursora. El término "sustituido" representa que un grupo especificado porta uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede portar múltiples sustituyentes y se proporciona una diversidad de sustituyentes posibles, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no necesitan ser los mismos. El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, elegidos independientemente entre el grupo de sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" significa de un sustituyente al mayor número posible de sustitución, es decir, del reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos con sustituyentes.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono ( $C_1$ - $C_{12}$ ), en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen posteriormente. En otra realización, un radical alquilo tiene de uno a ocho átomos de carbono ( $C_1$ - $C_8$ ), o de uno a seis átomos de carbono ( $C_1$ - $C_6$ ). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me,  $-CH_3$ ), etilo (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-propilo (n-Pr, n-propilo,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-propilo (i-Pr, i-propilo,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-butilo (s-Bu, s-butilo,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-pentilo (n-pentilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-butilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-1-butilo ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-metil-1-butilo ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-hexilo ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-hexilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-hexilo ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-metil-2-pentilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-3-pentilo ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butilo ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono ( $C_1$ - $C_{12}$ ), en el que el radical alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen posteriormente. En otra realización, un radical alquilenilo tiene de uno a ocho átomos de carbono ( $C_1$ - $C_8$ ), o de uno a seis átomos de carbono ( $C_1$ - $C_6$ ). Ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, metileno ( $-CH_2-$ ), etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), propileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), y similares.

El término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2$ - $C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono  $sp^2$ , en el que el radical alqueniilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ( $-CH=CH_2$ ), alilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ), y similares.

El término "alqueniileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2$ - $C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono  $sp^2$ , en el que el radical alqueniileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenileno o vinileno ( $-CH=CH-$ ), alilo ( $-CH_2CH=CH-$ ), y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ( $-C\equiv CH$ ), propinilo (propargilo,  $-CH_2C\equiv CH$ ), y similares.

El término "alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno ( $-C\equiv C-$ ), propinileno (propargileno,  $-CH_2C\equiv C-$ ), y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono ( $C_3-C_{12}$ ), tanto un anillo monocíclico de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo se pueden disponer en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o en forma de sistemas con puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares. Los grupos carbocíclicos están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono ( $C_6-C_{20}$ ) obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual del sistema de anillos aromático precursor. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Grupos arilo habituales incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

"Arileno" significa un radical hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono ( $C_6-C_{20}$ ) obtenido por la retirada de los átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillos aromático precursor. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Grupos arileno habituales incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y que se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos en el anillo en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo C los demás átomos en el anillo, en el que uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen posteriormente. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el momento actual), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidín-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolizínulo y N-piridil

ureas. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6, o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de cuales es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los grupos heterociclo heteroarilo pueden estar enlazados por un carbono (unidos por un carbono), o por un nitrógeno (unidos por un nitrógeno) en el que tal enlace posible. A modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos o heteroarilos enlazados por un carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos o heteroarilos enlazados por un nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o  $\beta$ -carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a tratamiento terapéutico, en el que el objeto es ralentizar (aliviar) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, tal como el desarrollo o la extensión de artritis o cáncer. Para los fines de la presente invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del alcance de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de la patología, retraso o ralentización de la evolución de la enfermedad, mejora o paliación de la patología, y remisión (parcial o total), tanto detectable como indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen aquellos con la afección o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular que se describe el presente documento. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más síntomas asociados con el cáncer. Dado que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia de cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo de evolución de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

"Trastorno inflamatorio", como se usa en el presente documento, se puede referir a cualquier enfermedad, trastorno, o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daño tisular del huésped, o pérdida de función tisular. "Trastorno inflamatorio" también se refiere a un estado patológico mediado por afluencia por quimiotaxis de leucocitos y/o neutrófilos.

"Inflamación", como se usa en el presente documento, se refiere a una respuesta localizada y protectora, provocada por lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir, o separar con una pared (secuestrar) tanto el agente perjudicial como el tejido perjudicado. La inflamación se asocia particularmente con la afluencia por quimiotaxis de leucocitos y/o neutrófilos. La inflamación es el resultado de infección con organismos y virus patogénicos y de medios no infecciosos tales como traumatismo o reperusión después de infarto del miocardio o apoplejía, respuesta inmune a antígenos extraños, y respuestas autoinmunes. Por lo tanto, los trastornos inflamatorios susceptibles de tratamiento con compuestos de Fórmula I abarcan trastornos asociados con reacciones del sistema de defensa específico así como con reacciones del sistema de defensa no específico.

"Sistema de defensa específico" se refiere al componente del sistema inmune que reacciona ante la presencia de antígenos específicos. Ejemplos de inflamación resultante de una respuesta del sistema de defensa específico incluyen la respuesta clásica a antígenos extraños, enfermedades autoinmunes, y el retraso de la respuesta de tipo hipersensible mediada por linfocitos T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de tejidos y órganos trasplantados sólidos, por ejemplo, trasplantes de riñón y médula ósea, y la enfermedad de injerto frente al huésped (GVHD), son ejemplos adicionales de reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.

La expresión "sistema de defensa no específico", como se usa en el presente documento, se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por leucocitos que no poseen memoria inmunológica (por ejemplo, granulocitos, macrófagos). Ejemplos de inflamación que resulta, al menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico incluyen inflamación asociada con afecciones tales como síndrome de distrés respiratorio (agudo) en el adulto (ARDS) o síndromes de lesión orgánica múltiple; lesión por reperfusión; glomerulonefritis aguda; artritis reactiva; dermatosis con componentes inflamatorios agudos; meningitis purulenta aguda u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central tales como apoplejía; lesión térmica; enfermedad inflamatoria del intestino; síndromes asociados a transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citoquinas.

"Enfermedad autoinmune", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión tisular está asociada con respuestas mediadas de forma humoral o por células hacia los propios constituyentes del organismo.

"Enfermedad alérgica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier síntoma, daño tisular, o pérdida de la función tisular que resulta de la alergia. "Enfermedad artrítica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones que se pueden atribuir a una diversidad de etiologías. "Dermatitis", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracteriza por inflamación de la piel atribuible a una diversidad de etiologías. "Rechazo al trasplante", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier reacción inmune dirigida frente a tejido injertado, tal como órganos o células (por ejemplo, médula ósea), caracterizada por una pérdida de la función de los tejidos afectados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis, y trombocitopenia. Los métodos terapéuticos incluyen métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la activación celular inflamatoria.

"Activación celular inflamatoria" se refiere a la inducción mediante un estímulo (que incluye, pero no se limita a, citoquinas, antígenos o auto-anticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, producción de mediadores solubles (que incluyen, pero no se limitan a, citoquinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoides, o aminas vasoactivas), o expresión de la superficie celular de números de mediadores nuevos o aumentados (que incluyen, pero no se limitan a, antígenos de histocompatibilidad principal o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (que incluyen, pero no se limitan a monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares tales como neutrófilos, basófilos, y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans, y células endoteliales). Los expertos en la materia entenderán que la activación de uno, o una combinación, de estos fenotipos en estas células puede contribuir al inicio, perpetuación, o exacerbación de un trastorno inflamatorio.

El término "AINE" es un acrónimo para "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" y es un agente terapéutico con efectos analgésicos, antipiréticos (que reduce una temperatura corporal elevada y que alivia el dolor sin alterar la consciencia) y, en dosis más elevadas, con efectos antiinflamatorios (que reducen la inflamación). El término "no esteroideo" se usa para distinguir estos fármacos de los esteroides, que (entre una amplia gama de otros efectos) tienen una acción antiinflamatoria, de reducción de eicosanoides, similar. Como analgésicos, los AINE son inusuales en que no son narcóticos. Los AINE incluyen aspirina, ibuprofeno, y naproxeno. Los AINE están indicados normalmente para el tratamiento de afecciones agudas o crónicas en las que están presentes dolor e inflamación. Los AINE están indicados generalmente para el alivio sintomático de las siguientes afecciones: artritis reumatoide, osteoartritis, artropatías inflamatorias (por ejemplo, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorrea, dolor de huesos por metástasis, dolor de cabeza y migraña, dolor posoperatorio, dolor de leve a moderada debido a inflamación y lesión tisular, pirexia, íleo, y cólico renal. La mayoría de los AINE actúan como inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo las isoenzimas tanto ciclooxigenasa-1 (COX-1) como ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano a partir de ácido araquidónico (obtenido a su vez de la bicapa fosfolipídica celular mediante la fosfolipasa A<sub>2</sub>). Las prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como moléculas mensajeras en el proceso de inflamación. Inhibidores de COX-2 incluyen celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib, y valdecoxib.

El término "cáncer" se refiere a o describe una afección fisiológica en mamíferos que por lo general se caracteriza por crecimiento celular sin regular. Un "tumor" comprende una o mas células cancerígenas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma,



cáncer de cuello del útero, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

5 "Neoplasias hematológicas" (deletreado en inglés británico como neoplasias "*Haematologica*") son los tipos de cáncer que afectan a la sangre, médula ósea, y nódulos linfáticos. Dado que los tres están conectados íntimamente a través del sistema inmune, una enfermedad que afecta a uno de los tres a menudo afectará también a los otros: aunque el linfoma es una enfermedad de los nódulos linfáticos, a menudo se extiende a la médula ósea, afectando a la sangre. Las neoplasias hematológicas son tumores malignos ("cáncer"), y generalmente son tratados por especialistas en hematología y/o oncología. En algunos centros "Hematología/oncología" es una sola subespecialidad de medicina interna mientras que en otros se consideran divisiones separadas (también existen oncólogos quirúrgicos y de radiación). No todos los trastornos hematológicos son malignos ("cancerígenos"); estas otras afecciones de la sangre también las puede tratar un hematólogo. Las neoplasias hematológicas pueden derivar de cualquiera de las dos líneas de células sanguíneas principales: líneas celulares mieloide y linfoide. La línea celular mieloide produce normalmente granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos; la línea celular linfoide produce linfocitos B, T, NK y plasma. Linfomas, leucemias linfocíticas, y mieloma son de la línea linfoide, mientras que la leucemia mielógena aguda y crónica, síndromes mielodisplásicos y enfermedades mieloproliferativas son de origen mieloide. Las leucemias incluyen Leucemia linfoblástica aguda (LLA), Leucemia mielógena aguda (LMA), Leucemia linfocítica crónica (LLC), Leucemia mielógena crónica (LMC), Leucemia monocítica aguda (LMA) y linfoma linfocítico pequeño (LLCP). Los linfomas incluyen linfomas de Hodgkin (los cuatro subtipos) y linfomas No Hodgkin (todos los subtipos).

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes de alquilación, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenos del huso mitótico, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizantes, e inhibidores de la quinasa. Los agentes químicos terapéuticos incluyen compuestos usados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, N° CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (N° CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), N° CAS 15663-27-1), carboplatino (N° CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, N° CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semaphore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de paclitaxel de nanopartículas modificadas de albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranmbucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como antibióticos enodifínicos (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma11, caliqueamicina omega11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromoproteínas relacionadas como cromóforos antibióticos enodifínicos), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico,

nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiriomicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetoxato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; suministradores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatrexato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de elliptinino; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinano; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbacin; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triacuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbacin; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor RFS 2000 de la topoisomerasa; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados anteriormente.

Además, en la definición de "agente quimioterapéutico" se incluyen: (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromataasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestane, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de citosina de nucleósido de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de la proteína quinasa tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de quinasa lipídica; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación de células anómalas, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia genética, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados anteriormente.

Además, en la definición de "agente quimioterapéutico" se incluyen antibióticos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado del fármaco de anticuerpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

Anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de Btk de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatusumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resvivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Un "metabolito" es un producto que se produce a través del metabolismo en el organismo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades se pueden determinar usando ensayos tales como los que se describen en el presente documento. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por lo tanto, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula I de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones que se incluyen habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de dichos productos terapéuticos.

5 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad con el compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su compañero de imagen especular.

10 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

15 "Diastereómeros" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividad. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

20 Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención puede contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención,  
25 incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Numerosos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para representar la configuración absoluta de la molécula con respecto a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina mezcla racémica o racemato, pudiendo producirse  
35 cuando no ha habido estereoselectividad o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica. Los enantiómeros se pueden separar de una mezcla racémica mediante un método de separación quiral, tal como cromatografía de fluido supercrítico (SFC). La asignación de la configuración en los centros quirales de los enantiómeros separados puede ser provisional, y se representa en las estructuras de la Tabla 1 con fines  
40 ilustrativos, mientras se espera la determinación estereoquímica, tal como datos cristalográficos de rayos X.

45 El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una baja barrera de energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos electrones enlazantes.

50 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" representa sales que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición tanto de ácido como de base. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se va a tratar con la misma.

55 La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" representa las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados entre las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carbocíclica, y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico "mesilato", ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico.

65 La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" representa las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, y aluminio. Sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias,

aminas sustituidas incluyendo aminos sustituidas de origen natural, aminos cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, y resinas de poliamina.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina.

El término "CE<sub>50</sub>" es la concentración eficaz semimáxima y representa la concentración en plasma de un compuesto particular requerida para obtener un 50 % del máximo de un efecto particular *in vivo*.

El término "Ki" es la constante de inhibición y representa la afinidad absoluta de unión de un inhibidor particular a un receptor. Se mide usando ensayos de unión competitiva y es igual a la concentración a la que el inhibidor particular ocuparía el 50 % de los receptores si no estuviera presente ningún ligando competitivo (por ejemplo, un radioligando). Los valores de Ki se puede convertir logarítmicamente en valores de pKi (-log Ki), en los que valores mayores indican una potencia exponencialmente mayor.

El término "CI<sub>50</sub>" es la concentración inhibitoria semimáxima y representa la concentración de un compuesto particular requerida para obtener un 50 % de inhibición de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de CI<sub>50</sub> se pueden convertir logarítmicamente en valores de pCI<sub>50</sub> (-log CI<sub>50</sub>), en los que valores mayores indican una potencia exponencialmente mayor. El valor de CI<sub>50</sub> no es un valor absoluto sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, las concentraciones empleadas, y se puede convertir en una constante de inhibición absoluta (Ki) usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Se pueden calcular otros parámetros de inhibición porcentuales, tales como CI<sub>70</sub>, CI<sub>90</sub>, etc.

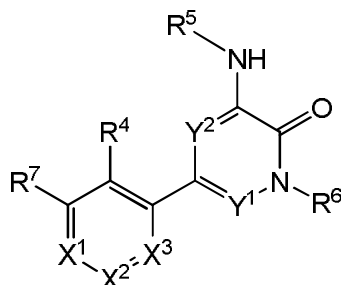
Las expresiones "compuesto de la presente invención", y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I" incluyen compuestos de Fórmulas I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo compuestos de Fórmula I, también se pretende que represente hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y las mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo compuestos de Fórmula I, también se pretende que represente formas sin marcar así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como, pero sin limitarse a, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl, y 125I. Se incorporan diversos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H, 13C, y 14C. Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de la cinética de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención sustituidos o marcados con deuterio pueden presentar propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética del fármaco) mejoradas, con respecto a la distribución, metabolismo, y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semi-vida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos. Un compuesto marcado con 18F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos que se desvelan en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen posteriormente por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, 2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semi-vida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que, en este contexto, se hace referencia al deuterio como un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo que no se designa específicamente como un isótopo particular se pretende que represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por lo tanto, en los compuestos de la presente invención, se pretende que cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) represente deuterio.

## Compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona

La presente invención proporciona compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona de Fórmula I, incluyendo las Fórmulas Ia-ii, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la quinasa Btk:



incluyendo estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

$X^1$  es  $CR^1$  o N;

$X^2$  es  $CR^2$  o N;

$X^3$  es  $CR^3$  o N;

donde uno o dos de  $X^1$ ,  $X^2$ , y  $X^3$  son N;

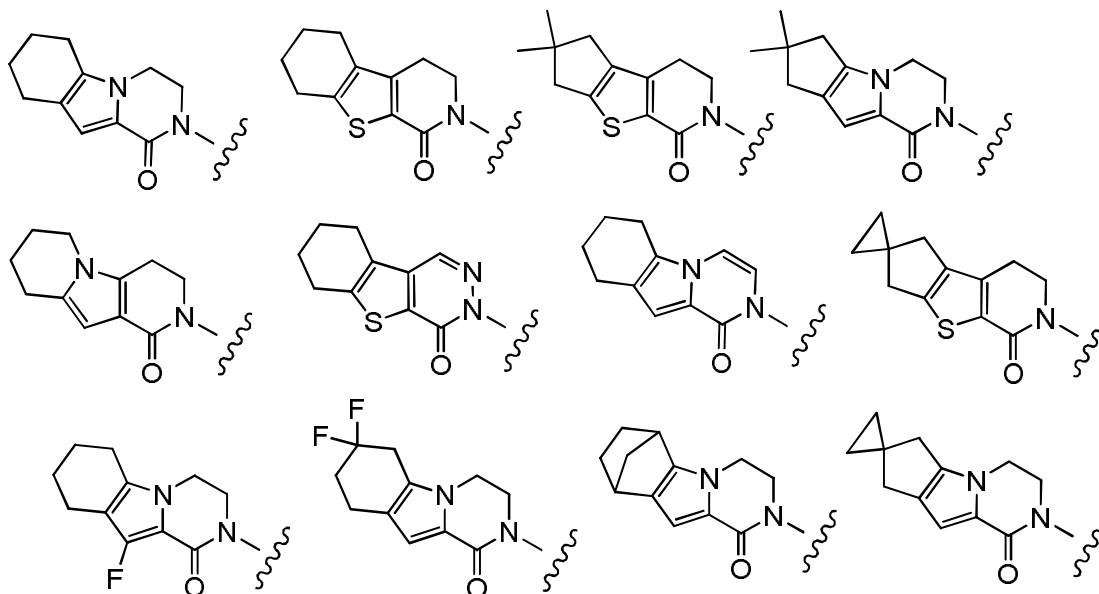
$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre H, F, Cl,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , y alquilo  $C_1-C_3$ ;

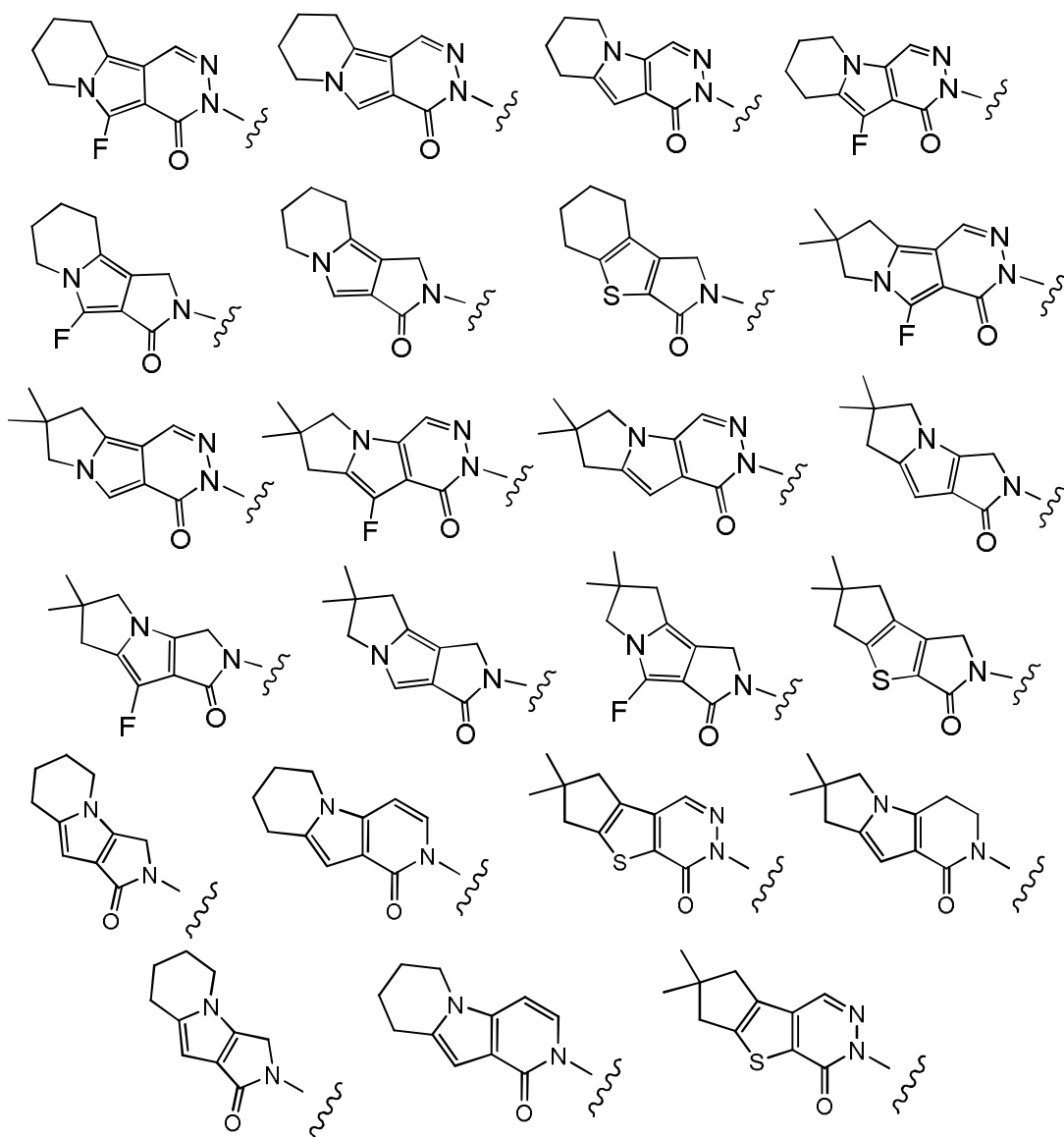
$R^4$  se selecciona entre H, F, Cl, CN,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(CF_3)OH$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo, y azetidín-1-ilo;

$R^5$  es arilo  $C_6-C_{20}$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ,  $-(aril\ C_6-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(carbociclilo\ C_3-C_{12})$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(carbociclilo\ C_3-C_{12})$ , o  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-C(=O)-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$ , opcionalmente sustituido;

$R^6$  es H, F,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-NH_2$ , u  $-OH$ ;

$R^7$  se selecciona entre las estructuras:





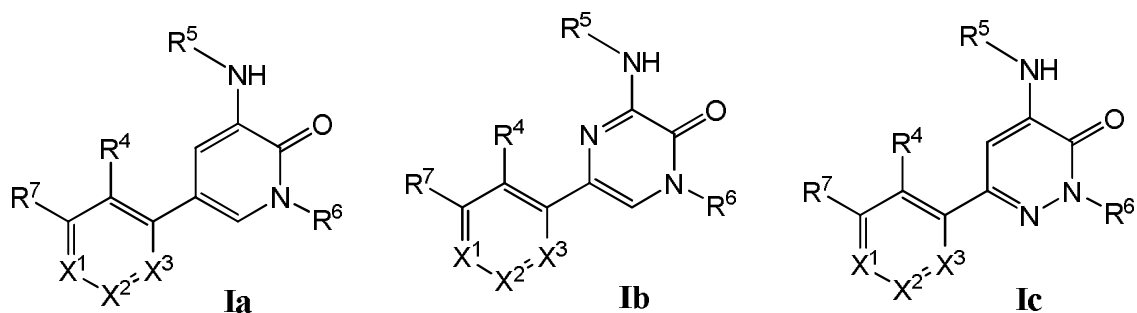
donde la línea ondulada indica el sitio de unión; e

5  $Y^1$  e  $Y^2$  se seleccionan independientemente entre CH y N, donde  $Y^1$  e  $Y^2$  no son cada uno N;

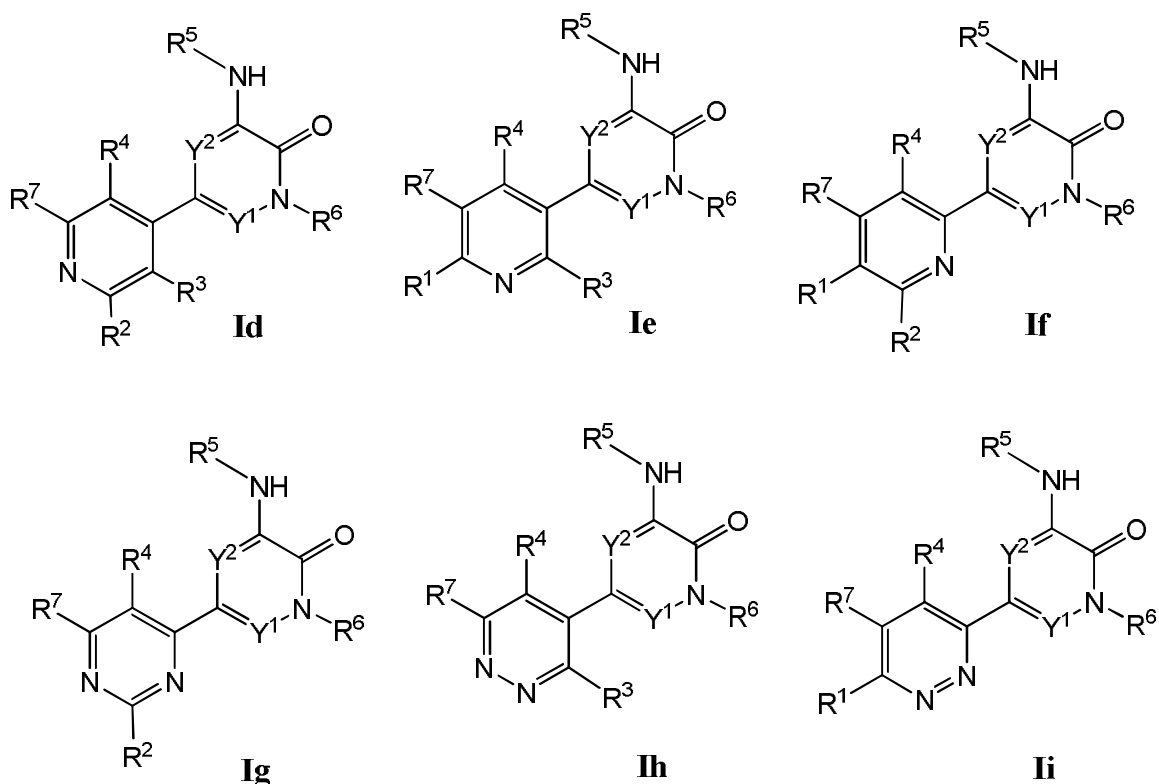
donde el alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CN, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COCH(OH)CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, ciclopropilo, oxetanilo, azetidino, 1-metilazetidino, 1-metilazetidino-3-iloxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidino-1-ilmetilo, y morfolino.

15

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmulas la-c:



Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmulas Id-i:



5

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que  $X^1$  es N,  $X^1$  es N,  $X^1$  es N,  $X^1$  y  $X^3$  son N,  $X^1$  y  $X^2$  son N, o  $X^2$  y  $X^3$  son N, como se muestra en las Fórmulas Ic-Ii.

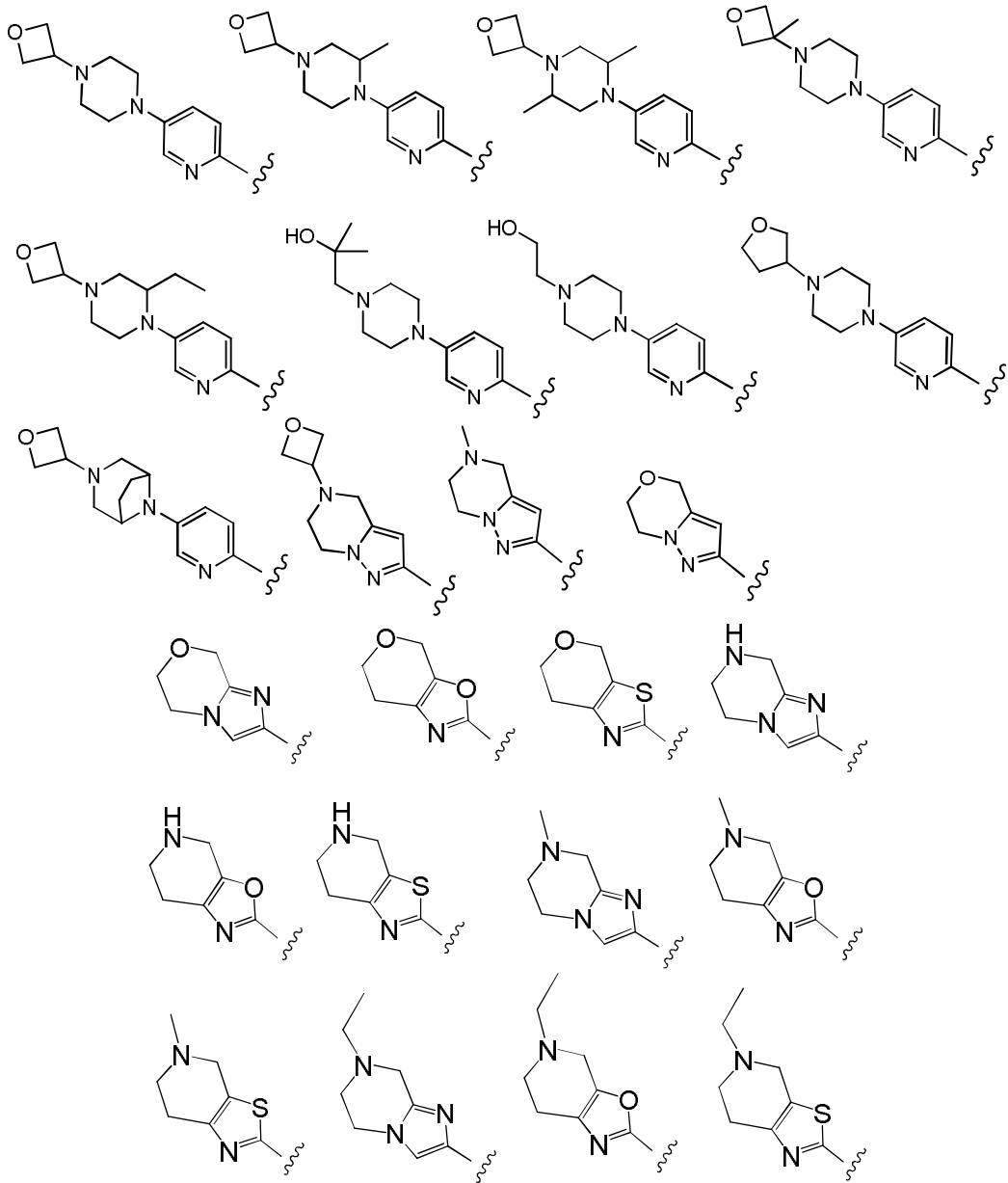
10 Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que  $R^5$  es heteroarilo  $C_1$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido seleccionado entre pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo, y 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilo).

15 Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que  $R^5$  es -(heteroarilo  $C_1$ - $C_{20}$ )-(heterociclilo  $C_2$ - $C_{20}$ ) donde el heteroarilo es piridinilo opcionalmente sustituido y el heterociclilo es piperazinilo opcionalmente sustituido.

20 Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que  $R^5$  es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ , ciclopropilo, azetidino, oxetanilo, y morfolino.

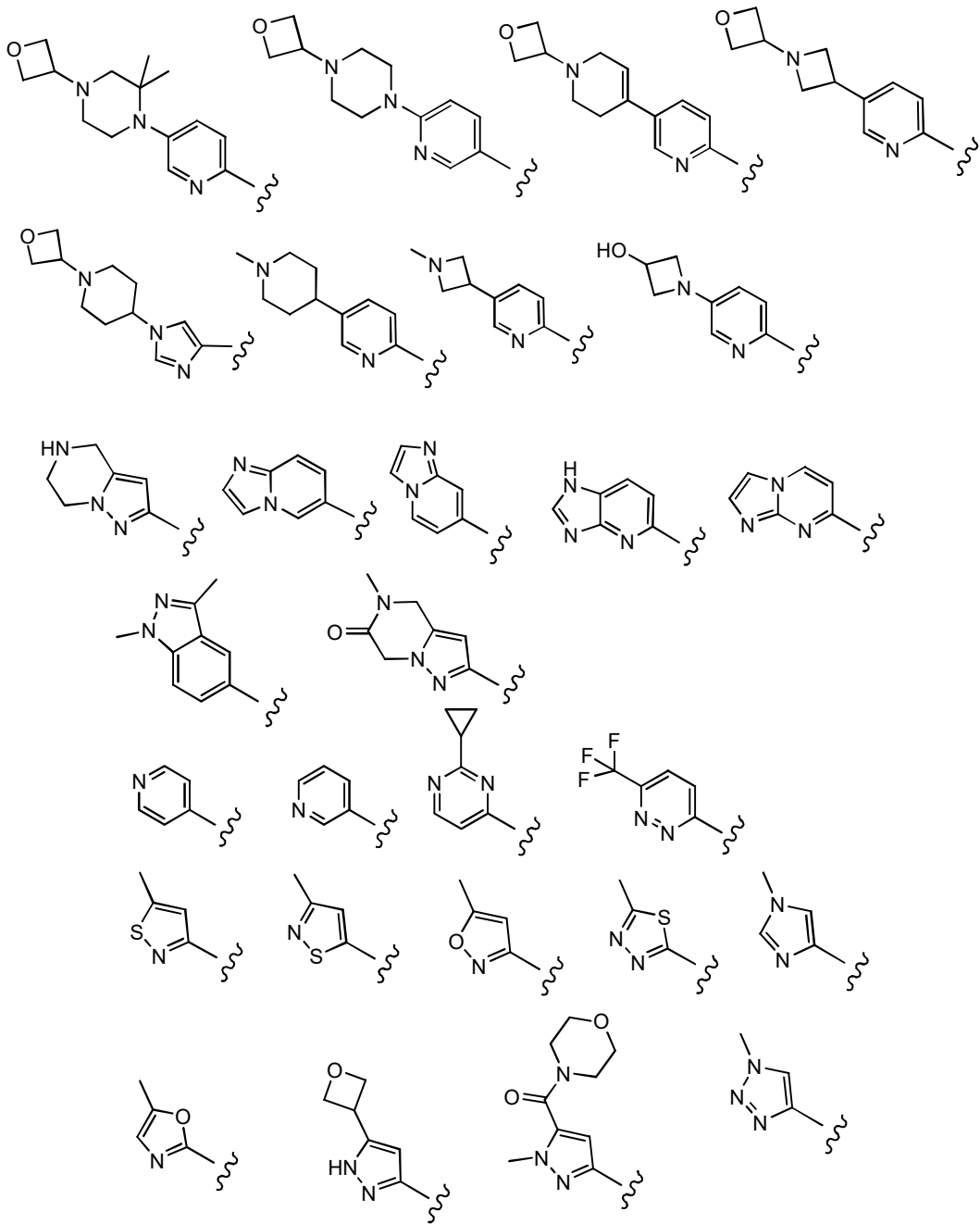
Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que  $R^5$  se selecciona entre las estructuras:

25





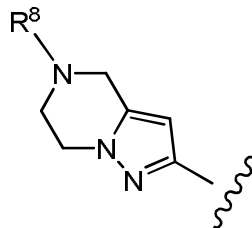




donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

5

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que  $R^5$  es:



10 donde  $R^8$  se selecciona entre H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , ciclopropilo, y oxetaniilo.

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que  $R^6$  es  $CH_3$ .

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que  $Y^1$  es CH e  $Y^2$  es N,  $Y^1$  es N e  $Y^2$  es CH,  $Y^1$  e  $Y^2$  son cada uno CH, o  $Y^1$  e  $Y^2$  son cada uno CH y  $R^6$  es  $CH_3$ .

5

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen los compuestos de las Tablas 1 y 2.

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

10

Además, la presente invención incluye todos los diastereómeros, incluyendo isómeros cis-trans (geométricos) y conformacionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como las mezclas de las mismas, se incluyen dentro del alcance de la invención.

15

En las estructuras que se muestran en el presente documento, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, ese estereoisómero queda de ese modo especificado y definido.

20

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como sin solvatar.

25

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y se incluye la totalidad de tales formas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos electrones enlazantes.

30

#### Evaluación biológica

Las eficacias relativas de los compuestos de Fórmula I como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) se pueden establecer determinando las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad hasta un punto predefinido y a continuación comparando los resultados. Habitualmente, la determinación preferente es la concentración que inhibe un 50 % de la actividad en un ensayo biológico, es decir, la concentración inhibitoria de un 50 % o " $CI_{50}$ ". La determinación de los valores de  $CI_{50}$  se puede realizar usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por lo general, se puede determinar la  $CI_{50}$  midiendo la actividad de una enzima determinada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor en estudio. A continuación se representan los valores de actividad de la enzima obtenidos experimentalmente frente a las concentraciones de inhibidor usadas. La concentración de inhibidor que muestra una actividad de enzima de un 50 % (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de  $CI_{50}$ . De forma análoga, se pueden definir otras concentraciones inhibitorias a través de determinaciones apropiadas de actividad. Por ejemplo, en algunas ocasiones puede ser deseable establecer una concentración inhibitoria de un 90 %, es decir,  $CI_{90}$ , etc.

40

45

Los compuestos de Fórmula I se ensayaron mediante un Ensayo de Quinasa Btk bioquímico convencional (Ejemplo 901).

50

Un procedimiento general para un Ensayo de Quinasa Btk celular convencional que se puede usar para ensayar los compuestos de Fórmula I es un Ensayo de Btk de Células Ramos (Ejemplo 902).

Se puede usar un ensayo celular de proliferación de linfocitos B convencional para ensayar los compuestos de Fórmula I con linfocitos B purificados de bazo de ratones de Balb/c (Ejemplo 903).

55

Se puede usar un ensayo de proliferación de linfocitos T convencional para ensayar los compuestos de Fórmula I con linfocitos T purificados de bazo de ratones Balb/c (Ejemplo 904).

Se puede llevar a cabo un ensayo de inhibición de CD86 en los compuestos de Fórmula I para la inhibición de la actividad de linfocitos B usando esplenocitos totales de ratón purificados de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad (Ejemplo 905).

60

Se puede llevar a cabo un Ensayo de Supervivencia de Linfocitos B de LLA en los compuestos de Fórmula I para medir el número de linfocitos B de LLA en cultivo (Ejemplo 906).

65

Se puede llevar a cabo un Ensayo de Sangre Entera de CD69 en los compuestos de Fórmula I para determinar la capacidad de los compuestos para inhibir la producción de CD69 mediante linfocitos B en sangre entera humana activada mediante la reticulación de IgM superficial con IgM anti-humana F(ab')<sub>2</sub> de cabra (Ejemplo 907). CD69 es una lectina de tipo C de tipo II implicada en la migración de linfocitos y en la secreción de citoquinas. La expresión de CD69 representa uno de los indicadores más tempranos disponibles de la activación de leucocitos y su rápida inducción se produce a través de activación transcripcional (Vazquez *et al.* (2009) Jour. of Immunology publicado el 19 de octubre de 2009, doi:10.4049/jimmunol.0900839). La inhibición dependiente de la concentración de la estimulación de receptores de antígenos mediante inhibidores selectivos de Btk induce la expresión superficial de células del marcador CD69 de activación de linfocitos (Honigberg *et al.* (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107 (29):13075-13080). Por lo tanto, la inhibición de CD69 mediante inhibidores selectivos de Btk se puede correlacionar con la eficacia terapéutica de determinados trastornos de linfocitos B. Los valores de Cl<sub>70</sub> de FACS de Sangre Hu de CD69 se presentan para compuestos ejemplares de Fórmula I en las Tablas 1 y 2.

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos ejemplares de Fórmula I se puede medir al: establecer una línea celular tumoral proliferativa de mamífero en un medio de cultivo celular, añadir un compuesto de Fórmula I, cultivar las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y medir la viabilidad celular (Ejemplo 908). Los ensayos *in vitro* basados en células se usan para medir la viabilidad, es decir, proliferación (CI<sub>50</sub>), citotoxicidad (CE<sub>50</sub>), e inducción de apoptosis (activación de caspasas) y pueden ser útiles para predecir la eficacia clínica frente a neoplasias hematológicas y tumores sólidos.

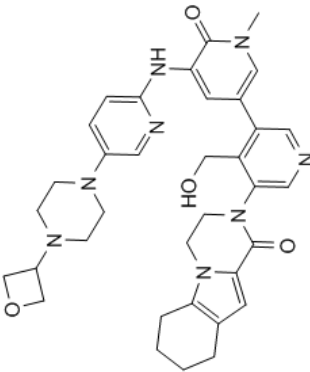
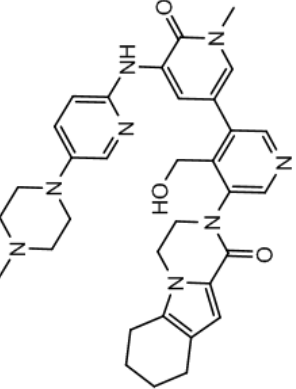
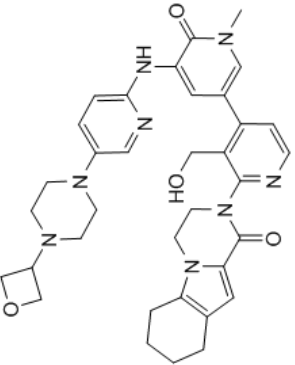
La potencia *in vitro* de las combinaciones de compuestos de Fórmula I con agentes quimioterapéuticos se puede medir mediante el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 908; el Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo<sup>®</sup>, disponible en el mercado en Promega Corp., Madison, WI. Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de luciferasa de *Coleoptera* (Patente de Estados Unidos N° 5583024; Patente de Estados Unidos N° 5674713; Patente de Estados Unidos N° 5700670) y determina el número de células viables en cultivo basándose en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch *et al.* (1993) J. Immunol. Meth. 160: 81-88; Patente de Estados Unidos N° 6602677). El Ensayo CellTiter-Glo<sup>®</sup> se llevó a cabo en formato de 96 o 384 pocillos, haciéndolo susceptible a la identificación sistemática automatizada de alto rendimiento (HTS) (Cree *et al.* (1995) AntiCancer Drugs 6: 398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición del único reactivo (Reactivo CellTiter-Glo<sup>®</sup>) directamente a células cultivadas en medio suplementado con suero. No se requieren etapas de lavado, retirada de medio y pipeteo múltiple. El sistema detecta solamente 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de añadir reactivo y mezclar.

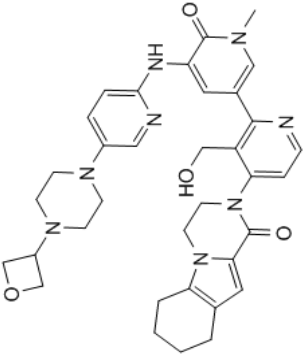
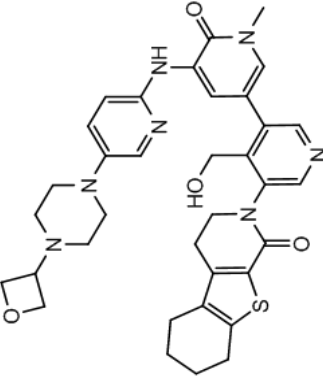
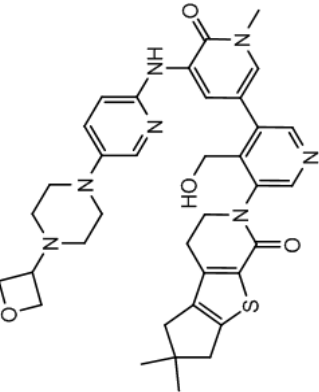
El formato homogéneo "adición-mezcla-medida" da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en cultivo. El Ensayo CellTiter-Glo<sup>®</sup> genera una señal luminescente "de tipo brillo", producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una vida media generalmente superior a cinco horas, dependiendo del tipo de célula y medio usados. Las células viables se reflejan en unidades relativas de luminiscencia (URL). El sustrato, Luciferina de Escarabajo, se descarboxila oxidativamente mediante luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión simultánea de ATP en AMP y generación de fotones. La vida media extendida elimina la necesidad de usar inyectores de reactivos y proporciona flexibilidad para procesamiento en modo continuo o discontinuo de múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular se puede usar con diversos formatos de pocillos múltiples, por ejemplo formato de 96 o 384 pocillos. Los datos se pueden registrar mediante un luminómetro o un dispositivo de formación de imágenes con cámara CCD. La salida de luminiscencia se presenta como unidades relativas de luz (URL), medidas con respecto al tiempo.

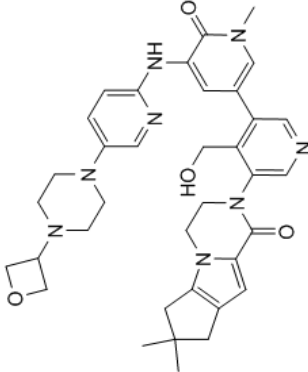
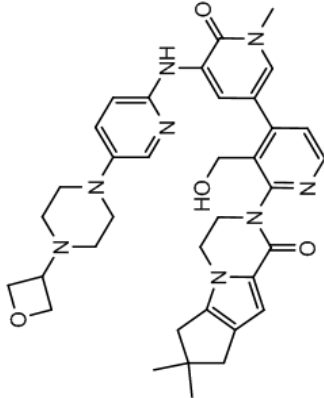
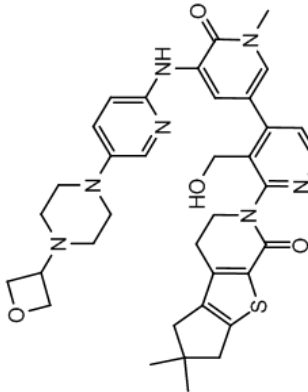
La eficacia antiproliferativa de los compuestos ejemplares de Fórmula I y de las combinaciones con agentes quimioterapéuticos se miden con el Ensayo CellTiter-Glo<sup>®</sup> (Ejemplo 908) frente a determinadas líneas celulares de tumores hematológicos. Los valores de CE<sub>50</sub> se establecen para los compuestos y combinaciones sometidos a ensayo.

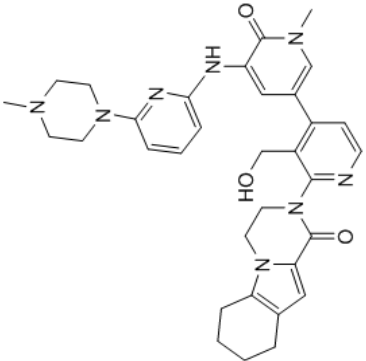
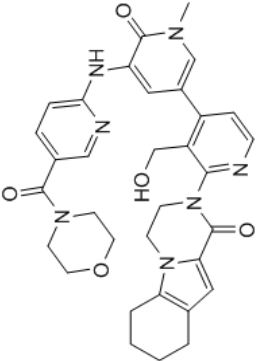
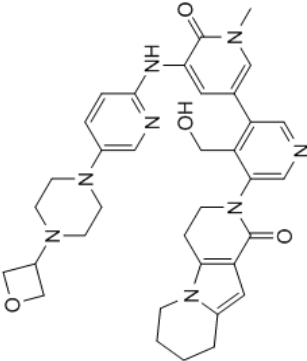
Los compuestos ejemplares de Fórmula I de las Tablas 1 y 2 se prepararon, caracterizaron, y sometieron a ensayo para la inhibición de Btk de acuerdo con los métodos de la presente invención, y tienen las siguientes estructuras y nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, y ChemBioDraw, Versión 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Cuando se asocia más de un nombre con un compuesto de Fórmula I o un compuesto intermedio, la estructura química definirá el compuesto.

Tabla 1.

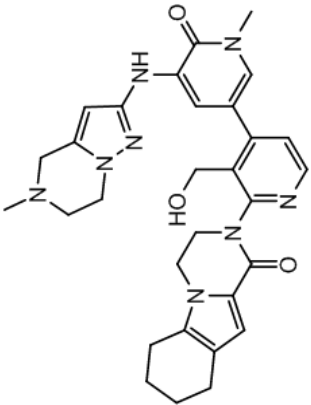
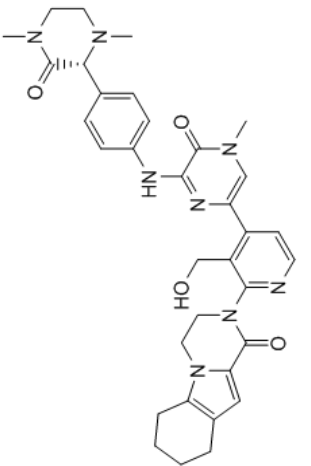
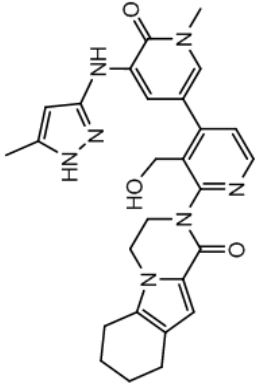
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 101 |    | 2-{{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 636,74    | 0,132                                     |
| 102 |   | 2-{{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona       | 594,71    | 0,132                                     |
| 103 |  | 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 636,74    | 0,0776                                    |

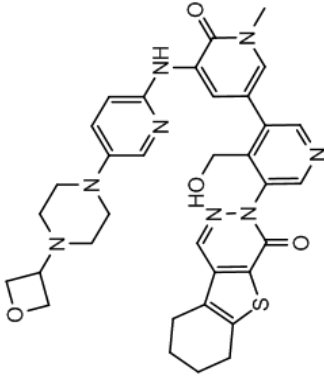
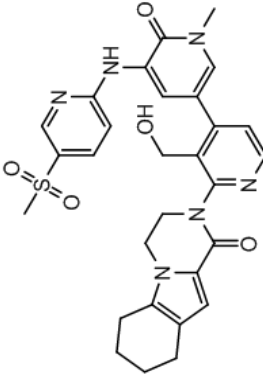
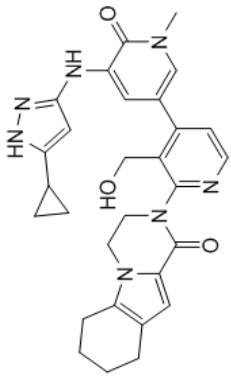
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 104 |    | 2-(3-(Hidroxiometil)-2-(1-metil-5-(5-(4-oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona                      | 636,74    | 0,793                                     |
| 105 |   | 2-(4-Hidroxiometil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona              | 653,79    | 0,0654                                    |
| 106 |  | 6-(4-Hidroxiometil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[t]inden-7-ona | 667,82    | 0,0576                                    |

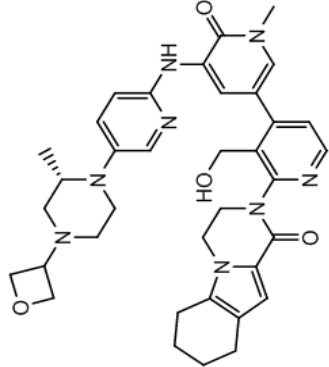
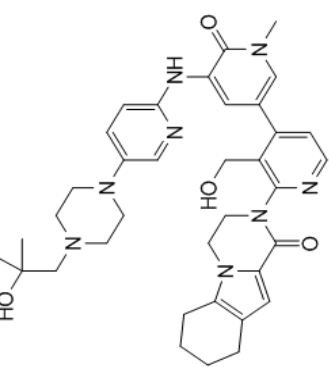
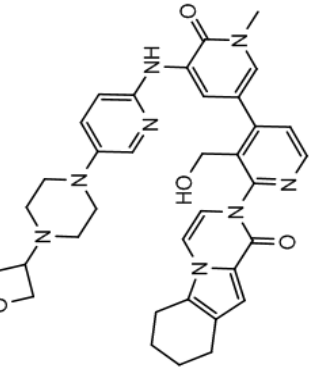
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 107 |    | 2-{(4-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona  | 650,77    | 0,0216                                    |
| 108 |   | 2-{(3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 650,77    | 0,0319                                    |
| 109 |  | 6-{(3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il)-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[ajinden-7-ona       | 667,82    | 0,0501                                    |

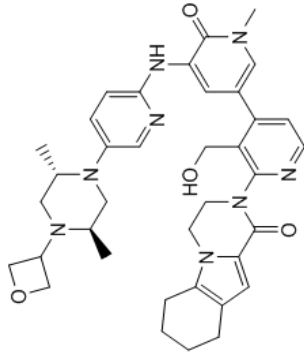
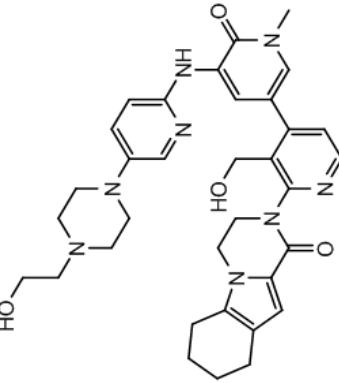
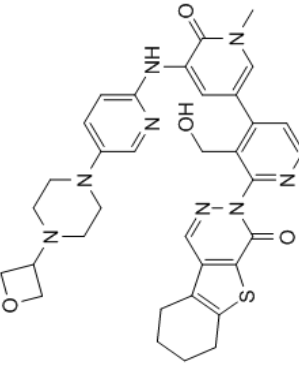
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 110 |    | 2-{3-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona          | 594,71    | 2,7                                       |
| 111 |   | 2-{3-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona            | 609,68    | 0,131                                     |
| 112 |  | 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona | 636,74    | 0,492                                     |

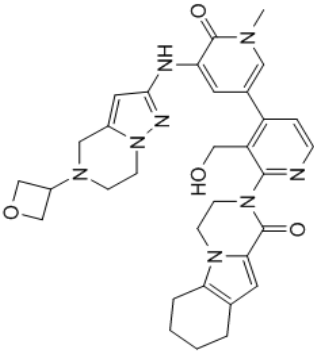
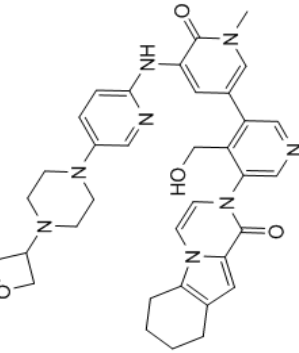
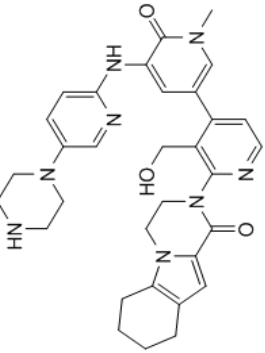


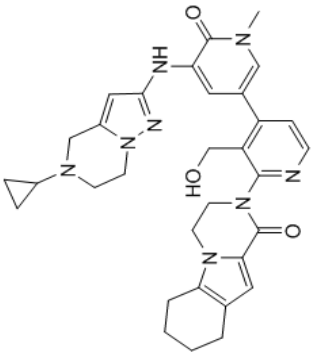
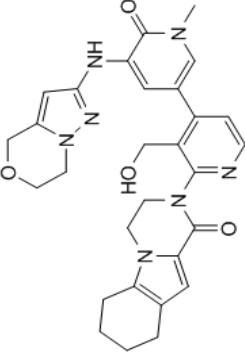
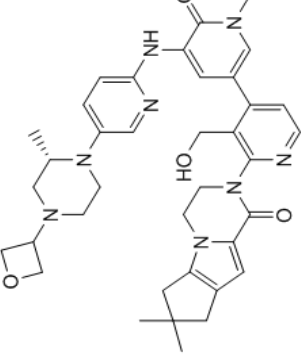
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 113 |    | 2-[3-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]piridimil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 554,64    | 0,0625                                    |
| 114 |   | 2-(4-{6-[4-(R)-1,4-Dimetil-3-oxo-piperazin-2-il]-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-3-hidroxiometil-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 622,72    | 0,0802                                    |
| 115 |  | 2-[3-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                              | 499,56    | 0,286                                     |

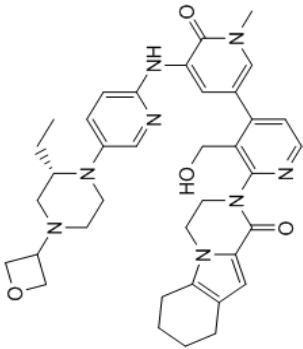
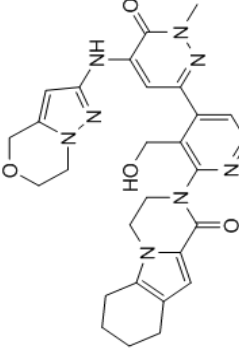
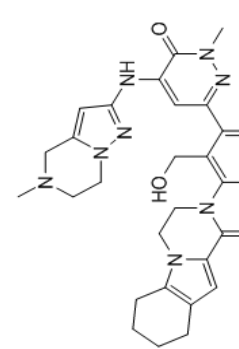
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 116 |    | 3-(4-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona | 652,77    | 0,377                                     |
| 117 |   | 2-[3'-Hidroxiometil-5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                         | 574,65    | 0,396                                     |
| 118 |  | 2-[5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-3'-hidroxiometil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                         | 525,60    | 0,608                                     |

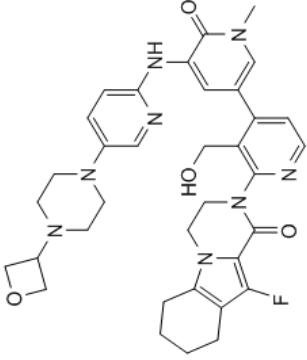
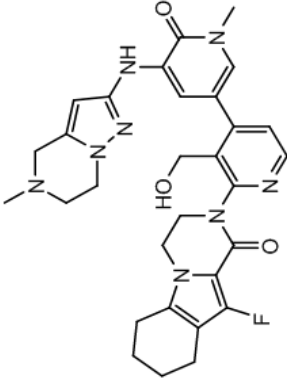
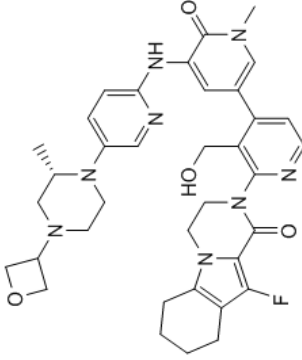
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 119 |    | 2-{3'-Hidroxi-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona    | 650,77    | 0,0356                                    |
| 120 |   | 2-(3'-Hidroxi-1-metil-5-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 652,79    | 0,283                                     |
| 121 |  | 2-{3'-Hidroxi-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                   | 634,73    | 0,0323                                    |

| N°  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 122 |    | 2-{{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-píridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-aj]indol-1-ona | 664,80    | 0,0127                                    |
| 123 |   | 2-(5-{{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-píridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-aj]indol-1-ona                | 624,73    | 0,0331                                    |
| 124 |  | 3-{{3-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-píridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona               | 652,77    | 0,0362                                    |

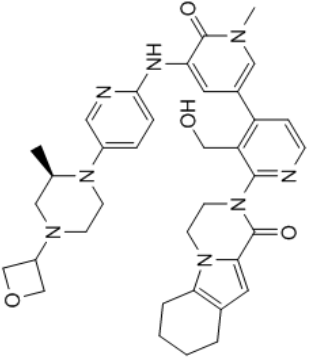
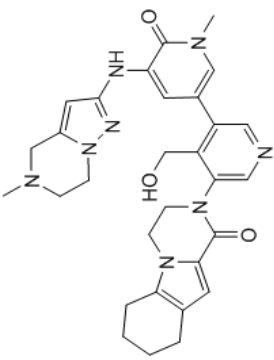
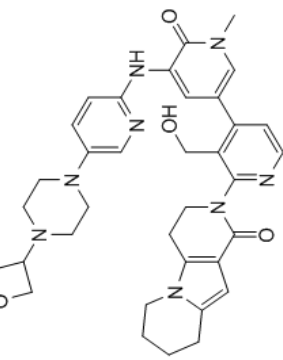
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 125 |    | 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]píridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-ajindol-1-ona | 596,68    | 0,0873                                    |
| 126 |   | 2-(4-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-ajindol-1-ona                 | 634,73    | 0,138                                     |
| 127 |  | 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]píridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-ajindol-1-ona                                | 580,68    | 0,141                                     |

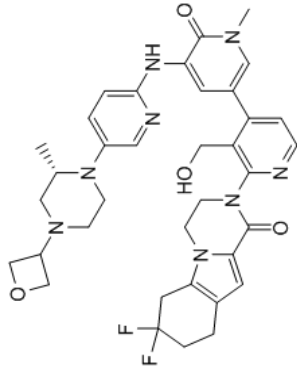
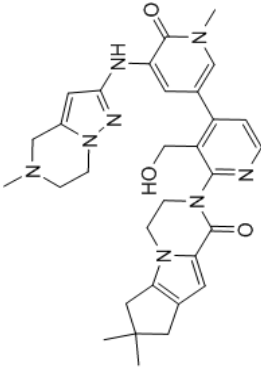
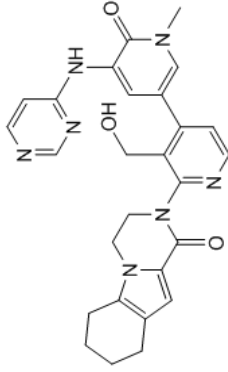
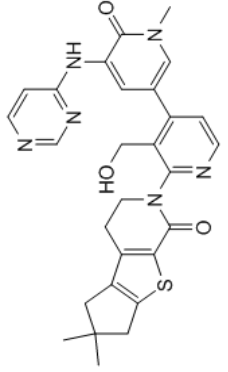
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 128 |    | 2-[5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                         | 580,68    | 0,0918                                    |
| 129 |    | 2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                                       | 541,60    | 0,0917                                    |
| 130 |  | 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxi-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 664,80    | 0,012                                     |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 131 |    | 2-{5-[5-(S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-3-hidroxi-metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]píridinil-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]índol-1-ona            | 664,80    | 0,0155                                    |
| 132 |   | 2-{4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroxi-metil-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]índol-1-ona         | 542,59    | 0,263                                     |
| 133 |  | 2-{3-Hidroxi-metil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]índol-1-ona | 555,63    | 0,227                                     |

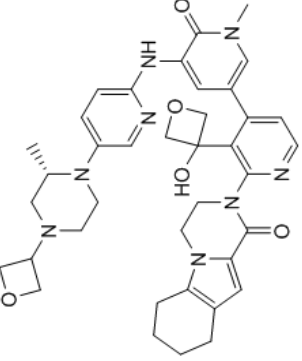
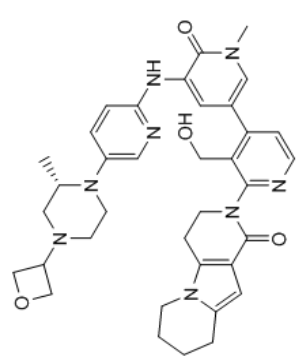
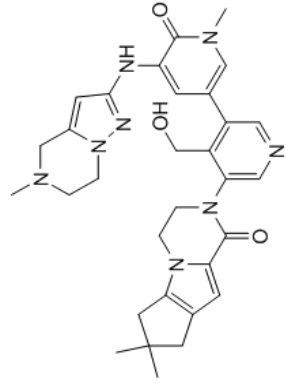
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 134 |    | 10-Fluoro-2-{[3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona            | 654,73    | 0,0944                                    |
| 135 |   | 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona    | 572,63    | 0,107                                     |
| 136 |  | 10-Fluoro-2-{[3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 668,76    | 0,030                                     |




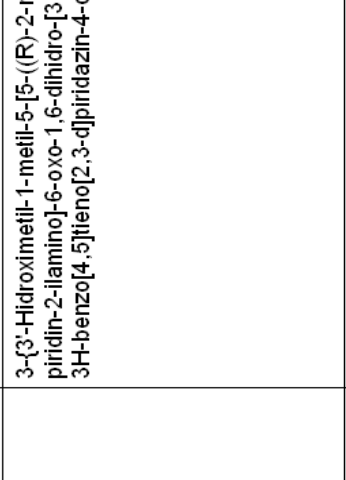
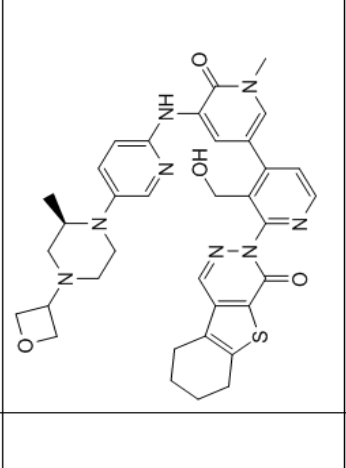
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 137 |    | 2-[3'-Hidroxiacetil-1-metil-5-[5-(R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 650,77    | 0,0646                                    |
| 138 |   | 2-[4-Hidroxiacetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 554,64    | 0,353                                     |
| 139 |  | 2-[3'-Hidroxiacetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diazafloren-1-ona                | 636,74    | 0,326                                     |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 140 |    | 7,7-Difluoro-2-{3-hidroxiometil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona            | 686,75    | 0,308                                     |
| 141 |    | 2-[3-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 568,67    | 0,0266                                    |
| 142 |   | 2-[3-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 497,55    | 2,1                                       |
| 143 |  | 6-[3-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-azaciclopenta[a]inden-7-ona   | 528,63    | 0,0309                                    |

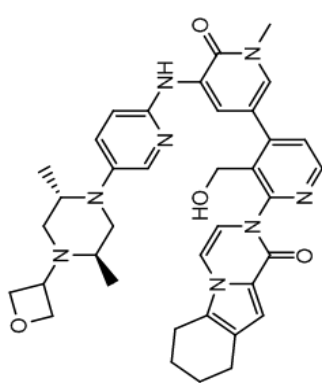
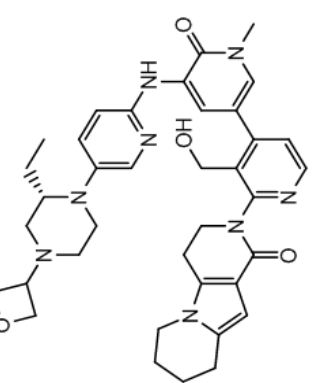
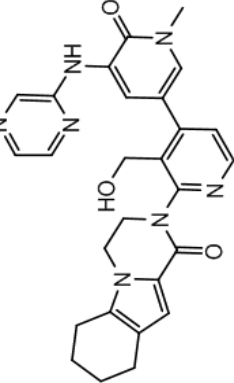
| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|------------|---|-----------|---|
| 144 |            | 2-[3'-Hidroxi metil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona                                     | 511,58    | 0,106                                     |
| 145 |            | 6-{3'-Hidroxi metil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxi-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-fia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona | 681,85    | 0,0147                                    |
| 146 |            | 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 515,54    | 0,0856                                    |
| 147 |            | 2-[3'-Hidroxi metil-1-metil-5-(5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona                                     | 554,64    | 0,32                                      |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 148 |    | 2-{3'-(3-Hidroxi-oxetan-3-il)-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                    | 692,81    | 5   |
| 149 |   | 2-{3'-Hidroxiometil-1-\$^{o}\$metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxi-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona                        | 650,77    | 0,0454                                    |
| 150 |  | 2-[4-Hidroxiometil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 568,67    | 0,0316                                    |

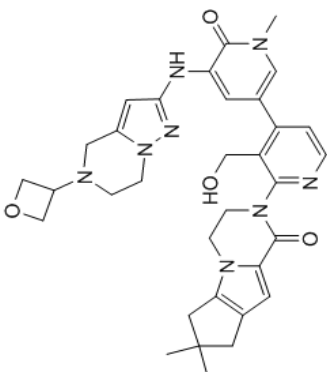
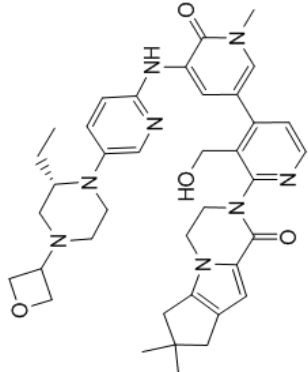
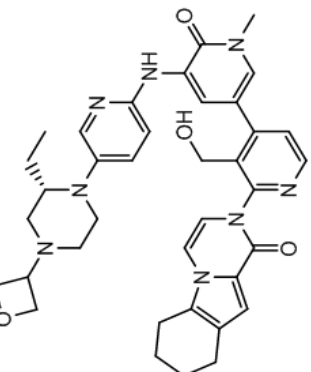
| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|------------|---|-----------|---|
| 151 |            | 2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]piperidinil-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                                | 648,75    | 0,0455                                    |
| 152 |            | 2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]piperidinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                | 662,78    | 0,188                                     |
| 153 |            | 2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]piperidinil-2-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 664,80    | 0,0238                                    |

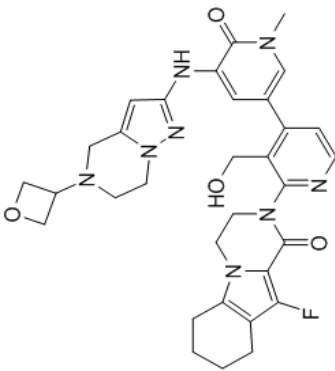
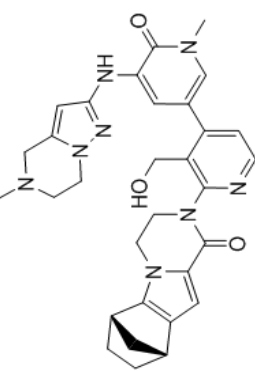
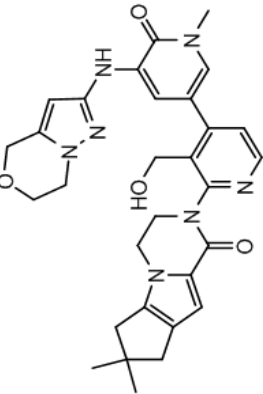
| N°  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 154 |    | <p>3-{3-Hidroxi-2-piridinil-1-il}-5-[[5-(R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>            | 666,79    | 0,0374                                    |
| 155 |   | <p>2-{5-[[5-(2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-3'-hidroxi-2-piridinil-1-il}-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona</p>             | 664,80    | 0,0454                                    |
| 156 |  | <p>2-{5-[[5-(2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-3'-hidroxi-2-piridinil-1-il}-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p> | 682,79    | 0,0145                                    |

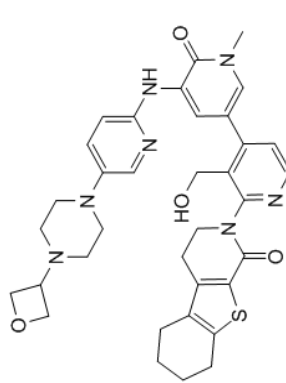
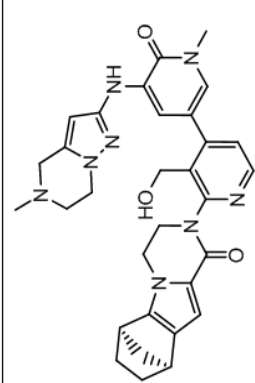
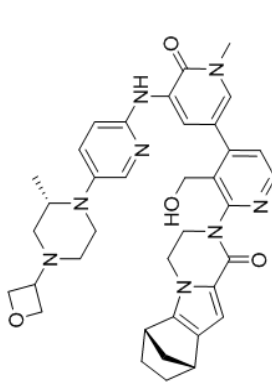
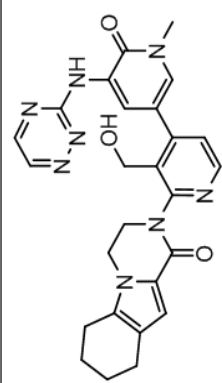
| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|------------|---|-----------|---|
| 157 |            | 2-{{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroxiimetil-1-metil-6-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                            | 664,80    | 0,0298                                    |
| 158 |            | 2-{{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3-hidroxiimetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 678,82    | 0,020                                     |
| 159 |            | 3-{{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3-hidroxiimetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona                     | 680,82    | 0,082                                     |

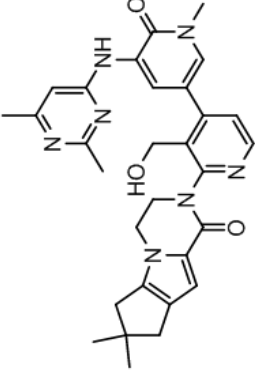
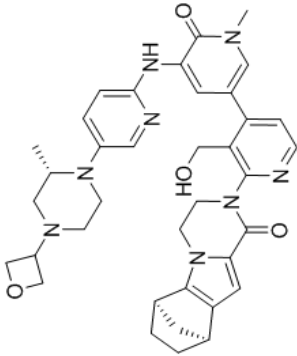
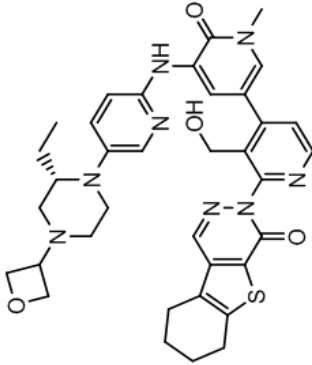
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 160 |    | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 662,78    | 0,0547                                    |
| 161 |   | 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona         | 664,80    | 0,064                                     |
| 162 |  | 2-[3-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 497,55    | 0,434                                     |



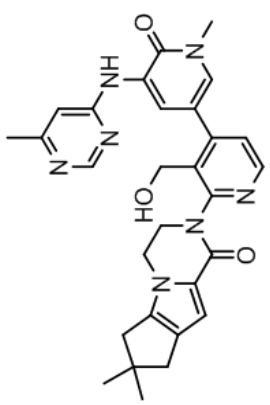
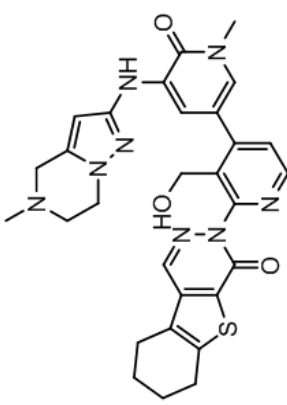
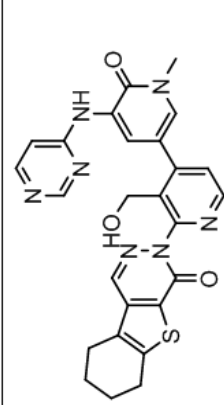
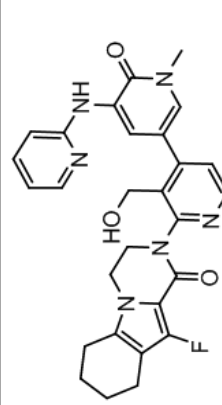
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 163 |    | 2-[3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 610,71    | 0,0228                                    |
| 164 |   | 2-[5-{5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino}-3'-hidroxi-metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirolo[1,2-a]pirazin-1-ona     | 678,82    | 0,029                                     |
| 165 |  | 2-[5-{5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino}-3'-hidroxi-metil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona                                   | 662,78    | 0,0417                                    |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 166 |    | <p>10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>     | 614,67    | 0,155                                     |
| 167 |   | <p>2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona</p>    | 566,65    | 0,119                                     |
| 168 |  | <p>2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirolo[1,2-a]pirazin-1-ona</p> | 555,63    | 0,0635                                    |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|---|-----------|---|
| 169 |    | 2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]piridinil-2-il}-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]feno[2,3-c]piridin-1-ona   | 653,79    | 0,206                                     |
| 170 |    | 2-(3-(Hidroxiometil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona   | 566,65    | 0,335                                     |
| 171 |   | (1S,11R)-6-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo [9.2.1.0 <sup>2,1</sup> .0 <sup>3,8</sup> ] tetradeca-2(10),8-dien-7-ona | 662,78    | 0,036                                     |
| 172 |  | 2-(4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroxiometil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona   | 498,54    | 5   |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 173 |    | 2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]píridinil-2-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirolo[1,2-a]pirazin-1-ona   | 539,63    | 1   |
| 174 |    | (1R,11S)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-((5S)-[2S]-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo [9.2.1.0,2,10,0,3,8] tetradeca-2(10),8-dien-7-ona | 662,78    | 0,101                                     |
| 175 |  | 3-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]píridinil-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzof[4,5]fieno[2,3-d]piridazin-4-ona                                    | 680,82    | 0,0466                                    |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|------------|---|-----------|---|
| 176 |            | (S)-2-(3-(Hidroxiometil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 648,75    | 0,0375                                    |
| 177 |            | 2-(4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroxiometil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona   | 568,67    | 0,107                                     |
| 178 |            | 3-[3-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]fieno[2,3-d]piridazin-4-ona   | 512,58    | 1,1                                       |
| 179 |            | 2-[3-Hidroxiometil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirolo[1,2-a]pirazin-1-ona              | 525,60    | 0,209                                     |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|---|--|-----------|---|
| 180 |    | 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona             | 525,60    | 0,245                                     |
| 181 |    | 3-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona | 570,67    | 0,144                                     |
| 182 |   | 3-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona   | 513,57    | 0,813                                     |
| 183 |  | 10-Fluoro-2-(3-(hidroxiometil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona                                    | 514,55    | 0,906                                     |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|------------|--|-----------|---|
| 184 |            | 6-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']piridinil-2-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-azaciclopenta[a]inden-7-ona                                 | 528,63    | 0,601                                     |
| 185 |            | 2-{3-Hidroxiometil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona                  | 550,61    | 1,3                                       |
| 186 |            | 10-Fluoro-2-(3-(hidroxiometil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona                                    | 515,54    | 1,6                                       |
| 187 |            | 2-(4-(5-(5-(2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroxiometil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 664,80    | 0,0451                                    |

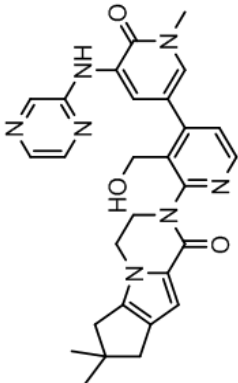
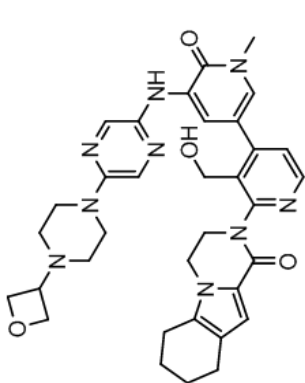
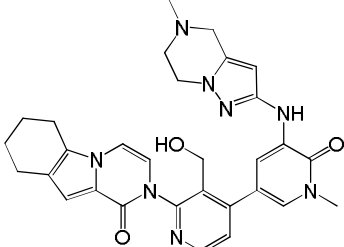
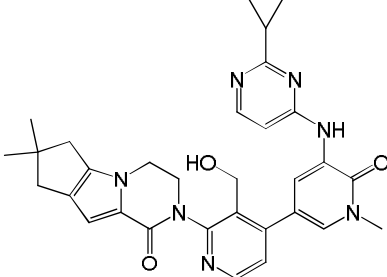
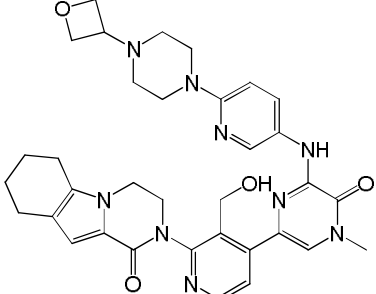
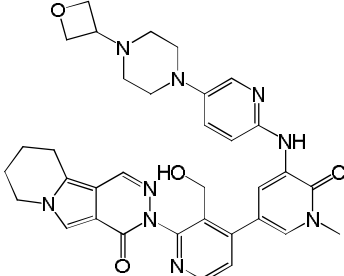
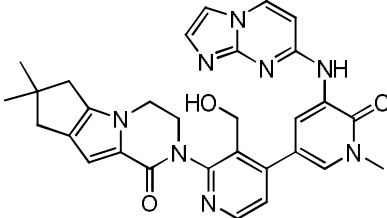
| Nº  | Estructura   | Nombre IUPAC   | Peso mol. | Cl <sub>70</sub> FACS Sangre Hu CD69 (µM) |
|-----|--|--|-----------|---|
| 188 |   | 2-[3'-Hidroxiimetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona         | 511,57    | 0,601                                     |
| 189 |  | 2-(3-(hidroxiimetil)-4-(1-metil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazinol[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 637,73    | 0,652                                     |



Tabla 2.

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 190 |            | 2-[4-[5-[[5-[2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona       | 0,0704                                  |
| 191 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona | 0,0435                                  |
| 192 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona  | 1,1                                     |
| 193 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona   | 0,0995                                  |
| 194 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona  | 1,2                                     |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | FACS<br>Sangre Hu<br>CD69<br>(Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|--|--|
| 195 |    | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona      | 0,101  |
| 196 |    | 3-[4-[5-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,325  |
| 197 |   | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona       | 2,3  |
| 198 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona      | 6  |
| 199 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  | 0,934  |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 200 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                  | 0,636                                   |
| 201 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                       | 3,3                                     |
| 202 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona                     | 7,3                                     |
| 203 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0605                                  |
| 204 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona                      | 0,436                                   |
| 205 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                                | 0,114                                   |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|---|---|
| 206 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxi-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona   | 0,15                                    |
| 207 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                            | 0,0414                                  |
| 208 |            | 2-[4-[5-[(5-Etil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona                                       | 0,58                                    |
| 209 |            | 2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                                       | 0,116                                   |
| 210 |            | 2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida         | 0,914                                   |
| 211 |            | 2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida | 2,1                                     |

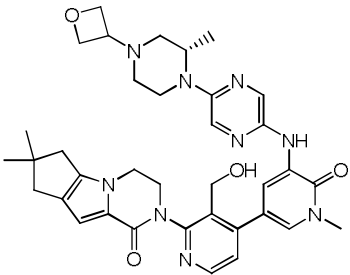
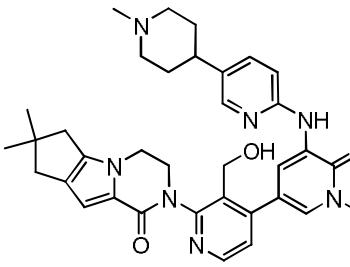
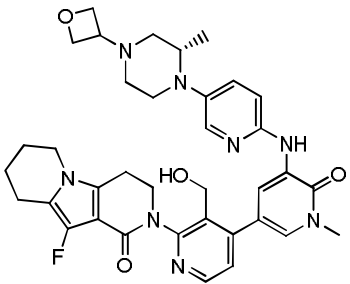
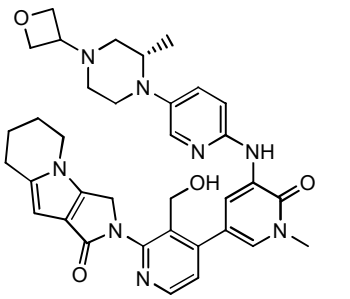
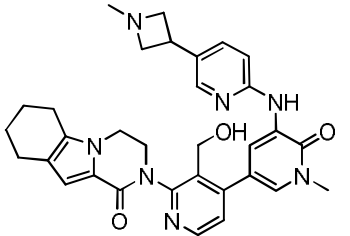
| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 212 |            | 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0152                                  |
| 213 |            | 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 0,62                                    |
| 214 |            | 3-[4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona               | 0,124                                   |
| 215 |            | 3-[4-(Hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                               | 0,457                                   |
| 216 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona                       | 0,357                                   |
| 217 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 2,9                                     |

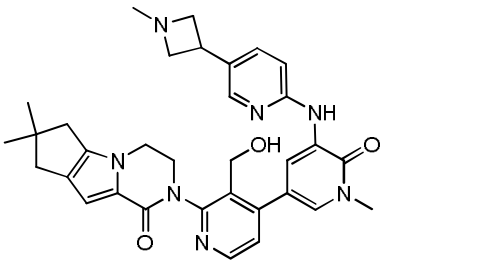
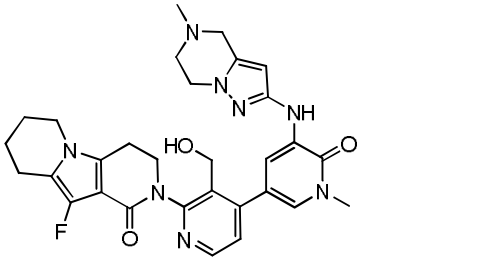
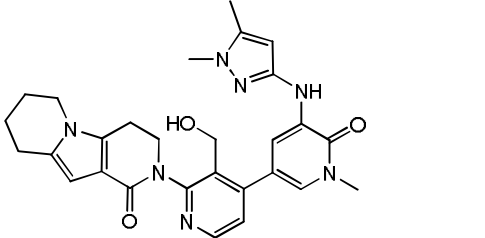
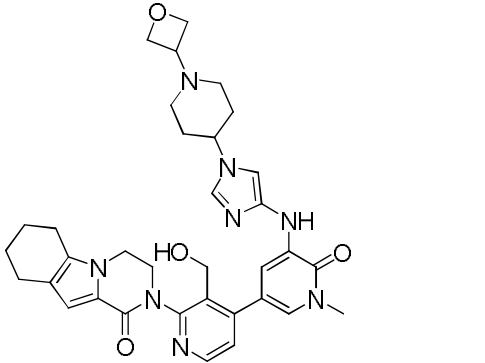
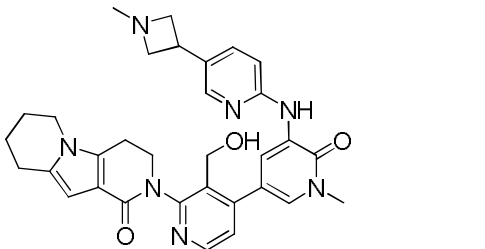
| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|---|---|
| 218 |            | 3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona            | 0,0741                                  |
| 219 |            | 3-[4-[6-(3-Aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                         | 0,204                                   |
| 220 |            | 5-[2-(3,4,6,7,8,9-Hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona    | 1,6                                     |
| 221 |            | 3-[4-[5-[(6-Amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                  | 0,121                                   |
| 222 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                | 0,178                                   |
| 223 |            | 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,43                                    |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 224 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0307                                  |
| 225 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                    | 0,766                                   |
| 226 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                       | 0,117                                   |
| 227 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 0,73                                    |
| 228 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                             | 0,369                                   |
| 229 |            | 3-[4-[5-[(2-Etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  | 0,583                                   |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 230 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona        | 0,179                                   |
| 231 |            | 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,0624                                  |
| 232 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxi-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 0,0518                                  |
| 233 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona      | 0,0657                                  |
| 234 |            | 2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona             | 0,183                                   |



| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | FACS<br>Sangre Hu<br>CD69<br>(Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|---|--|
| 235 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,112  |
| 236 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                            | 0,0336   |
| 237 |   | 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona                | 0,0461   |
| 238 |  | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona                        | 5  |
| 239 |  | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidil-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 0,153  |

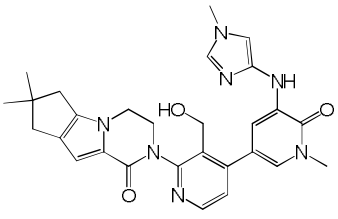
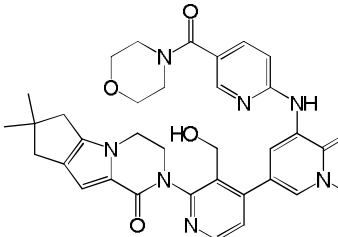
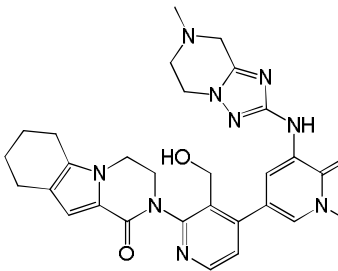
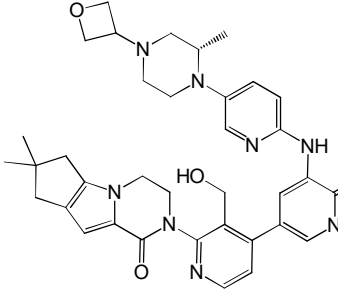
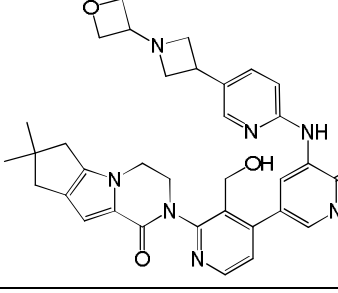
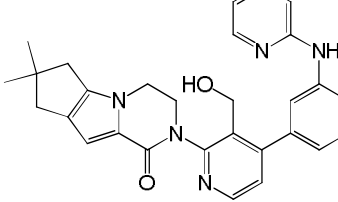
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|--|---|
| 240 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona    | 0,0229                                  |
| 241 |    | 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 0,19                                    |
| 242 |   | 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona                                      | 1,2                                     |
| 243 |  | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                   | 2,8                                     |
| 244 |  | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona                           | 0,138                                   |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 245 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona                     | 0,065                                   |
| 246 |            | 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona   | 1,7                                     |
| 247 |            | 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona                     | 0,145                                   |
| 248 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0703                                  |
| 249 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona      | 0,0177                                  |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|---|---|
| 250 |            | 2-[4-[5-[(5,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                            | 0,171                                   |
| 251 |            |   |   |
| 252 |            | 3-[4-[5-[(1-Etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                              | 0,252                                   |
| 253 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0164                                  |
| 254 |            | 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona        | 0,0373                                  |
| 255 |            | 2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                     | 0,094                                   |

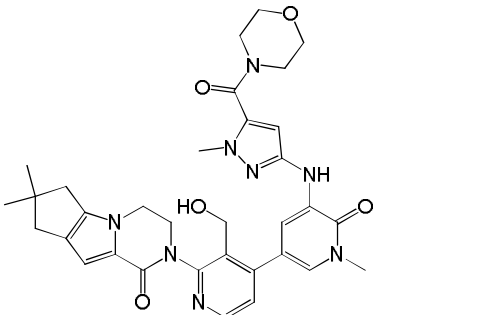
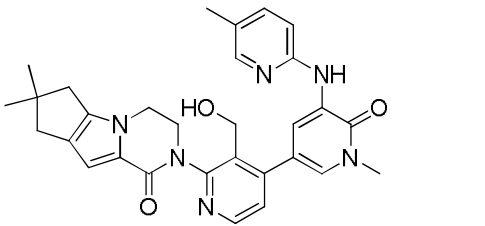
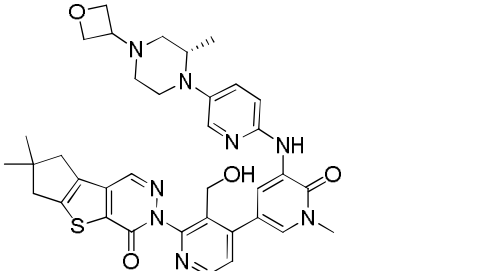
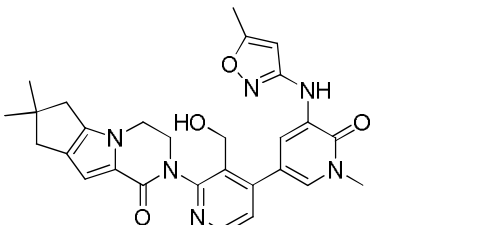
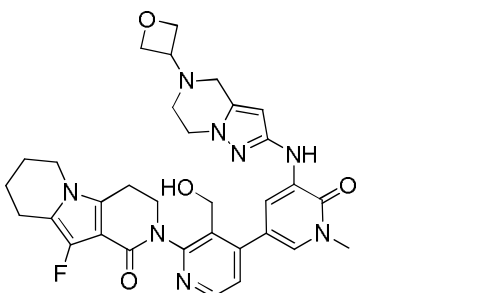
| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 256 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,08                                    |
| 257 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona      | 0,0216                                  |
| 258 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona                                 | 0,646                                   |
| 259 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona               | 0,301                                   |
| 260 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                             | 0,0606                                  |
| 261 |            | 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona  | 2,9                                     |

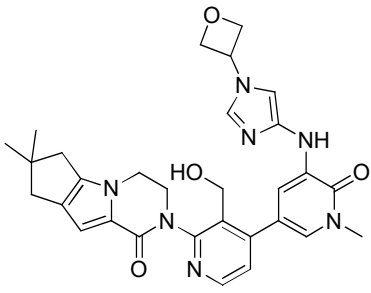
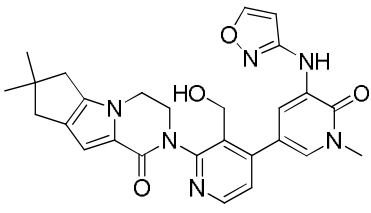
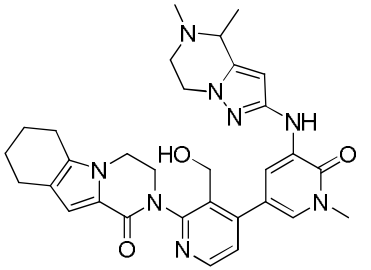
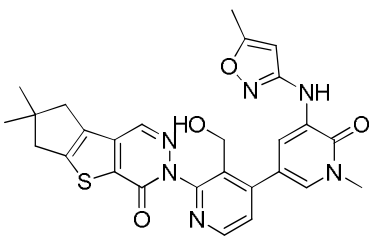
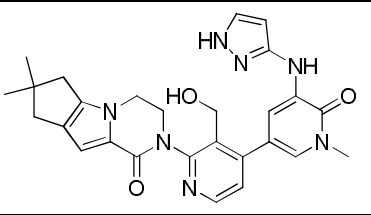
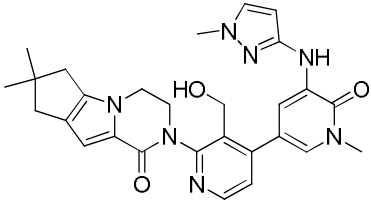
| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|---|---|
| 262 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                     | 0,577                                   |
| 263 |            | 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 2,2                                     |
| 264 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona               | 0,653                                   |
| 265 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0091                                  |
| 266 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                        | 0,0293                                  |
| 267 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                           | 0,225                                   |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|---|---|
| 268 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                   | 0,212                                   |
| 269 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                     | 0,0251                                  |
| 270 |   | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                       | 5,9                                     |
| 271 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0245                                  |
| 272 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona             | 0,034                                   |
| 273 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  | 0,299                                   |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 274 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona          | 0,466                                   |
| 275 |            | 3-[4-[5-[(5-Fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona           | 0,423                                   |
| 276 |            | 6-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridina-3-carbonitrilo  | 0,358                                   |
| 277 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona           | 0,339                                   |
| 278 |            | 3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona      | 3,2                                     |
| 279 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4] pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 2,1                                     |

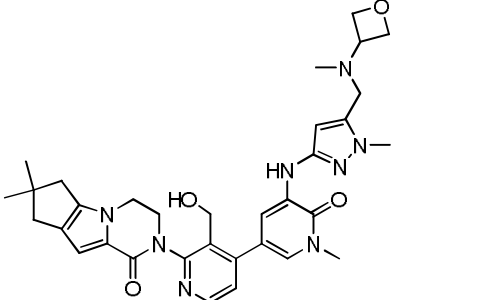
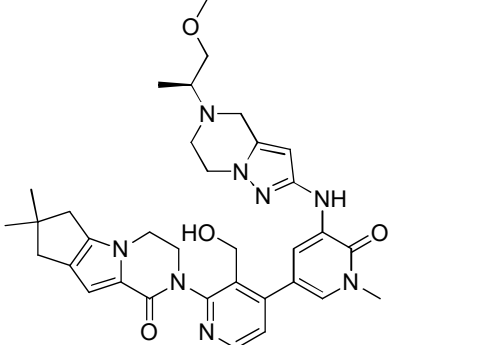
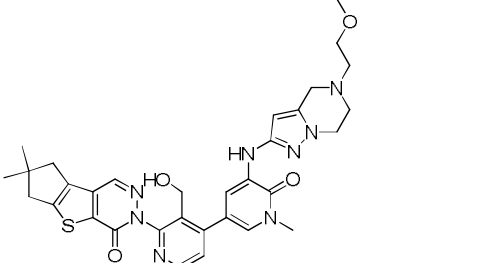
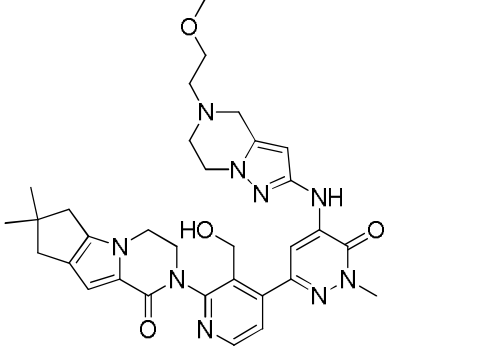
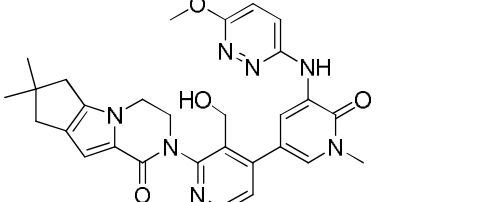


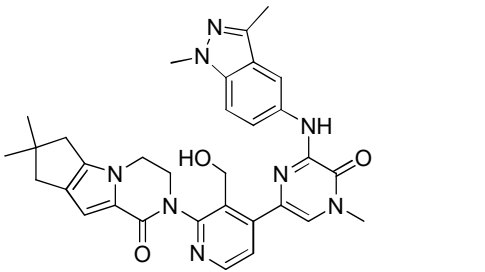
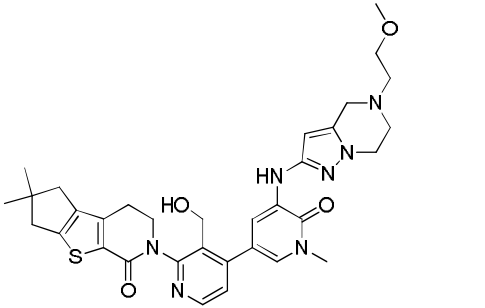
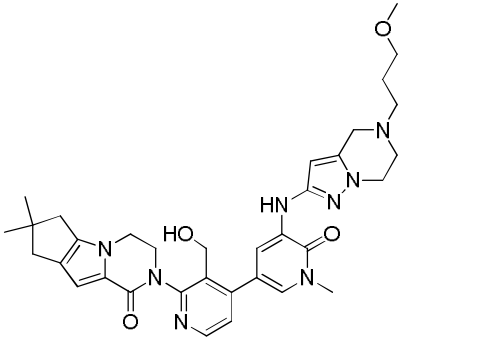
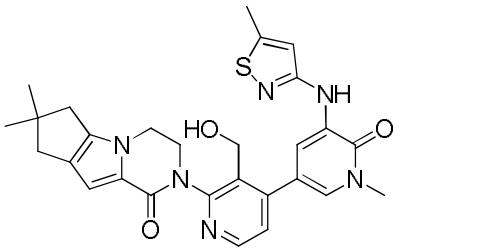
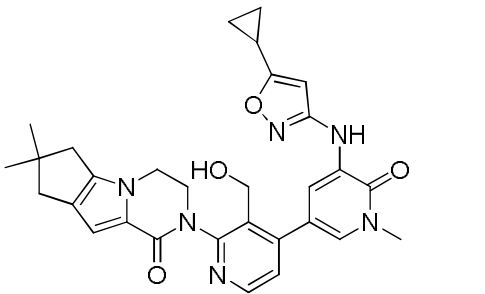
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | FACS<br>Sangre Hu<br>CD69<br>(Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|--|--|
| 280 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolina-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona      | 0,0141   |
| 281 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                 | 0,718  |
| 282 |   | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona | 0,0174   |
| 283 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metilisoxazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                              | 0,143  |
| 284 |  | 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona     | 0,131  |

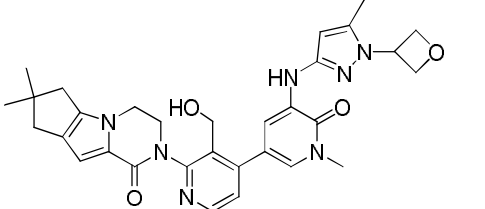
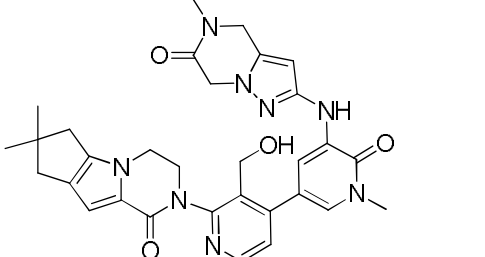
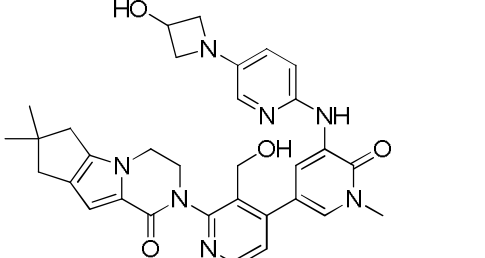
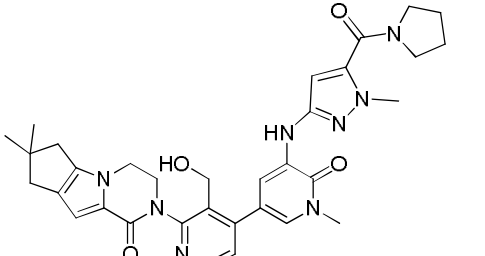
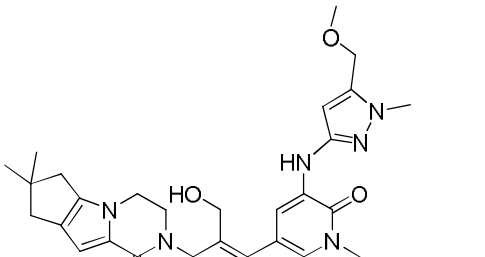
| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|---|---|
| 285 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,175                                   |
| 286 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                  | 0,167                                   |
| 287 |   | 2-[4-[5-[(4,5-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona  | 0,127                                   |
| 288 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona                | 0,229                                   |
| 289 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                | 0,214                                   |
| 290 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona          | 0,113                                   |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 291 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona  | 0,843                                   |
| 292 |            | 3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrocielopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona  | 0,118                                   |
| 293 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriaazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  | 0,0691                                  |
| 294 |            | 3-[4-[5-[(5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                   | 0,276                                   |
| 295 |            | 3-[4-[5-[(5-Etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona   | 0,134                                   |
| 296 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0193                                  |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | FACS<br>Sangre Hu<br>CD69<br>(Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|---|--|
| 297 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                      | 0,14   |
| 298 |            | 5-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazina-2-carbonitrilo  | 0,869  |
| 299 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  | 2,1  |
| 300 |            | (R)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 0,024  |
| 301 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona   | 1,3  |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC  | FACS<br>Sangre Hu<br>CD69<br>(Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|---|--|
| 302 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                     | 0,0228   |
| 303 |   | (S)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 0,0179   |
| 304 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona   | 0,04   |
| 305 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                             | 0,0832   |
| 306 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[6-metoxipiridazin-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona   | 0,602  |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | FACS<br>Sangre Hu<br>CD69<br>(Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|--|--|
| 307 |    | 3-[4-[6-[(1,3-Dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                    |  |
| 308 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona     | 0,0546   |
| 309 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0398   |
| 310 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona   | 0,119  |
| 311 |  | 3-[4-[5-[[5-(5-Ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                                 | 0,158  |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | FACS<br>Sangre Hu<br>CD69<br>(Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|--|--|
| 312 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                 | 5,6  |
| 313 |    | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0191   |
| 314 |   | 3-[4-[5-[[5-(3-Hidroxiazetidina-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona               | 0,0446   |
| 315 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona      | 0,015  |
| 316 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                | 0,0202   |

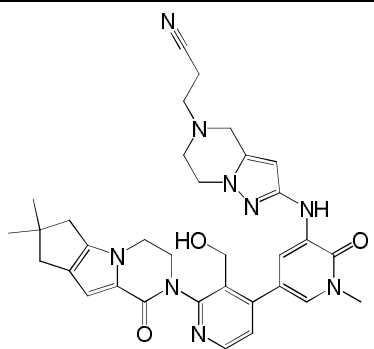
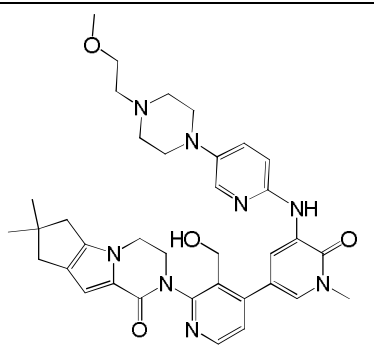
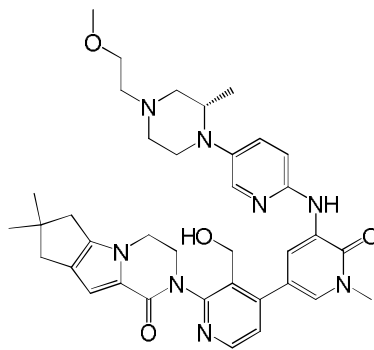
| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|---|---|
| 317 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona                               | 0,0586                                  |
| 318 |            | (R)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 0,108                                   |
| 319 |            | (S)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 0,0167                                  |
| 320 |            | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                            | 0,0468                                  |
| 321 |            | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                       | 0,112                                   |



| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC  | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|---|---|
| 322 |            | 2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona                               | 0,0796                                  |
| 323 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidina-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                       | 0,279                                   |
| 324 |            | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0858                                  |
| 325 |            | 3-[4-[5-[(1,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il]amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                     | 1,4                                     |
| 326 |            | 3-[4-[5-[(2,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il]amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                     | 1,4                                     |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 327 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 2,2                                     |
| 328 |            | 3-[4-(Hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona     | 0,0124                                  |
| 329 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona     | 0,11                                    |
| 330 |            | 3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona       | 0,235                                   |
| 331 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  |   |

| Nº  | Estructura | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|------------|--|---|
| 332 |            | 3-[4-[5-[(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                     | 0,0919                                  |
| 333 |            | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona                               | 0,209                                   |
| 334 |            | 3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona              | 0,193                                   |
| 335 |            | 3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona | 0,0528                                  |
| 336 |            | 2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxi-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona                                   | 0,33                                    |
| 337 |            | 3-[4-[5-[(1,2-Dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                        | 0,613                                   |

| Nº  | Estructura  | Nombre IUPAC   | FACS Sangre Hu CD69 (Cl <sub>70</sub> ) |
|-----|---|--|---|
| 338 |    | 3-[2-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo | 0,0178                                  |
| 339 |   | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona                      | 0,0535                                  |
| 340 |  | 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona        | 0,0207                                  |

#### Administración de compuestos de fórmula i

- 5 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, parenteral (que incluyen subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluyen bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar mediante administración intralesional, que incluye perfusión o de otro modo poniendo en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se observará que la ruta preferente puede variar, por ejemplo, con la
- 10 afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación unitaria inyectable, tal como se detalla a continuación.
- 15 Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto de Fórmula I. Una dosis habitual puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto en particular. Además, en el régimen de dosificación y de administración
- 20 pueden influir factores de toxicidad. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido se puede ingerir diariamente o menos frecuentemente durante un periodo de tiempo especificado. El régimen se puede repetir durante un número de ciclos de terapia.

## Métodos de tratamiento con compuestos de fórmula I

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención son útiles para tratar a un paciente humano o animal que padece una enfermedad o trastorno que surge del crecimiento, función o comportamiento celular anómalo asociado con la quinasa Btk tal como un trastorno inmune, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, que se puede tratar de ese modo mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. Un paciente humano o animal que padece cáncer también se puede tratar con un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, la afección del paciente puede mejorar o evolucionar.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles para diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamífero, organismos, o afecciones patológicas asociadas, tales como inflamación sistémica y local, enfermedades inmunoinflamatorias tales como artritis reumatoide, supresión inmune, rechazo al trasplante de órganos, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, y para efectos protectores de articulaciones en general.

Los compuestos (I) para su uso en los métodos también incluyen el tratamiento de dichas enfermedades tales como enfermedades artríticas, tales como artritis reumatoide, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis; enfermedad de Behcet; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, y síndrome del choque tóxico; síndrome de lesión orgánica múltiple derivada de septicemia, traumatismo, o hemorragia; trastornos oftálmicos tales como conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, uveítis, y oftalmopatía asociada con tiroides; granuloma eosinofílico; trastornos pulmonares o respiratorios tales como asma, bronquitis crónica, rinitis alérgica, ARDS, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuritis, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía, bronquiectasias, y toxicidad pulmonar por oxígeno; lesión por reperfusión del miocardio, cerebro, o extremidades; fibrosis tal como fibrosis quística; formación de queloides o formación de tejido cicatricial; aterosclerosis; enfermedades autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico (LES), tiroiditis autoinmune, esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes, y síndrome de Reynaud; y trastornos de rechazo a trasplantes tales como GVHD y rechazo a aloinjertos; glomerulonefritis crónica; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad inflamatoria del intestino crónica (CIBD), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enterocolitis necrotizante; dermatosis inflamatorias tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, psoriasis, o urticaria; fiebre y mialgias debidas a infección; trastornos inflamatorios del sistema nervioso central o periférico tales como meningitis, encefalitis, y lesión cerebral o de la médula espinal debido a traumatismos menores; síndrome de Sjögren; enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por complejo antígeno-anticuerpo; choque hipovolémico; diabetes mellitus de Tipo I; hipersensibilidad aguda y retardada; estados de enfermedad debidos a discrasia leucocitaria y metástasis; lesión térmica; síndromes asociados a transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citoquinas.

Los compuestos (I) para su uso en los métodos también incluyen el tratamiento de cáncer seleccionado entre mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin, leucemia, bronquio, tiroides, hígado y conducto biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfoide crónica (LLC), leucemia mielóide, cavidad oral y faringe, linfoma no Hodgkin, melanoma, y adenoma vellosa del colon.

Los compuestos (I) para su uso en los métodos pueden tener utilidad en el tratamiento de sujetos que están o que se pueden someter a lesión por reperfusión, es decir, lesión que resulta de situaciones en las que un tejido o un órgano experimenta un periodo de isquemia o seguido de reperfusión. El término "isquemia" se refiere a anemia tisular localizada debido a la obstrucción de la entrada de sangre arterial. La isquemia transitoria seguida de reperfusión da como resultado característicamente la activación de neutrófilos y la transmigración a través del endotelio de los vasos sanguíneos en el área afectada. La acumulación de neutrófilos activados da a su vez como resultado la generación de metabolitos reactivos al oxígeno, que dañan componentes del tejido órgano implicado. Este fenómeno de "lesión por reperfusión" se asocia comúnmente con afecciones tales como apoplejía vascular (que incluyen isquemia global y focal), choque hemorrágico, isquemia o infarto de miocardio, trasplante de órganos, y vasoespasmo cerebral. A modo de ilustración, la lesión por reperfusión se produce en la terminación de los procedimientos de revascularización cardíaca o durante el paro cardíaco cuando el corazón, una vez que se evita

que reciba sangre, comienza a reperfundir. Se espera que la inhibición de la actividad de Btk pueda dar como resultado cantidades reducidas de lesión por reperfusión en dichas situaciones.

#### Formulaciones farmacéuticas

5 Con el fin de usar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico de mamíferos que incluyen seres humanos, este se formula normalmente, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Una formulación habitual se prepara por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los expertos en la materia conocen bien vehículos, diluyentes y excipientes adecuados e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y fines para los que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes que los expertos en la materia reconocen como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y las mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes de estabilización, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, sustancias de deslizamiento, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

20 Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la masa de sustancia farmacológica (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes que se han descrito anteriormente. El compuesto de la presente invención por lo general se formula en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y para permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

35 La composición farmacéutica (o formulación) para su aplicación se puede envasar en una diversidad de formas dependiendo del método usado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un envase que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la materia conocen bien los envases adecuados e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal, y similares. El envase también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación a evitar el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, se tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del envase. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

45 Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que tiene el grado de pureza deseado se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación se puede realizar por mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso y de la concentración del compuesto en particular, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

55 El compuesto se puede almacenar habitualmente en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

60 Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, horarios, curso, vehículos y ruta de administración, coherentes con la buena práctica médica. Factores a tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno que se está tratando en particular, el mamífero que se está tratando en particular, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos por los expertos en medicina. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para mejorar, o tratar el trastorno hiperproliferativo.

65

Como una propuesta general, la cantidad inicial farmacéuticamente eficaz del inhibidor administrado por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, es decir, de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial habitual del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables son no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármaco coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se desvelan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de Fórmula I. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol de vinilo)), polilactidas (Patente de Estados Unidos N° 3773919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etileno-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables formadas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D(-)-3-hidroxitútrico.

Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para las rutas de administración que se detallan en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Generalmente se encuentran técnicas y formulaciones en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de un compuesto de Fórmula I adecuadas para administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I. Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar al comprimir el principio activo en una máquina adecuada en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar al moldear en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente y se formulan opcionalmente con el fin de proporcionar liberación lenta o controlada del principio activo del mismo. Se pueden preparar para uso oral comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Se pueden preparar formulaciones de compuestos de Fórmula I destinadas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación agradable al paladar. Los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material para retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % en p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos se pueden usar con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y las mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención se puede constituir a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, esta comprende de forma deseable una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizador. Además, es preferente incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Emulsionantes y estabilizantes de la emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de compuestos de Fórmula I contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o de humectación tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de Fórmula I pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o de humectación adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o se puede preparar como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden usar convencionalmente aceites fijos estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar del mismo modo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir con una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades para administración que se pueden medir fácilmente. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución para que se pueda producir una infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas de inyección estéril que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente en dichas formulaciones preferentemente en una concentración de aproximadamente un 0,5 a un 20 % p/p, por ejemplo de aproximadamente un 0,5 a un 10 % p/p, por ejemplo aproximadamente un 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que



comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

5 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través del conducto nasal o mediante inhalación a través de la boca con el fin de alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta el momento en el tratamiento o profilaxis de trastornos como se describe a continuación.

15 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del principio activo, vehículos tales como los que se sabe que son apropiados en la técnica.

20 Las formulaciones se pueden envasar en envases de una sola dosis o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en condiciones de liofilización (liofilizado) que solo requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo que se ha descrito anteriormente. Formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria individual, tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, del principio activo.

25 La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo tal como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario del mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, por vía oral o mediante cualquier otra ruta deseada.

#### 35 Terapia de combinación

Los compuestos de Fórmula I se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se describe en el presente documento, tal como inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinadas realizaciones, se combina un compuesto de Fórmula I en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto terapéutico adicional que tiene propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que es útil para el tratamiento de una inflamación, trastorno de respuesta inmune, o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El agente terapéutico adicional puede ser un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente quimioterapéutico, un potenciador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos de la sangre, un agente para tratar diabetes, y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia. El segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio AINE. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterapéutico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias con el compuesto de Fórmula I de modo que estos no se deberían ver afectados adversamente entre sí. Dichos compuestos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el fin pretendido. En una realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente terapéutico tal como un AINE.

55 La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye coadministración, usando formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica, y administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un periodo de tiempo mientras que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

60 Dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados mencionados anteriormente son las que se usan en la actualidad y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

65 La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y resultar "sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos usados en conjunto es mayor que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos separadamente. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se co-

formulan y administran o reparten simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) se administran mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen. Cuando se administran en terapia de alternancia, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se reparten secuencialmente, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran en conjunto dosis eficaces de dos o más principios activos.

En una realización de terapia en particular, se puede combinar un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros agentes terapéuticos, hormonales o anticuerpos tales como los que se describen en el presente documento, así como combinar con terapia quirúrgica y radioterapia. Por lo tanto, las terapias de combinación comprenden la administración de al menos un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento frente al cáncer. Las cantidades del compuesto o de los compuestos de Fórmula I y del otro u otros agentes terapéuticos farmacéuticamente activos y la elección de los tiempos oportunos de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

#### Metabolitos de compuestos de fórmula i

Además, dentro del alcance de la presente invención se encuentran los productos metabólicos *in vivo* de la Fórmula I que se describen en el presente documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por lo tanto, la invención incluye metabolitos de compuestos de Fórmula I, que incluyen compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Por lo general, los productos de metabolitos se identifican mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo,  $^{14}\text{C}$  o  $^3\text{H}$ ) de un compuesto de la invención, su administración por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono, o al hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (por lo general de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislamiento de sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de una forma convencional, por ejemplo, por análisis de MS, LC/MS o RMN. En general, el análisis del metabolito se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos de metabolito, siempre y cuando no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

#### Artículos de fabricación

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se han descrito anteriormente. En una realización, el kit comprende un envase que comprende a un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender adicionalmente una etiqueta o un prospecto en el envase o asociado al mismo. El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones que se incluyen habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de dichos productos terapéuticos. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envases de tipo blíster, etc. El envase se puede formar a partir de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico. El envase puede contener un compuesto de Fórmula I o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón que se puede perforar mediante una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de Fórmula I. La etiqueta o el prospecto indica que la composición se usa para tratar la afección de elección, tal como cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o suceso neurotraumático. En una realización, la etiqueta o los prospectos indican que la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se puede usar para tratar un trastorno que resulta del crecimiento celular anómalo. La etiqueta o el prospecto también puede indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. Como alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender adicionalmente un segundo envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además, puede incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

Además, el kit puede comprender instrucciones para la administración del compuesto de Fórmula I y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas.

En otra realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente un número de dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase de tipo blíster". Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas farmacéuticas de dosificación unitaria. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de memoria, por ejemplo en forma de números, letras, u otras marcas o con inserto de calendario, designando los días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

De acuerdo con una realización, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de Fórmula I contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además pueden incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

En ciertas otras realizaciones en las que el kit comprende una composición de Fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un envase para que contenga las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido aunque, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un solo envase, sin dividir. Por lo general, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico prescriptor desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

#### Preparación de compuestos de fórmula I

Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento, y aquellos para otros heterociclos descritos en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo Volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9):1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12):1328-31, (1990), cada una de las cuales se incorpora expresamente por referencia. Los materiales de partida están disponibles generalmente en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, se preparan mediante métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein).

Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos de Fórmula I y los reactivos y compuestos intermedios necesarios se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los que se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons (1999); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1995) y ediciones posteriores de la misma.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Se pueden preparar bibliotecas de compuestos de Fórmula I mediante un enfoque combinatorio de "división y mezcla" o mediante síntesis múltiples en paralelo usando química en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las Figuras y los Ejemplos proporcionan métodos ejemplares para preparar compuestos de Fórmula I. Los expertos en la materia entenderán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos Fórmula I. Aunque en las Figuras y los Ejemplos se representan y discuten materiales de partida y reactivos específicos, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados y/o

condiciones de reacción. Además, se pueden modificar adicionalmente muchos de los compuestos ejemplares preparados mediante los métodos descritos a la luz de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

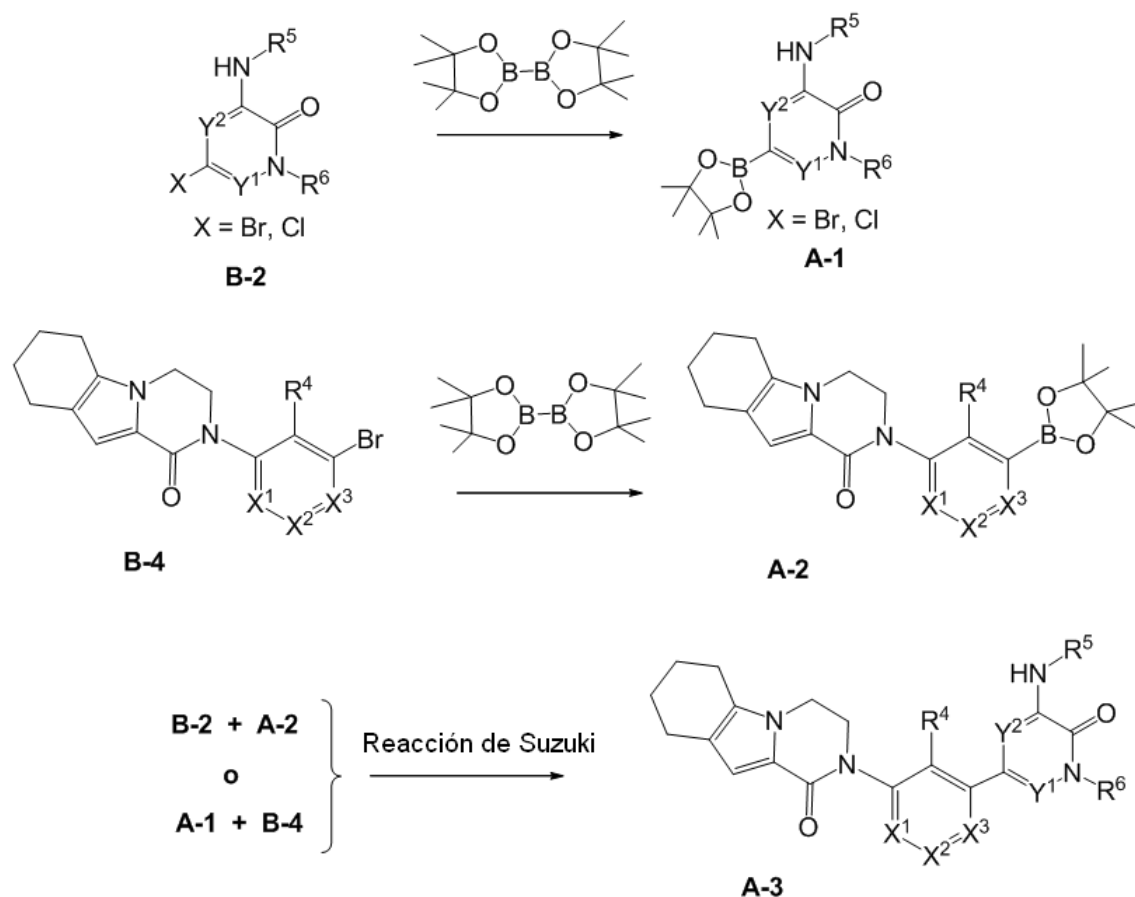
5 En la preparación de los compuestos de Fórmulas I, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad aislada (por ejemplo, una amina primaria o secundaria) de los compuestos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad aislada y de las condiciones de los métodos de preparación. Grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de protección se determina fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

15 Se pueden encontrar procedimientos experimentales, compuestos intermedios y reactivos útiles para la preparación de compuestos de Fórmula I en el documento de Patente de Estados Unidos con N° de serie 13/102720, "PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE", presentado el 6 de mayo del 2011, que se incorpora por referencia en su totalidad.

20 Las Figuras 1-24 describen la síntesis de realizaciones ejemplares de los compuestos de Fórmula I 101-124, descritos con mayor detalle en los Ejemplos 101-124, y pueden ser útiles para la preparación de otros compuestos de Fórmula I.

Procedimientos preparativos generales

Procedimiento general: acoplamiento de Suzuki.



25 La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para formar los enlaces carbono-carbono que unen los anillos de los compuestos de Fórmula I y compuestos intermedios tales como A-3 (Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63:419-422; Miyaura y Suzuki (1979) Chem. Reviews 95(7):2457-2483; Suzuki (1999) J. Organometal. Chem. 576:147-168).

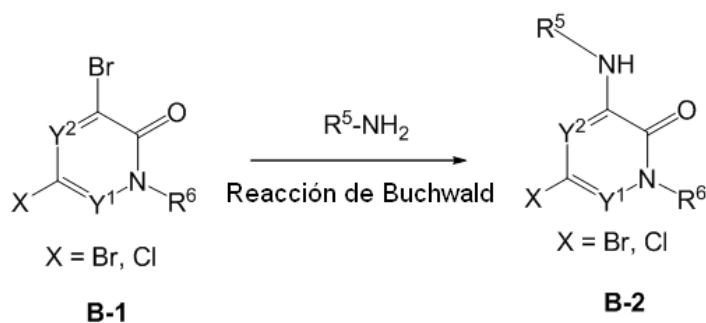
30 El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un haluro de heteroarilo, tal como B-2 o B-4, con un ácido borónico tal como A-1 o A-2. Por ejemplo, B-2 se puede combinar con aproximadamente 1,5 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), y disolver en aproximadamente 3 equivalentes de carbonato sódico en forma de una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añade una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio de baja valencia, tal como

dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). En algunos casos se usa acetato potásico en lugar de carbonato sódico para ajustar el pH de la fase acuosa. La reacción se calienta a continuación a aproximadamente 140-150 °C a presión en un reactor de microondas (Biotage AB, Uppsala, Suecia) durante 10 a 30 minutos. Los contenidos se extraen con acetato de etilo, u otro disolvente orgánico. Después de la evaporación de la fase orgánica, el éster borónico A-1 se puede purificar sobre sílice o mediante HPLC de fase inversa. Los sustituyentes son como se han definido, o formas protegidas o precursores de los mismos. De forma análoga, el bromuro intermedio B-4 se puede boronilar para obtener A-2.

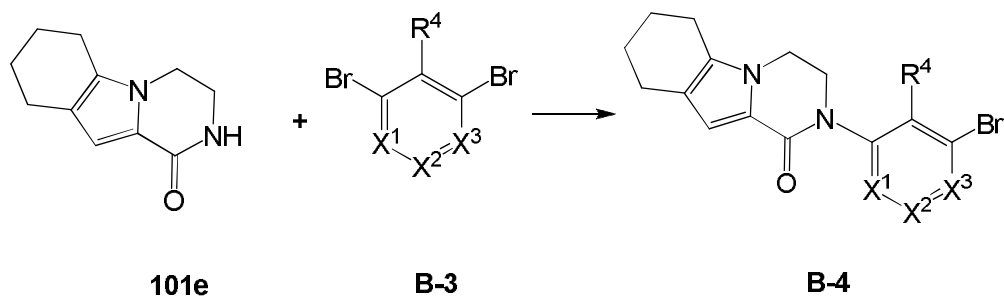
El acoplamiento de Suzuki de B-2 y A-2, o de A-1 y B-4, proporciona el compuesto de Fórmula I o compuesto intermedio A-3. Se añaden el éster (o ácido) borónico (1,5 eq.) A-1 o A-2, y un catalizador de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio(II) (0,05 eq.) a una mezcla del intermedio halogenado (1 eq.) B-2 o B-4 en acetonitrilo y solución acuosa 1 M de carbonato sódico (igual volumen que de acetonitrilo). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 150 °C en un microondas durante aproximadamente 15 min. LC/MS indica cuándo se completa la reacción. Se añade agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtra y se purifica por HPLC para producir el producto A-3. Los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  pueden ser  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  como se han definido, o formas protegidas o precursores de los mismos.

Se pueden usar una diversidad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki. Se pueden usar diversos catalizadores de Pd(II) y Pd(0) de baja valencia en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $Pd(t-Bu)_3$ ,  $PdCl_2 dppf$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(OAc)/PPh_3$ ,  $Cl_2Pd[(Pet_3)]_2$ ,  $Pd(DIPHOS)_2$ ,  $Cl_2Pd(Bipy)$ ,  $[PdCl(Ph_2PCH_2PPh_2)]_2$ ,  $Cl_2Pd[P(o-tol)_3]_2$ ,  $Pd_2(dba)_3/P(o-tol)_3$ ,  $Pd_2(dba)_3/P(furil)_3$ ,  $Cl_2Pd[P(furil)_3]_2$ ,  $Cl_2Pd(PMePh_2)_2$ ,  $Cl_2Pd[P(4-F-Ph)_3]_2$ ,  $Cl_2Pd[P(C_6F_5)_3]_2$ ,  $Cl_2Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)]_2$ ,  $Cl_2Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)]_2$ , y los catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (Patente de Estados Unidos 2004/0254066).

Procedimiento general: reacción de Buchwald.



La reacción de Buchwald es útil para aminor los 6-bromo intermedios B-1 (Wolf y Buchwald (2004) Org. Synth Coll. Vol. 10:423; Paul *et al.* (1994) Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969-5970). A una solución del intermedio halogenado B-1 en DMF se añaden la amina apropiada  $R^5-NH_2$  (200 % en moles),  $Cs_2CO_3$  (50 % en moles),  $Pd_2(dba)_3$  (5 % en moles), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, N° de registro CAS 161265-03-8, 10 % en moles). La reacción se calienta a aproximadamente 110 °C a presión en un reactor de microondas (Biotage AB, Uppsala, Suecia) durante aproximadamente 30 min. La solución resultante se concentra al vacío para obtener B-2. Pueden ser útiles otros catalizadores de paladio y ligandos de fosfina.



Los intermedios de N-heteroaril amida B-4 también se pueden preparar en condiciones de Buchwald con amidas cíclicas intermedias ( $R^7$ ) tales como la 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101e y los dibromuros de heteroarilo B-3.

## Métodos de separación

En los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula I, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas habituales en la técnica. Habitualmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; cromatografía en lecho móvil simulado (SMB) y en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o hacer separable de otro modo, un producto deseado, material de partida sin reaccionar, producto secundario de reacción, o similar. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares. La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados, tales como, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar por conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, mediante hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Se puede obtener un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, básicamente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando reactivos de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros básicamente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

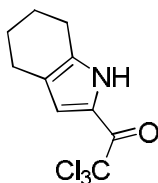
En el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que portan funcionalidades ácidas, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar por reacción de compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la preparación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y análisis del espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía en fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Patente WO 96/15111). En el método (3), se puede separar una mezcla racémica de los enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman & Hall, Nueva York;

Okamoto, J. *Chromatogr.*, (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica o dicroísmo circular.

## 5 EJEMPLOS

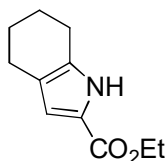
### Ejemplo 101a 2,2,2-Tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)etanona 101a



**101a**

10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (3,00 g, 24,8 mmol), cloruro de tricloroacetilo (13,5 g, 74,4 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 ml). La solución se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un rendimiento de un 100 % (6,50 g) de 2,2,2-tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)etanona 101a en forma de un semisólido de color negro: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,47 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 266,0 (M+H).

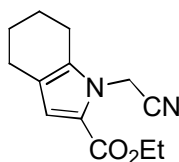
### Ejemplo 101b 4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo 101b



**101b**

25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 101a (6,50 g, 24,8 mmol), etóxido sódico (17,0 mg, 0,25 mmol) y etanol (40 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un rendimiento de un 100 % (4,80 g) de 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo 101b en forma de un sólido de color pardo: p.f. 70-72 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,65 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,85 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); MS (ESI+) *m/z* 194,1 (M+H).

### Ejemplo 101c 1-(Cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo 101c



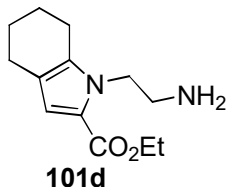
**101c**

35 Un matraz de fondo redondo de boca única de 125 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 101b (5,76 g, 29,8 mmol) y DMF (50 ml). La solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,43 g, 35,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, se añadió bromoacetronitrilo (1,43 g, 35,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (450 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 55 % de rendimiento (3,80 g) de 1-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo 101c en forma de un semisólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,

$\text{CDCl}_3$   $\delta$  6,66 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,28 (c, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,62 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 2,49 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,33 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); MS (ESI+)  $m/z$  233,1 (M+H).

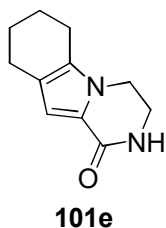
**Ejemplo 101d** 1-(2-Aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo 101d

5



Un frasco reactor de Parr de 200 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 1,28 g de peso en seco), 101c (3,00 g, 12,9 mmol), ácido clorhídrico al 12 % (6,5 ml, 25 mmol), acetato de etilo (60 ml) y etanol (40 ml). El frasco se unió a un hidrogenador de Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi (345 kPa) y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se evacuó, y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió agente de filtración de tierra de diatomeas (CELITE®, Imerys Minerals California, Inc.) CELITE® 521 (4,0 g), y la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 x 20 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y carbonato potásico acuoso al 10 % (100 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con etanol (5 ml) para proporcionar un 71 % de rendimiento (1,71 g) de 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo 101d en forma de un sólido de color blanco: p.f. 102-104 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,61 (s, 1H), 6,22 (a, 2H), 4,15 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 2,42 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); MS (APCI+)  $m/z$  237,2 (M+H).

**Ejemplo 101e** 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101e

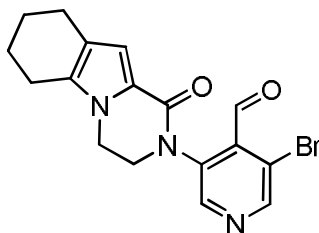


25

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 101d (1,80 g, 7,63 mmol), etóxido sódico (1,55 g, 22,8 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante 5 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 42 % de rendimiento (605 mg) de 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101e en forma de un sólido de color blanco: p.f. 207-209 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,84 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,42 (m, 2H), 2,51 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,42 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 1,76 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); (APCI+)  $m/z$  191,3 (M+H).

35

**Ejemplo 101f** 3-Bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 101f



40

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 101e (300 mg, 1,57 mmol), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (2) (517 mg, 1,96 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 120 mg, 0,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,2 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (650 mg, 2 mmol) y 1,4-dioxano (8 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con

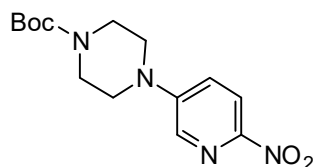
45



argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (de 40:1 a 20:1) para proporcionar 101f en forma de un sólido de color amarillo pálido (350 mg, 40 %). MS:  $[M+H]^+$  374.

5

**Ejemplo 101g** 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 101g

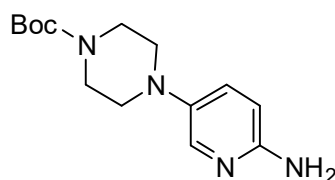


101g

10 En una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (30 g, 148 mmol) en DMSO (1 l) se añadieron  $K_2CO_3$  (40 g, 296 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (28 g, 148 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante una noche. Después de enfriar, se vertió en agua (2 l). El sólido precipitado se recogió y se secó al vacío. A continuación se purificó adicionalmente con una columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de éter de petróleo/acetato de etilo y a continuación con cloruro de metileno para obtener 101g en forma de un sólido de color amarillo (17 g, 37 %). MS:  $[M+H]^+$  309.

15

**Ejemplo 101h** 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 101h

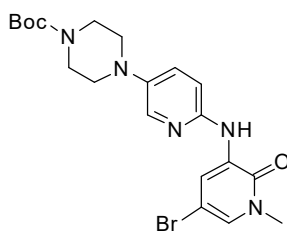


101h

20 Un frasco de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 101g (3,1 g, 10 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 1,0 g) y etanol (100 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 101h (2,7 g, 97 %). MS:  $[M+H]^+$  279.

25

**Ejemplo 101i** 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 101i

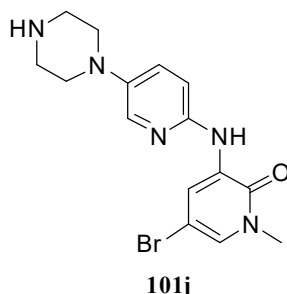


101i

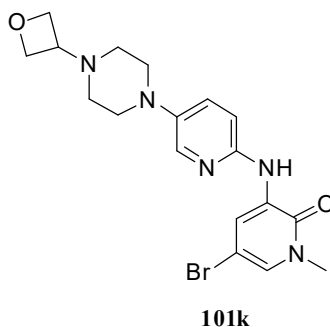
30

35 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 101h (1,3 g, 4,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmol) y carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (272 mg, 0,47 mmol) y tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (0) (430 mg, 0,47 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y se filtró. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 50:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 101i (1,3 g, 59 %). MS:  $[M+H]^+$  464.

40

**Ejemplo 101j** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 101j

5 Una mezcla de 101i (3,6 g, 7,8 mmol) y HCl/dioxano 4,0 M (10 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con NaOH acuoso 1,0 M y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron a presión reducida para obtener 101j (2,46 g, 87 %). MS:  $[M+H]^+$  364.

**Ejemplo 101k** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 101k

15 Una mezcla de 101j (2,75 g, 7,5 mmol), oxetan-3-ona (1,6 g, 22,7 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (4,75 g, 22,5 mmol) y cloruro de cinc (3 g, 22,7 mmol) en metanol (125 ml) se agitó durante 5 horas a 50 °C. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 25:1 de cloruro de metileno/metanol para obtener 101k (1,92 g, 61 %). MS:  $[M+H]^+$  420. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,58 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 8,55 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 3$ , 1H), 7,54 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,39 (dd,  $J = 3$ , 1H), 7,25 (d,  $J = 4$ , 1H), 4,56 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 4,46 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 3,50 (s, 3H), 3,43 (m, 1 H), 3,01 (m, 4H), 2,40 (m, 4H).

**Ejemplo 101l** 1-Metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l

25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 101k (10,5 g, 25 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (15,6 g, 2,5 eq., 62 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,14 g, 0,05 eq., 1,25 mmol), X-phos (1,16 g, 0,1 eq., 2,5 mmol), AcOK (7,35 g, 3 eq., 75 mmol) y dioxano (150 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con PE/EA = 3/1 (80 ml) para proporcionar 101l en forma de un sólido de color amarillo (10,5 g, 94 %). MS:  $[M+H]^+$  468.

**Ejemplo 101m** 3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 101m

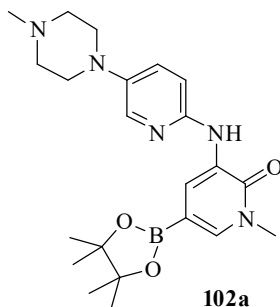
35 Un tubo de cierre hermético se cargó con 101f (200 mg, 0,53 mmol), 101l (250 mg, 0,53 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (42 mg, 0,05 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (210 mg, 1,0 mmol), y NaOAc (85 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O}$  (8 ml/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C en el tubo cerrado herméticamente durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash en fase inversa eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para proporcionar 101m (135 mg, 40 %). LCMS:  $[M+H]^+$  635.

**Ejemplo 101** 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101

45 Una mezcla de 101m (135 mg, 0,21 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con agua y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 101

(55 mg, 40 %). LCMS:  $[M+H]^+$  637. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (t,  $J = 3,0$ , 1H), 4,56-4,40 (m, 6H), 4,19-4,12 (m, 3H), 3,95 (t,  $J = 3,0$ , 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,45-2,48 (m, 6H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,69-1,70 (m, 2H).

5 Ejemplo 102a 1-Metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona 102a



10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 1 l equipado con un agitador magnético y un termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona preparada de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 2009/0318448, (10,0 g, 0,027 mol), bis(pinacolato)diboro (8,06 g, 0,032 mol), acetato potásico (10,4 g, 0,11 mol) y 1,4-dioxano (200 ml). Después de pasar una corriente de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (582 mg, 0,795 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua (400 ml) y acetato de etilo (600 ml) y se filtró a través de una capa de CELITE®. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico (50 ml) y hexanos (250 ml), y la suspensión se filtró. La torta de filtro se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar un 27 % de rendimiento (3,04 g) de 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona 102a en forma de un sólido de color pardo.

25 Ejemplo 102b 3-(1-Metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 102b

30 Un tubo de cierre hermético se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 101f (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2(1H)-ona 102a (225 mg, 0,53 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (210 mg, 1 mmol), y NaOAc (85 mg, 1 mmol) en acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (8 ml/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para proporcionar 102b (135 mg, 43 %). LCMS:  $[M+H]^+$  593.

35 Ejemplo 102 2-(4-(Hidroxiometil)-5-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 102

40 Una mezcla de 3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 102b (135 mg, 0,22 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con agua y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 102 (18 mg, 20 %). LCMS:  $[M+H]^+$  595. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (t,  $J = 3,0$ , 1H), 4,40 (s, 2H), 4,14-4,18 (m, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,60-2,61 (m, 6H), 2,48-2,34 (m, 5H), 1,78-1,79 (m, 2H), 1,69-1,70 (m, 2H)

Ejemplo 103a 2-Bromo-4-cloronicotinaldehído 103a

50 A una solución de 2-bromo-4-cloropiridina (1,6 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) enfriada a -70 °C se añadió una solución de diisopropil-amida de litio (5,0 ml, 10,0 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 5 minutos y se agitó a -70 °C durante otra 1 h. Se introdujo DMF anhidra (1,3 g) durante un periodo de 3 minutos y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) para proporcionar 103a en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 48 %). RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H).

Ejemplo 103b 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103b

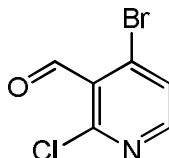
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 103a (800 mg, 3,5 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101e (665 mg, 3,5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (320 mg, 0,35 mmol), Xantphos (400 mg, 0,7 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 g, 7,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1) para proporcionar 103b en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 50 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 330.

Ejemplo 103c 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103c

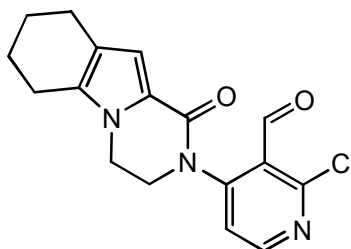
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 103b (600 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (468 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (81 mg, 0,1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (678 mg, 3,0 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar 103c en forma de un sólido de color amarillo (510 mg, 73 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 635.

Ejemplo 103 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 103

A la solución de 103c (500 mg, 0,8 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (91 mg, 2,4 mmol) a 0 °C y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 103 (224 mg, 45 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 637. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 3,0, 1H), 8,48 (d, J = 6,0, 1H), 7,92 (d, J = 3,5, 1H), 7,81 (d, J = 3,0, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (d, J = 6,0, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, J = 11,5, 1H), 5,01-5,04, (m, 1H), 4,60-4,71 (m, 5H), 4,32-4,49 (m, 2H), 3,83-4,15 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 4H), 2,55-2,61 (m, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 4H).

Ejemplo 104a 4-Bromo-2-cloropiridina 104a

A una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (12,0 g, 60,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) enfriada a -70 °C se añadió una solución de diisopropilamida de litio (30,0 ml, 60,0 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 30 minutos y se agitó a -70 °C durante otras 2 h. Se introdujo DMF anhidra (12,0 g) durante un periodo de 10 minutos y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) para proporcionar 104a en forma de un sólido de color amarillo (4,0 g, 29 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Ejemplo 104b 2-Cloro-4-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 104b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 104a (1,1 g, 5,0 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101e (477 mg, 2,5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (230 mg, 0,25 mmol), Xantphos (430 mg, 0,75 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 g,

5,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar 104b en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 80 %). MS:  $[M+H]^+$  330.

**Ejemplo 104c** 2-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 104c

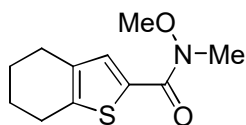
10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 104b (658 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101I (622 mg, 2,0 mmol), Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (65 mg, 0,08 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (361 mg, 1,6 mmol) y tetrahidrofurano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró.

15 El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar 104c en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, 63 %). MS:  $[M+H]^+$  635.

**Ejemplo 104** 2-(3-(Hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 104

A la solución de 104c (360 mg, 0,6 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (70 mg, 1,8 mmol) a 0 °C y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 104 (63 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS:  $[M+H]^+$  637. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, *J* = 3,0, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,5, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,36-7,37 (m, 2H), 7,22-7,23 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,12 (t, *J* = 5,5, 1H), 4,55-4,56 (m, 2H), 4,43-4,45 (m, 4H), 4,14-4,16 (m, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,44 (m, 1H), 3,05-3,08 (m, 4H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 4H).

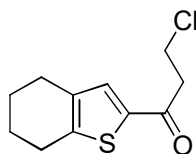
**Ejemplo 105a** *N*-Metoxi-*N*-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida 105a



**105a**

35 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con la 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (3,00 g, 16,5 mmol), cloruro de metileno (80 ml), y DMF (60 mg, 0,825 mmol) y se enfrió a 0 °C. A la solución resultante, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,31 g, 18,2 mmol). Después de que se completara esta adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se disolvió en cloruro de metileno (80 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación se añadieron trietilamina (5,00 g, 49,5 mmol) y *N*,*N*-dimetilhidroxilamina (1,61 g, 16,5 mmol). Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar un 88 % de rendimiento de 105a (3,29 g) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 36-37 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,82 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 226,3 (M+H).

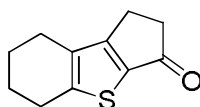
**Ejemplo 105b** 3-Cloro-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-il)propan-1-ona 105b



**105b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 105a (2,70 g, 12,0 mmol) y THF anhidro (45 ml), y la solución se enfrió a -10 °C con un baño de acetona/hielo. Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (13,2 ml, 13,2 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (40 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna proporcionó un 29 % de rendimiento (804 mg) de 105b en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 57-58 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,30 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,83 (m, 4H); MS (ECI+) *m/z* 229,1 (M+H).

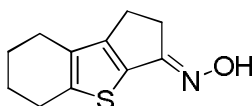
15 Ejemplo 105c 5,6,7,8-Tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofen-3(2*H*)-ona 105c



105c

20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 105b (800 mg, 3,51 mmol) y ácido sulfúrico al 98 % (8 ml). Después de agitar a 95 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo (50 g), y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 105c con un 47 % de rendimiento (320 mg) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 75-76 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,89 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 4H), 2,56 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 1,84 (m, 4H).

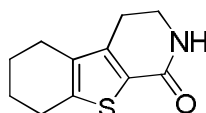
25 Ejemplo 105d Oxima de 5,6,7,8-Tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofen-3(2*H*)-ona 105d



105d

30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se cargó con clorhidrato de hidroxilamina (573 mg, 8,25 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió acetato sódico (677 mg, 8,25 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió 105c (319 mg, 1,65 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró, y el residuo resultante se trituró con agua (10 ml). El sólido resultante se recogió y se secó en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar un 84 % de rendimiento (287 mg) de 105d en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 173-174 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 1,75 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H).

35 Ejemplo 105e 3,4,5,6,7,8-Hexahidrobentotieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-ona 105e

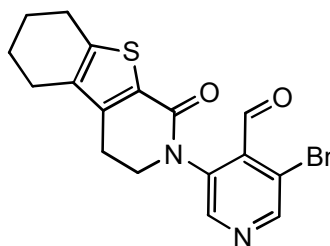


105e

45 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 105d (285 mg, 1,38 mmol) y ácido polifosfórico (15 g). Después de agitar a 80 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar un 75 % de rendimiento (215 mg) de 105e en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 203 °C dec; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,62 (s, 1H), 3,59 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,72 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,48 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,84 (m, 4H). MS (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H).

50

Ejemplo 105f 3-Bromo-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-4-carbaldehído 105f



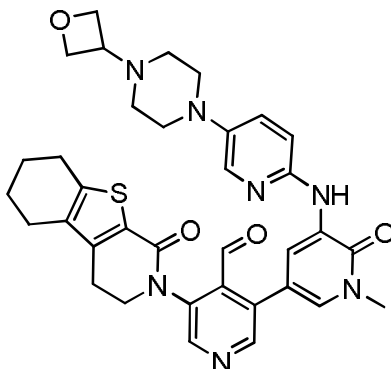
5

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotin-aldehído (400 mg, 1,5 mmol), 8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 105e (146 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar 105f (200 mg, 70 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 377.

10

Ejemplo 105g 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-4-carbaldehído 105g

15



Un tubo de cierre hermético se cargó con 105f (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (240 mg, 0,51 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1 mmol), y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar 105g con un 40 % de rendimiento (138 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: [M+H]<sup>+</sup> 638.

20

25

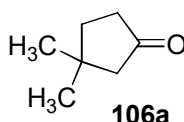
Ejemplo 105 4-Hidroximetil- 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina 105

A una solución de 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-4-carbaldehído 105g (130 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (22 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 105 (90 mg, 65 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> :654. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J = 2,0, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,14 (t, J = 3,0, 1H), 4,56-4,42 (m, 6H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (d, J = 3,5, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,89-2,79 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 4H), 1,80-1,81 (m, 4H).

35

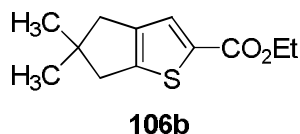
Ejemplo 106a 3,3-Dimetilciclopentanona 106a

40



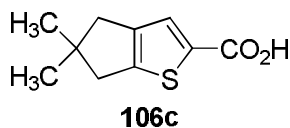
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con éter (200 ml) y yoduro de cobre (I) (54,46 g, 0,286 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota metilítio (1,6 M en éter, 357,5 ml, 0,572 mol) a la mezcla de reacción durante 1,5 h y se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 2 h. Después de este tiempo se añadió gota a gota una solución de 3-metilciclo-pent-2-enona (25 g, 0,260 mol) en éter (150 ml) durante 1,5 h. A continuación se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y se vertió en deca-hidrato de sulfato sódico (300 g). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después de este tiempo la mezcla se filtró y se lavó con éter (1000 ml). El filtrado se concentró y se destiló a presión reducida para proporcionar un 70 % de rendimiento (20,5 g) de 3,3-dimetilciclo-pentanona 106a en forma de un líquido incoloro: p.eb. 50-55 °C (a 10 mmHg); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,31 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz); MS (ESI+) *m/z* 113,3 (M+H).

Ejemplo 106b 5,5-Dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo 106b



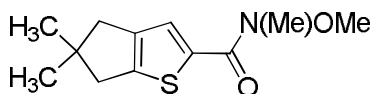
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con DMF (9,49 g, 0,100 mol) y cloruro de metileno (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota oxiclorigenato de fósforo (14,1 g, 0,920 mol) a la reacción durante 30 min. Una vez se completó esta adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo se añadió gota a gota una solución de 106a (11,2 g, 0,100 mol) en cloruro de metileno (100 ml) durante 1 h. A continuación la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo picado (400 ml) y acetato sódico (100 g, 1,22 mol). La mezcla resultante se agitó durante 45 min. Después de este tiempo la fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 × 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con agua (2 × 200 ml), seguido de salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró a continuación por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el producto de 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído en bruto que se puso en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno. A continuación se añadieron cloruro de metileno (200 ml), 2-mercaptoacetato de etilo (11,0 g, 0,092 mol) y trietilamina (30 g, 0,207 mol). A continuación la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un residuo espeso de color naranja. Se añadieron etanol (200 ml) y trietilamina (30,0 g, 0,207 mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 12 h. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con éter (600 ml). La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 M (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 106b con un 34 % de rendimiento (7,70 g) en forma de un líquido incoloro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (s, 1H), 4,33 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,38 (t, 3H, *J* = 1,8 Hz), 1,17 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 225,1.

Ejemplo 106c Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxílico 106c

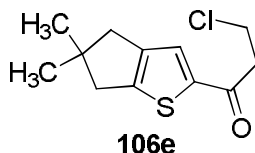


En un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se disolvió 106b (4,00 g, 17,8 mmol) en etanol (50 ml). Se añadieron THF (50 ml), agua (50 ml) e hidróxido de litio (854 mg, 35,6 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 1,5, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 × 100 ml), seguido de salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se separó a continuación por filtración. Después de evaporar el filtrado resultante, se obtuvo 106c con un 91 % de rendimiento (3,2 g) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 170-172 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,20 (s, 6H); MS (ESI-) *m/z* 195,0.

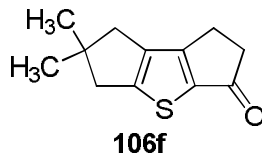


Ejemplo 106d Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxílico 106d**106d**

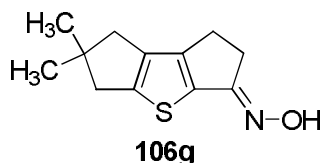
- 5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un burbujeador colocado sobre el condensador se cargó con 106c (2,30 g, 11,6 mmol), tolueno (25 ml), cloruro de tionilo (4,09 g, 34,9 mmol) y DMF (1 gota). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y a continuación se evaporó a presión reducida en un rotavapor a 45 °C. El cloruro de ácido resultante se diluyó con cloruro de metileno (20 ml).
- 10 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml separado equipado con un agitador magnético se disolvieron clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,26 g, 23,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,97 g, 23,0 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua. Se añadió la solución del cloruro de ácido, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua (100 ml), ácido cítrico acuoso al 10 % (50 ml) y una mezcla
- 15 1:1 de bicarbonato sódico acuoso saturado y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida en un rotavapor para proporcionar un 93 % de rendimiento (2,60 g) de 106d en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).
- 20 Ejemplo 106e 3-Cloro-1-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-2-il)propan-1-ona 106e

**106e**

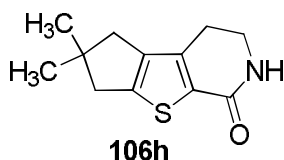
- 25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 106d (2,41 g, 10,0 mmol) y THF anhidro (20 ml). La solución se enfrió a -70 °C, y se añadió bromuro de vinilmagnesio 1 M en THF (11 ml, 11,0 mmol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -60 °C. La mezcla de reacción se agitó de -13 a -7 °C durante 2 h y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo a -70 °C, y se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter (22,5 ml, 45 mmol). La reacción se almacenó a continuación en un congelador a -10 °C durante una noche. Después
- 30 de este tiempo la mezcla se evaporó a presión reducida en un rotavapor, y el residuo resultante se repartió entre agua (100 ml) y éter (100 ml). El extracto de éter se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida en un rotavapor para proporcionar 106e en bruto (2,86 g, 118 %) en forma de un aceite de color pardo con aproximadamente un 75 % de pureza (por RMN): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,30 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 2,75 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).
- 35 Ejemplo 106f 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetrahidrodiciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona 106f

**106f**

- 40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 106e en bruto (2,86 g, 10,0 mmol suponiendo rendimiento cuantitativo) y ácido sulfúrico al 98 %. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se puso en un baño de hielo/acetona, y se añadió una solución fría (5 °C) de hidrogenofosfato dipotásico (105 g, 0,603 mol) en agua (300 ml) en una porción. La mezcla resultante se agitó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). La fase de acetato de etilo del filtrado se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 80:20 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 106f con un 37 % de rendimiento en dos
- 45 etapas (683 mg) en forma de un sólido amorfo de color pardo: p.f. 60-62 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,92-2,87 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); LCMS (ESI+) *m/z* 207,0 (M+H).
- 50

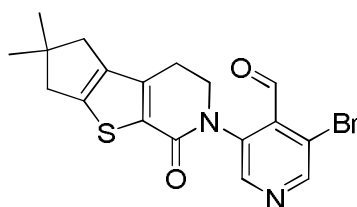
Ejemplo 106g 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetrahidrociclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona 106g

- 5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con clorhidrato de hidroxilamina (688 mg, 9,90 mmol), acetato sódico (812 mg, 9,90 mmol) y metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió gota a gota una solución de 106f (680 mg, 3,30 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. Dado que la reacción no se completó, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (1,15 g, 16,5 mmol) y acetato sódico (1,35 g, 16,5 mmol), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 58 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (150 ml) y agua (100 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 106g en bruto con rendimiento cuantitativo (730 mg) en forma de un semisólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación:
- 10
- 15 p.f. 122-124 °C; RMN <sup>1</sup>H para el isómero mayoritario (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,13-3,11 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H).

Ejemplo 106h 6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-1(2*H*)-ona 106h

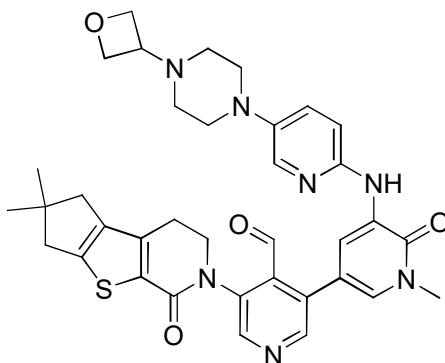
- 20
- Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se cargó con 106g (700 mg, 3,16 mmol) y ácido polifosfórico (25 g). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 13 h en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cuidadosamente agua (50 ml) manteniendo la temperatura interna entre 10-45 °C. La mezcla se diluyó con 90:10 de cloruro de metileno/metanol (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 90:10 de cloruro de metileno/metanol (50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 95:5 de cloruro de metileno/metanol) para proporcionar 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-1(2*H*)-ona 106h con un 90 % de rendimiento (630 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino: p.f. 205-207 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,51 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H).
- 25
- 30

- 35 Ejemplo 106i 3-Bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído 106i

**106i**

- 40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotin-aldehído (400 mg, 1,5 mmol), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona (106h) (170 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar 106i (200 mg, 65 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 405.
- 45

Ejemplo 106j 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído 106j

**106j**

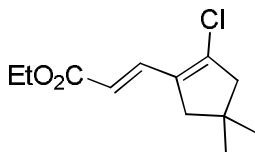
5 Un tubo de cierre hermético se cargó con 106i (200 mg, 0,50 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (240 mg, 0,51 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1 mmol), y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por  
10 cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar 106j (130 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: [M+H]<sup>+</sup> 666.

Ejemplo 106 4-Hidroxiometil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído 106

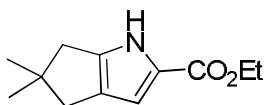
15 A una solución de 106j (130 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (22 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 106 (60 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>: 668. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J = 2,0, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,5, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,15 (t, J = 5,0, 1H), 4,56-4,42 (m, 6H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 6H), 2,55-2,53 (m, 4H), 2,39-2,38 (m, 4H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 107a (E)-3-(2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de etilo 107a

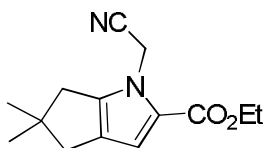
25

**107a**

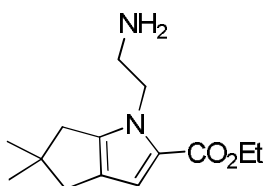
Los dos procedimientos siguientes se adaptaron de *Organic Preparations and Procedures Int.*, 29(4):471-498. Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno  
30 se cargó con 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído (38 g, 240 mmol) en benceno (240 ml). A la solución se añadió etoxicarbonilmetileno trifenilfosforano (84 g, 240 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h. Después de ese tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con hexanos (2 l) para extraer el producto de los productos secundarios de PPh<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 100 % de hexano - 1:1 de hexano/acetato de etilo para  
35 proporcionar un 37 % de rendimiento (20 g) de (E)-3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de etilo 107a.

Ejemplo 107b 5,5-Dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo 107b**107b**

- 5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 107a (17 g, 74 mmol) en DMSO (100 ml). A la solución se añadió azida sódica (9,6 g, 150 mmol). A continuación la mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 8 h. Después de enfriar a ta (temperatura ambiente), se añadieron H<sub>2</sub>O (100 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 100 % de hexano - 1:1 de hexano/acetato de etilo para proporcionar un 37 % de rendimiento (5,7 g) de 107b.

Ejemplo 107c 1-(Cianometil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo 107c**107c**

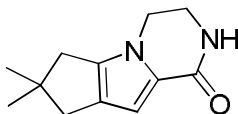
- 15 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 107b (6,2 g, 30 mmol) en DMF (57 ml). A la solución se añadió NaH (dispersión al 80 % en aceite mineral, 1,26 g, 42,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min. Después de ese tiempo, se añadió bromoacetronitrilo (2,94 ml, 42 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h. Después de ese tiempo, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 95 % de rendimiento (7 g) de 107c.

Ejemplo 107d Clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo 107d**107d**

- 30 Un frasco reactor de Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 2,0 g de peso en seco), 107c (4,5 g, 18 mmol), ácido clorhídrico al 12 % (9,2 ml, 37 mmol), acetato de etilo (80 ml) y etanol (52 ml). El frasco se unió a un hidrogenador de Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50 psi (345 kPa) y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se evacuó, y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió CELITE® 521 (10,0 g), y la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 x 50 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo en bruto de clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo 107d se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Ejemplo 107e 4,4-Dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 107e



**107e**

5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo 107d en bruto (~18 mmol), etóxido sódico (6,2 g, 92 mmol) y etanol (120 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante una noche. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La solución se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (15 ml) para obtener 850 mg del producto deseado 107e. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida hasta casi sequedad. La solución se filtró y el sólido (1,44 g) se lavó con acetato de etilo (15 ml). Los sólidos combinados se secaron al vacío para proporcionar un 61 % de rendimiento (2,3 g) de 107e.

15 Ejemplo 107f 3-Bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído 107f

20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (400 mg, 1,5 mmol), 107e (155 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar 107f (200 mg, 70 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 388.

25 Ejemplo 107g 5-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído 107g

30 Un tubo de cierre hermético se cargó con 107f (200 mg, 0,51 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (240 mg, 0,51 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1 mmol), y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar 107g con un 35 % de rendimiento (120 mg) en forma de un sólido de color pardo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 649.

35 Ejemplo 107 10-[4-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-4-(hidroximetil)piridin-3-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 107

40 A una solución de 107g (120 mg, 0,18 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (22 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 107 (72 mg, 60 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup>: 651. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,5, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (d, J = 2,4, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,16 (t, J = 3,0, 1H), 4,56-4,44 (m, 6H), 4,21-4,12 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,57-2,38 (m, 8H), 1,21 (s, 6H).

45 Ejemplo 108a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a

50 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a (3,0 g, 13,6 mmol), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 107e (1,84 g, 9,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (826 mg, 0,9 mmol), Xantphos (1,04 mg, 1,8 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,8 g, 18,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar 108a en forma de un sólido de color amarillo (730 mg, pureza: 99 %; rendimiento: 31,7 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 344,0.

60 Ejemplo 108b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído 108b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (350 mg, 1,02 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (476 mg, 1,02 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (83 mg, 0,10 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (526 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar 108b en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 61 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 649,4.

Ejemplo 108 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 108

A una solución de 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído 108b (400 mg, 0,62 mmol) en metanol (30 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (70 mg, 1,86 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 108 (170 mg, 42 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 651,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, J = 2,0, 1H), 8,48 (d, J = 5,0, 1H), 7,92 (d, J = 2,5, 1H), 7,82 (d, J = 2,5, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,0, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,5, 1H), 5,05 (t, J = 6,5, 1H), 4,72-4,64 (m, 5H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,5, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 8H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 109a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 109a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a (660 mg, 3,0 mmol), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 106h (665 mg, 3,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (270 mg, 0,3 mmol), Xantphos (340 mg, 0,6 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g, 6,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar 109a en forma de un sólido de color amarillo (105 mg, 14 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 361.

Ejemplo 109b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}nicotinaldehído 109b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 109a (75 mg, 0,2 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (94 mg, 0,2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (140 mg, 0,6 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar 109b en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 47 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 666.

Ejemplo 109 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 109

A una solución de 109b (60 mg, 0,1 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (11 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (0,3 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 109 (14 mg, 24 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 668. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, J = 2,5, 1H), 8,48 (d, J = 5,0, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,0, 1H), 7,44 (d, J = 2,0, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,0, 1H), 4,94 (t, J = 5,0, 1H), 4,55 (t, J = 7,0, 2H), 4,39-4,46 (m, 4H), 4,14-4,19 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42-3,44 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 5H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,5, 6H).

Ejemplo 110 1-Metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 110a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (0,45 g, 1,08 mmol), (PinB)<sub>2</sub> (1,37 g, 5,4 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (49 mg, 0,054 mmol), X-Phos (52 mg, 0,11 mmol), KOAc (318 mg, 3,24 mmol), y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a

60 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 110a en bruto, que se usó directamente en la siguiente reacción. MS:  $[M+H]^+$  426.

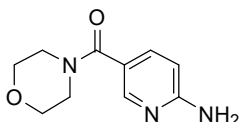
**Ejemplo 110b** 4-(1-Metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 110b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103b (377 mg, 1,15 mmol), 110a (320 mg, 0,78 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (130 mg, 0,16 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (52,9 mg, 0,23 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar 110b en forma de un sólido de color amarillo (351 mg, 76 %). MS:  $[M+H]^+$  593.

**Ejemplo 110** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 110

A la solución de 110b (60 mg, 0,1 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (11,5 mg, 0,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 110 (26,2 mg, 49 %). LCMS:  $[M+H]^+$  595. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (d, J = 1,5, 1H), 8,46 (d, J = 5,0, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34 (d, J = 1,5, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,22 (d, J = 8,0, 1H), 6,15 (d, J = 8,5, 1H), 5,10 (t, J = 6,5, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,51-4,30 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 7H), 2,47-2,39 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (d, J = 5,0, 3H).

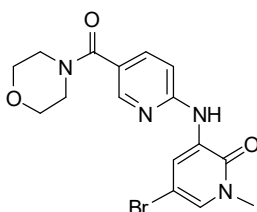
**Ejemplo 111a** (6-Aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona 111a



111a

A una solución de morfolina (9,00 g, 103 mmol) en EtOH (400 ml) se añadieron EDCI (10,0 g, 52,2 mmol), HOBT (7,00 g 51,8 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (6,00 g, 43,4 mmol). Después de agitar durante 18 h, la suspensión resultante se filtró. El sólido se trituró con una mezcla de MeOH (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml) para proporcionar 111a en forma de un sólido de color blanco (2,7 g, 30 %). LCMS:  $(M+H)^+$  208.

**Ejemplo 111b** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 111b



111b

Si siguiendo el procedimiento que se ha descrito para la síntesis de 101i, se hicieron reaccionar el compuesto intermedio 111a y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona para obtener 111b con un 21 % de rendimiento. LCMS:  $(M+H)^+$  394. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, J = 2,5, 1H), 8,42 (d, J = 2, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2, 1H), 7,11 (d, J = 8,5, 1H), 3,72 (m, 8H), 3,63 (s, 3H).

**Ejemplo 111c** 1-Metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 111c

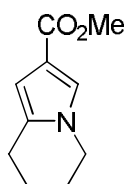
Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 111b (1,0 g, 0,25 mmol), X-phos (120 mg, 0,025 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (110 g, 0,0125 mmol), KOAc (750 mg, 0,75 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,2 g, 1,25 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 111c en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 63 %). MS:  $[M+H]^+$  441.

**Ejemplo 111d** 4-(1-Metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 111d

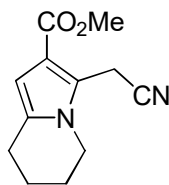
Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 111c (450 mg, 1,26 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103b (413 mg, 1,26 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (102 mg, 0,126 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (85 mg, 0,352 mmol) y THF (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 7:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 111d en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 63 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 608.

**Ejemplo 111** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 111

Una mezcla de 111d (60 mg, 0,05 mmol), NaBH<sub>4</sub> (6,4 mg, 0,1 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para obtener 111 (27 mg, 44 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 610. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,0, 1H), 8,49 (d, J = 5, 1H), 8,26 (d, J = 2,0, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,60 (d, J = 2,5, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,96 (t, J = 5, 1H), 4,40-4,46 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 8H), 3,50 (s, 4H), 2,62-2,63 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H).

**Ejemplo 112a** 5,6,7,8-Tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 112a**112a**

Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxílico (30,4 g, 184 mmol), DMF (1,00 g, 13,6 mmol) y cloruro de metileno (300 ml). La solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (28,0 g, 221 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se agitó durante 5 h. Después de este tiempo, la solución resultante se concentró para proporcionar un sólido de color pardo. Este sólido se disolvió en metanol anhidro (400 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (57 g, 552 mmol) a la mezcla de reacción, y se agitó durante un periodo adicional de 2 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con agua (200 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano (200 ml) para proporcionar 112a con un 58 % de rendimiento (19,1 g) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 72-74 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,13 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,93 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); (APCI+) m/z 180,1 (M+H).

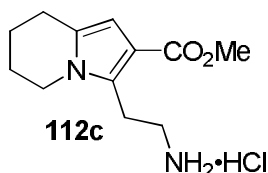
**Ejemplo 112b** 3-(Cianometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 112b**112b**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un embudo de adición, y termómetro se cargó con 112a (6,70 g, 37,4 mmol), yodoacetoneitrilo (12,5 g, 74,9 mmol), heptahidrato de sulfato de hierro (II) (5,20 g, 18,7 mmol) y dimetilsulfóxido (250 ml). Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (35 %, 18,2 g, 187 mmol) a la mezcla en 1 h a través de una bomba de jeringa a temperatura ambiente usando un baño de agua. Se añadió a la mezcla de reacción heptahidrato de sulfato de hierro (II) (2 a 3 equivalentes) en porciones manteniendo la temperatura entre 25 °C y 35 °C, hasta que color de la mezcla de reacción se volvió rojo intenso. Si TLC muestra que la reacción no se ha completado, entonces se añaden de la misma manera más peróxido de hidrógeno (2-3



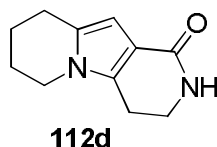
equivalentes) y más heptahidrato de sulfato de hierro (II) (1-2 equivalente) hasta que se completa la reacción. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 78 % de rendimiento (6,40 g) de 112b en forma de un aceite de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,23 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,74 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 219,3 (M+H).

10 Ejemplo 112c Sal de cloruro de hidrógeno de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 112c



15 Se hidrogenó 3-(cianometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 112b con catalizador de óxido de platino a 50 psi (345 kPa) de hidrógeno en etanol y acetato de etilo en presencia de cloruro de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente para obtener 112c (380 mg, 1,74 mmol) que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Ejemplo 112d 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1(2H)-ona 112d



25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con sal de cloruro de hidrógeno de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 112c (preparada anteriormente, estimados 1,74 mmol, suponiendo rendimiento cuantitativo), etóxido sódico (354 mg, 5,22 mmol) y etanol (20 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante 5 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 67 % de rendimiento (220 mg) de 112d en forma de un sólido de color blanco: p.f. 195-197 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,76 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,78 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 191,3 (M+H).

35 Ejemplo 112e 3-Bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)isonicotinaldehído 112e

40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (400 mg, 1,5 mmol), 112d (142 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar 112e (200 mg, 70 %). MS: [M+H].

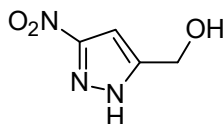
45 Ejemplo 112f 3-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)isonicotinaldehído 112f

50 Un tubo de cierre hermético se cargó con 112e (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2(1H)-ona 101l (240 mg, 0,51 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1 mmol), y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar 112f (138 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: [M+H]<sup>+</sup> 635.

55 Ejemplo 112 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1(2H)-ona 112

Una mezcla de 112f (130 mg, 0,20 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 112 (48 mg, 34 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup>: 637. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,4, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6,5, 2H), 4,45 (t, J = 5,5, 2H), 4,36-4,35 (m, 2H), 4,00-3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 6H), 2,70 (t, J = 6,0, 2H), 2,39-2,38 (m, 4H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

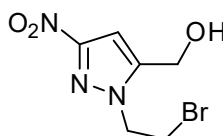
10 Ejemplo 113a (3-Nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol 113a



113a

15 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) y THF (420 ml) y se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona. Se añadió solución de complejo borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de 5 °C. Después de que se completara la adición el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona, se añadieron agua (70 ml) y ácido clorhídrico 4 N (70 ml) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h para destruir el complejo de borano con pirazol. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió acetato de etilo (175 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, el agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol 113a con un 94 % de rendimiento (24,0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,90 (s a, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 5,1 Hz); MS (ESI+) *m/z* 144,0 (M+H).

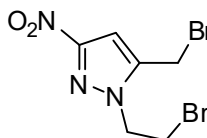
30 Ejemplo 113b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol 113b



113b

35 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico y un termostato se purgó con nitrógeno y se cargó con 113a (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml), y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmol) y se calentó a 104 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió dibromoetano (329 g, 1,75 mol) en porciones (no exotérmico). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo se añadió lentamente una solución de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un 86 % de rendimiento (37,5 g) de 113b en bruto en forma de un aceite de color naranja: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, J = 6,3 Hz); MS (ESI+) *m/z* 249,9 (M+H).

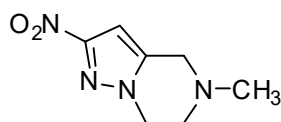
45 Ejemplo 113c 1-(2-Bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol 113c



113c

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 113b (37,0 g, 148 mmol) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió tribromuro de fósforo (40,0 g, 148 mmol) en porciones. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5 °C y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato sódico acuoso saturado (2 × 50 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato sódico y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color amarillo que se disolvió con calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadieron hexanos (aproximadamente 20 ml) y la solución se volvió turbia. La mezcla se calentó hasta que se formó un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml) y la solución se volvió transparente. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después de 4 h los cristales resultantes se recogieron por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con una mezcla 1:2 enfriada en hielo de cloruro de metileno:hexanos (2 × 20 ml) para proporcionar 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol (19,7 g). Los filtrados combinados se evaporaron y el procedimiento se realizó de nuevo para proporcionar una cantidad adicional de 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol. Los sólidos se combinaron y se secaron a alto vacío durante 18 h para proporcionar un 57 % de rendimiento (26,0 g) de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol 113c en forma de cristales de color blanco: p.f. 95-97 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz).

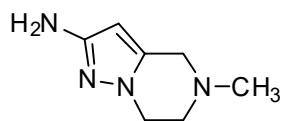
Ejemplo 113d 5-Metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina 113d



113d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 1 l equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con THF (350 ml), 113c (10,0 g, 32,2 mmol), solución 2 M de metilamina en THF (113 ml, 225 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después de este tiempo la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el sólido resultante se agitó con una mezcla de acetato de etilo (75 ml) y carbonato potásico acuoso al 10 % (75 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato potásico acuoso al 10 % (75 ml), seguido de salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 113d con un 97 % de rendimiento (5,70 g) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,62 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,67 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 2,52 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 183,0 (M+H).

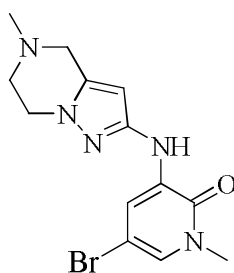
Ejemplo 113e 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-amina 113e



113e

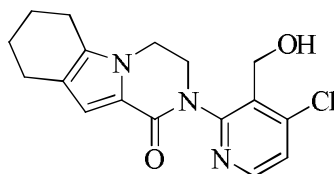
Un frasco reactor de Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 800 mg de peso en seco) y una solución de 113d (4,00 g, 2,20 mmol) en etanol (160 ml). El frasco se unió a un hidrogenador de Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 45 psi (310 kPa) y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se evacuó, y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió CELITE® 521 (1,0 g), y la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 × 75 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un 99 % de rendimiento de 113e (3,31 g) en forma de un sólido de color naranja: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,34 (s, 1H), 3,98 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,84 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 2,45 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 153,1 (M+H).

Ejemplo 113f 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona 113f

**113f**

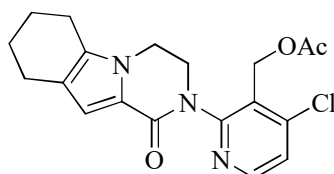
Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 113e (1,02 g, 6,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,15 g, 8,1 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (610 mg, 0,67 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (775 mg, 1,34 mmol), carbonato de cesio (4,37 g, 13,6 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (15:1, V/V) para proporcionar 113f (380 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 338.

Ejemplo 113g 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 113g

**113g**

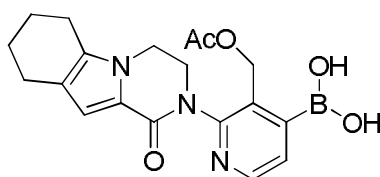
A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103b (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (380 mg, 9,0 mmol) a 10 °C y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar 113g en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 90 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 332.

Ejemplo 113h Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo 113h

**113h**

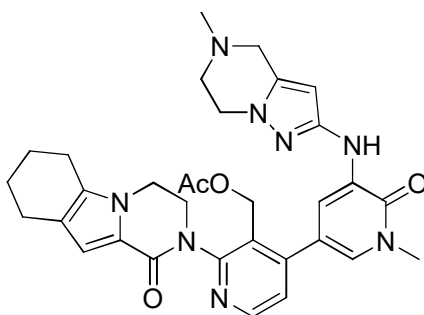
A una mezcla de 113g (900 mg, 2,7 mol) y trietilamina (900 mg, 9,0 mol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (600 mg, 6,0 mol) mientras se agitaba a temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar 113h en forma de un sólido de color blanco (950 mg, 94 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 374.

Ejemplo 113i Acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 113i

**113i**

5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 113h (950 mg, 2,5 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,5 mmol), AcOK (735 mg, 3 eq., 7,5 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con PE/EA = 3/1 (10 ml) para proporcionar 113i en forma de un sólido de color amarillo (950 mg, 87 %). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  383.

10 Ejemplo 113j Acetato de (4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 113j

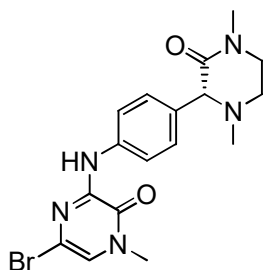
**113j**

15 Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 113f (190 mg, 0,56 mmol), 113i (215 mg, 0,56 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (47 mg, 0,056 mmol), NaOAc 1,0 M (93 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  1,0 M (240 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq.), y acetonitrilo (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para proporcionar 113j (300 mg, 94 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  597.

20 Ejemplo 113 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 113

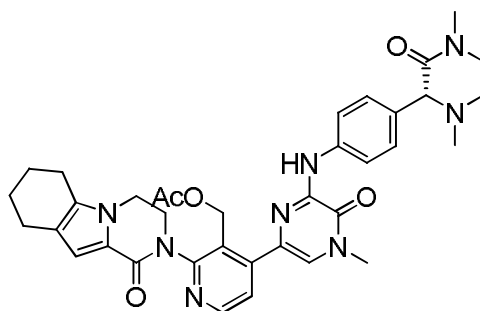
25 Una mezcla de 113j (300 mg, 0,50 mmol) y  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (120 mg, 2,50 mmol) en  $^i\text{PrOH}/\text{THF}$  (1:1, 3 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 113 (91 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  555. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,95 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 6,89 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,01-5,02 (m, 1H), 4,61-4,62 (m, 1H), 4,48-4,49 (m, 1H), 4,32-4,33 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,86-3,87 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60-3,59 (m, 2H), 2,88 (t,  $J = 6,0$ , 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,89-1,90 (m, 2H), 1,78-1,79 (m, 2H).

35 Ejemplo 114a (R)-5-Bromo-3-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona 114a

**114a**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con (*R*)-3-(4-aminofenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona (1,08 g, 5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1,47 g, 5,5 mmol), diisopropiletilamina (1,94 g, 15 mmol) e <sup>i</sup>PrOH (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica se separó, se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para proporcionar 114a (1,8 g, 90 %) en forma de un sólido de color rojo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 406.

**Ejemplo 114b** Acetato de (*R*)-(4-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)piridin-3-il)metilo 114b



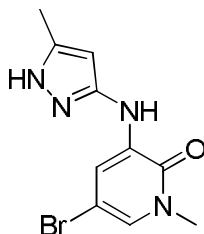
114b

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 114a (228 mg, 0,56 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)piridin-4-ilborónico 113i (215 mg, 0,56 mmol), Pd (dppf)Cl<sub>2</sub> (47 mg, 0,056 mmol), NaOAc 1,0 M (93 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 M (240 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq.), y acetonitrilo (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para proporcionar 114b (360 mg, 96 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 665.

**Ejemplo 114** (*R*)-2-(4-(6-(4-(1,4-Dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona 114

Una mezcla de 114b (360 mg, 0,54 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (138 mg, 2,76 mmol) en <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 3 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 114 (72 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 623. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,0, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,12-5,14 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21-3,22 (m, 1H), 3,01-3,03 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H).

**Ejemplo 115a** 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona 115a

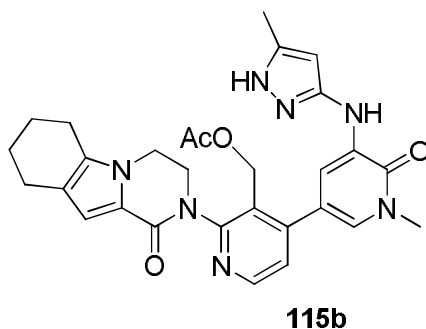


115a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina (1 g, 10 mmol) (1), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (4 g, 15 mmol) (2), y carbonato de cesio (6,4 g, 20 mmol). Se añadieron Xantphos (400 mg, 0,8 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (700 mg, 0,8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se

purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar 115a (1,0 g, 35 %). MS:  $[M+H]^+$  283.

5 Ejemplo 115b 4-(1-Metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 115b

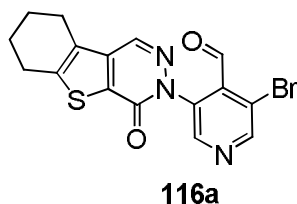


10 Un tubo de cierre hermético se cargó con 115a (280 mg, 1 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (420 mg, 1,1 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (41 mg, 0,056 mmol),  $K_3PO_4$  (100 mg), y NaOAc (50 mg) en  $CH_3CN$  (10 ml) y  $H_2O$  (3 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con  $N_2$ . La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar 115b con un 35 % de rendimiento (190 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS:  $[M+H]^+$  542.

Ejemplo 115 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 115

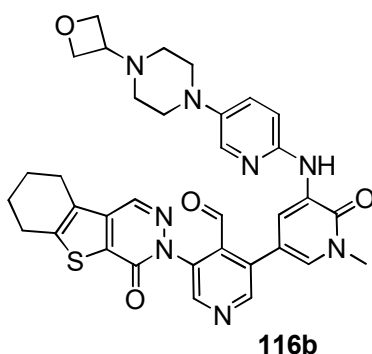
20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con 115b (190 mg, 0,35 mol) en THF/iPA/ $H_2O$  (5 ml/5 ml/2 ml) y LiOH (85 mg, 3,5 mmol) mientras se agitaba. Esta mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. A continuación se añadieron 20 ml de  $H_2O$  y la mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para obtener un sólido de color amarillo, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 115 en forma de un sólido de color blanco (48 mg, 30 % de rendimiento). LCMS:  $[M+H]^+$  500. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,44 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 6,0$ , 2H), 6,87 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,59-3,86 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 4H), 2,25 (s, 3H) 1,88-1,77 (m, 4H).

30 Ejemplo 116a 3-Bromo-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-4-carbaldehído 116a



35 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (200 mg, 0,76 mmol), 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona 191d (160 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron yoduro cuproso  $CuI$  (100 mg, 0,76 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar 116a (80 mg, 30 %). MS:  $[M+H]^+$  390.

Ejemplo 116b 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-4-carbaldehído 116b

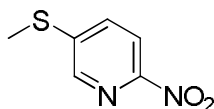


Un tubo de cierre hermético se cargó con 116a (80 mg, 0,20 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (96 mg, 0,20 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (30 mg), y NaOAc (20 mg) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar 116b con un 35 % de rendimiento (46 mg). MS: [M+H]<sup>+</sup> 651.

**Ejemplo 116** 4-Hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina 116

A una solución de 116b (46 mg, 0,07 mmol) a 0 °C en metanol (4 ml) se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,7 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 116 (12 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 653. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,0, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,0, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 2H), 4,46-4,44 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,06 (t, J = 4,5, 4H), 2,94-2,93 (m, 2H), 2,85-2,84 (m, 2H), 2,38 (t, J = 4,0, 4H), 1,89-1,84 (m, 4H).

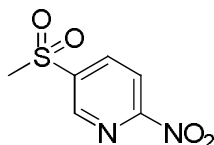
**Ejemplo 117a** 5-(Metiltio)-2-nitropiridina 117a



**117a**

A una mezcla de 5-cloro-2-nitropiridina (3 g, 18 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió metanotiolato sódico (1,4 g, 20 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar 117a en bruto en forma de un sólido de color amarillo (2 g, 66 %) sin purificación para la siguiente etapa. MS: [M+H]<sup>+</sup> 171.

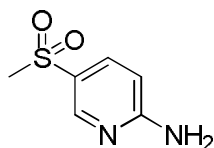
**Ejemplo 117b** 5-(Metilsulfonil)-2-nitropiridina 117b



**117b**

A una mezcla de 117a (260 mg, 0,5 mmol) en ácido acético (15 ml) se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (ac. 30 %) (7,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 25 °C. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y se concentró hasta un líquido de color amarillo pálido, y se purificó mediante gel de sílice con (EtOAc/PE: 1:3) para obtener 117b (2 g, 86 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 203.

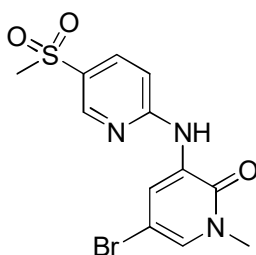


Ejemplo 117c 5-(Metilsulfonil)piridin-2-amina 117c**117c**

- 5 Una mezcla de 117b (2 g, 10 mmol), MeOH (10 ml), y Pd/C (120 mg) en metanol (8 ml) se agitó a 25 °C en atmósfera de H<sub>2</sub> (50 psi, 345 kPa) durante una noche. El Pd/C se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 117c (1,7 g, 98 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 173.

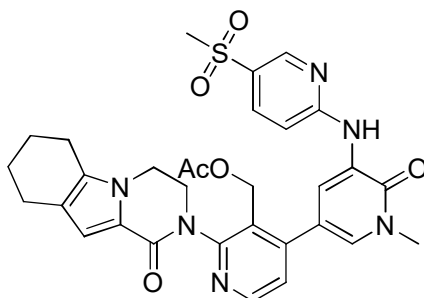
Ejemplo 117d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 117d

10

**117d**

- 15 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 117c (1,7 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,2 g, 20 mmol) y carbonato de cesio (6,4 g, 20 mmol). Se añadieron Xantphos (300 mg, 0,8 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (500 mg, 0,8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h (horas). Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar 117d (1 g, 30 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 358.

20

Ejemplo 117e Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo 117e**117e**

- 25 Un tubo de cierre hermético se cargó con 117d (100 mg, 0,28 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (115 mg, 0,3 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (126 mg, 0,6 mmol), y NaOAc (60 mg, 0,6 mmol) en MeCN (8 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por columna ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar 117e (100 mg, 40 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 617.

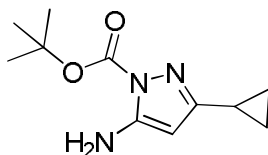
30

Ejemplo 117 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 117

35

Un matraz de compuesto de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con 117e (100 mg, 0,2 mol) en THF/iPA/H<sub>2</sub>O (5 ml/5 ml/2 ml) y LiOH (50 mg, 2 mmol) mientras se agitaba. Esta mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. A continuación se añadieron 20 ml de H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un sólido de color amarillo, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 117 en forma de un sólido de color blanco (72 mg, 90 % de rendimiento). MS: [M+H]<sup>+</sup> 575. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,39 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,0, 1H), 8,60 (d, J = 2,5, 1H), 8,50 (d, J = 2,5, 1H), 7,98 (dd, J = 2,5, 4,0, 1H), 7,69 (d, J = 2,4, 1H), 7,49-7,47 (d, J = 9,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,99 (t, J = 4,5, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 4H).

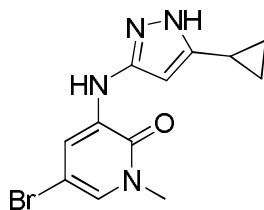
**Ejemplo 118a** 5-Amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo 118a



**118a**

A una mezcla de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (0,25 g, 2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,828 g, 6 mmol) en THF (5 ml) se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (0,436 g, 2 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna ultrarrápida eluyendo con 6:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 118a en forma de un sólido de color blanco (240 mg, 54 %). LCMS: (M-Boc)<sup>+</sup> 124.

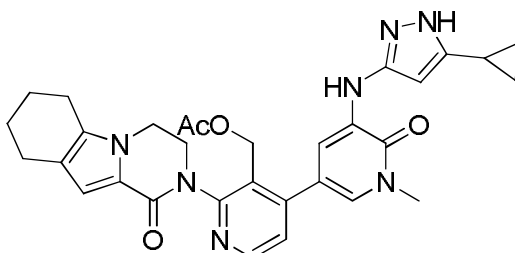
**Ejemplo 118b** 5-Bromo-3-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 118b



**118b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 118a (455 mg, 1,95 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,40 g, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (1,22 g, 3,75 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (70 mg, 0,075 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 50:1 de DCM/MeOH para proporcionar 118b en forma de un sólido de color amarillo (320 mg, 50 %). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 309. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,5, 1H), 7,35 (d, J = 2,5, 1H), 5,77 (d, J = 2, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

**Ejemplo 118c** Acetato de (4-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo 118c



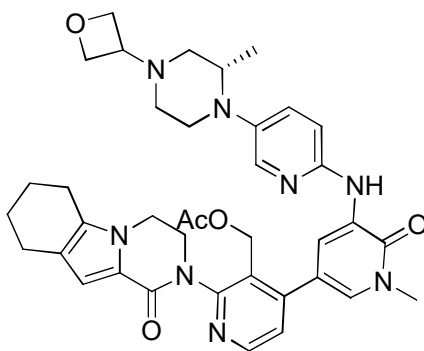
**118c**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 118b (310 mg, 1 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-4-ilborónico 113i (385 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (80 mg, 0,1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2 mmol), NaOAc (165 mg, 2 mmol), CH<sub>3</sub>CN (15 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. Se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1, V/V) para proporcionar 118c (400 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 569.

**Ejemplo 118** 2-(4-(5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 118

Una mezcla de 118c (350 mg, 0,62 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (260 mg, 6,2 mmol) en <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 3 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 118 (200 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 526. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5, 1H), 8,05 (d, J = 2, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2, 1H), 7,31 (d, J = 5, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,81 (d, J = 2, 1H), 4,95 (t, J = 5, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 4,38-4,40 (m, 1H), 4,19-4,21 (m, 3H), 3,85-3,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,61-2,62 (m, 1H), 2,56-2,57 (m, 1H), 2,48-2,49 (m, 2H), 1,81-1,82 (m, 3H), 1,70-1,71 (m, 2H), 0,88-0,89 (m, 2H), 0,63-0,64 (m, 2H).

**Ejemplo 119a** Acetato de (S)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 119a



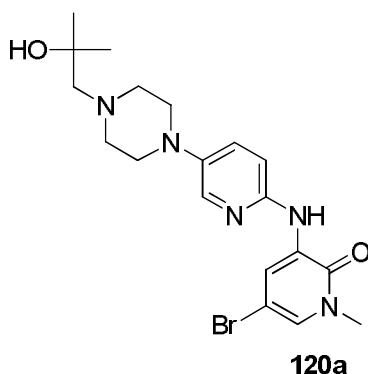
119a

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para 118c, se hicieron reaccionar acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 113i (250 mg) y (S)-5-bromo-1-metil-3-(3-metil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 130e (233 mg) para obtener 119a en forma de un sólido de color amarillo (230 mg, 62 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 693.

**Ejemplo 119** (S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 119

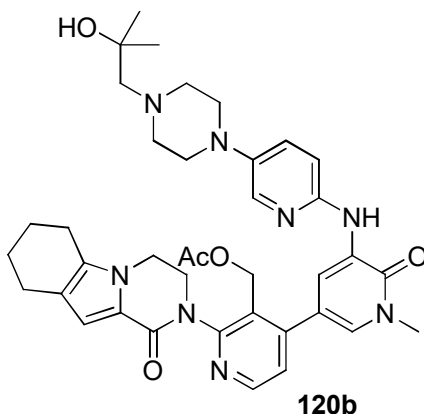
Siguiendo los procedimientos que se han descrito para 118, la hidrólisis de acetato de 119a con LiOH·H<sub>2</sub>O en <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1) y H<sub>2</sub>O, proporcionó 119 en forma de un sólido de color blanco (184 mg, 85 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 651. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,5, 1H), 8,50 (d, J = 5,0, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,0, 1H), 7,35 (d, J = 5,0, 1H), 7,33 (d, J = 7,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, J = 9,0, 1H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 5H), 4,51 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,0, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 7H), 2,24 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 0,99 (d, J = 6,5, 3H).

**Ejemplo 120a** 5-Bromo-3-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 120a



5 Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 101j (500 mg, 1,37 mmol), 2,2-dimetiloxirano (990 mg, 13,7 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 4,11 mmol), y CH<sub>3</sub>CN (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 15 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El compuesto 120a en bruto obtenido de ese modo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (460 mg, 77 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 437.

10 Ejemplo 120b Acetato de (4-(5-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 120b



15 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para la preparación de 118c, la relación de 120a (435 mg, 1,0 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (383 mg, 1 mmol) proporcionó 120b (437 mg, 63 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 696.

20 Ejemplo 120 2-(4-(5-(5-(4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 120

25 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para la preparación de 118, la hidrólisis de acetato de 120b (70 mg, 0,1 mmol) con LiOH·H<sub>2</sub>O en <sup>t</sup>PrOH/THF (1:1) y H<sub>2</sub>O, proporcionó 120 (27 mg, 42 %) en forma de un sólido de color gris. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 653. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, *J* = 3, 1H), 8,50 (d, *J* = 5, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3, 1H), 7,46 (d, *J* = 2, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 9, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,87-3,88 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,03-3,05 (m, 4H), 2,64-2,66 (m, 5H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,70-1,71 (m, 4H), 1,10 (s, 6H).

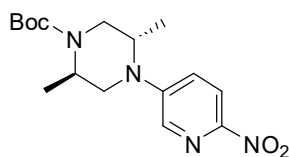
30 Ejemplo 121a 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 121a

35 Un matraz se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103b (88 mg, 0,27 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (125 mg, 0,27 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (30 mg), en THF (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar 121a (90 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 633.

**Ejemplo 121** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 121

A 0 °C, a una suspensión de 121a (76 mg, 0,12 mmol) en metanol (4 ml) se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,7 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 121 (56 mg, 74 %). LCMS:  $[M+H]^+$  635. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,66 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,93 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,85 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 6,81 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 6,67 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 5,08 (d,  $J = 11,5$ , 1H), 4,67-4,72 (m, 4H), 4,51 (d,  $J = 12,0$ , 1H), 4,35 (t,  $J = 12,0$ , 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,16-3,17 (m, 4H), 2,70-2,74 (m, 4H), 2,52-2,53 (m, 4H), 1,94-1,95 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H).

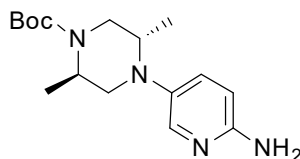
**Ejemplo 122a** (2*R*,5*S*)-2,5-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 122a



122a

Seguendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101g, se hicieron reaccionar (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 6,0 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (1212 mg, 6,0 mmol) para obtener 122a en forma de un sólido de color amarillo (1500 mg, 75 %). LCMS:  $[M+H]^+$  337.

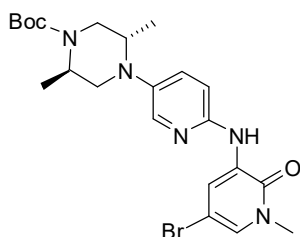
**Ejemplo 122b** (2*R*,5*S*)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 122b



122b

Seguendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101h, la reacción de 122a (1,5 g, 4,46 mmol) proporcionó 122b en forma de un sólido de color amarillo (1130 mg, 83 %). LCMS:  $[M+H]^+$  307.

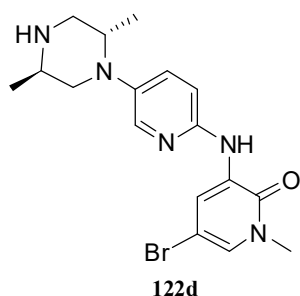
**Ejemplo 122c** (2*R*,5*S*)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 122c



122c

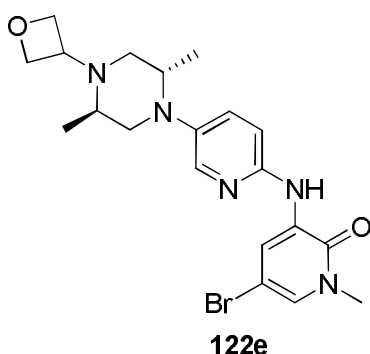
Seguendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101i, la reacción de 122b (766 mg, 2,50 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (668 mg, 2,50 mmol) proporcionó 122c en forma de un sólido de color amarillo (978 mg, 79 %). LCMS:  $[M+H]^+$  492.

**Ejemplo 122d** (2*R*,5*S*)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 122d



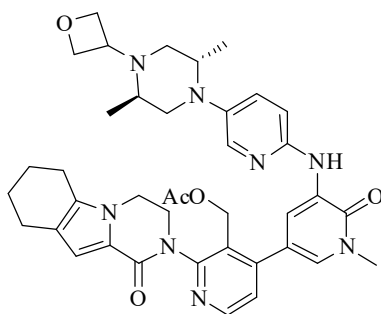
5 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101j, la reacción de 122c (978 mg, 1,99 mmol) proporcionó 122d en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 90 %). LCMS:  $[M+H]^+$  392.

Ejemplo 122e 5-Bromo-3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 122e



10 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101k, la reacción de 122d (700 mg, 1,79 mmol), proporcionó 122e en forma de un sólido de color amarillo (723 mg, 91 %). LCMS:  $[M+H]^+$  448.

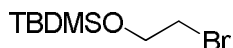
15 Ejemplo 122f Acetato de (4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 122f



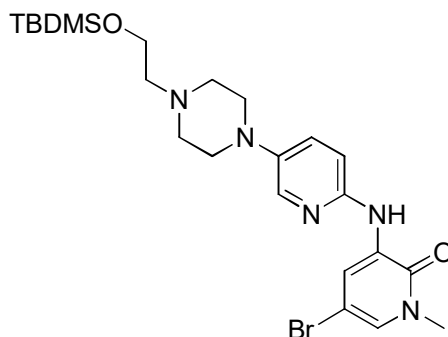
20 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 113j, la reacción de 122e (723 mg, 1,62 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (613 mg, 1,62 mmol) proporcionó 122f en forma de un sólido de color amarillo (464 mg, 41 %). LCMS:  $[M+H]^+$  707.

25 Ejemplo 122 2-(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 122

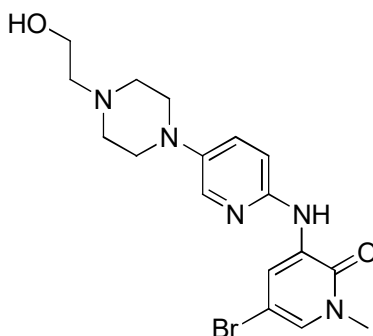
30 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 113, la hidrólisis de 122f (464 mg, 0,66 mmol) con hidróxido de litio proporcionó 122 en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 20 %). LCMS:  $[M+H]^+$  665. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,69 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 8,03 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$ , 2H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 9,0$ , 1H), 5,07 (s, 1H), 4,77-4,72 (m, 2H), 4,68-4,61 (m, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,48 (s, 1H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,80 (s, 2H), 0,91 (t,  $J = 5,5$ , 6H)

**Ejemplo 123a** (2-Bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano 123a**123a**

5 A una solución de 2-bromoetanol (5,0 g, 40,3 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (9,1 g, 60,5 mmol) seguido de la adición de trietilamina (8,14 g, 80,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (49,2 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con PE:EA (50:1) para proporcionar 123a en forma de un aceite incoloro (6,0 g, 62,4 %). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 241.

**Ejemplo 123b** 5-Bromo-3-(5-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 123b**123b**

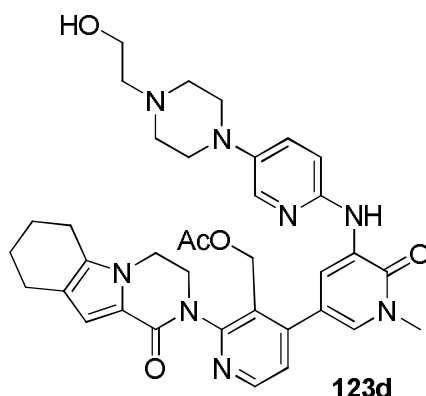
15 A una suspensión de 123a (231 mg, 0,96 mmol) en MeCN (40 ml) a 70 °C se añadió 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 101j (350 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para proporcionar 123b en forma de un sólido de color amarillo (452 mg, 90 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 524,7.

**Ejemplo 123c** 5-Bromo-3-(5-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 123c**123c**

20 A una suspensión de 123b (300 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente en MeOH (20 ml) se añadió ácido L(-)-canforsulfónico (199 mg, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar 123c (325 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 408,7.

**Ejemplo 123d** Acetato de (4-(5-(5-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 123d

35



Un tubo de cierre hermético se cargó con 123c (200 mg, 0,49 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico (113i) (188 mg, 0,49 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,049 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (208 mg, 0,98 mmol), NaOAc (133 mg, 0,98 mmol), H<sub>2</sub>O (3 ml), y MeCN (50 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de DCM/MeOH para proporcionar 123d (187 mg, 57 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 667,7.

**Ejemplo 123** 2-(4-(5-(5-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 123

Una mezcla de 123d (187 mg, 0,28 mmol) y LiOH (235 mg, 5,6 mmol) en iPrOH/THF (1:1, 3,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 123 (40 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 625,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, J = 2,5, 1H), 8,49 (d, J = 5,0, 1H), 7,92 (d, J = 2,5, 1H), 7,82 (d, J = 2,0, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,5, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,5, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,62 (d, J = 10, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,34 -4,29 (m, 1H), 4,12 -4,09 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 5H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,74-2,54 (m, 10H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 3H).

**Ejemplo 124a** 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124a

A una suspensión de 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a (641 mg, 2,9 mmol) y 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona 191d (400 mg, 1,94 mmol) en dioxano (20 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (536 mg, 3,88 mmol), CuI (369 mg, 1,94 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (471 mg, 1,96 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió H<sub>2</sub>O (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con PE:EA (5:1) para proporcionar 124a (230 mg, 34 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 346.

**Ejemplo 124b** 4-[1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124b

Un matraz de fondo redondo se cargó con 124a, 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (271 mg, 0,58 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (50 mg, 0,06 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (323 mg, 1,16 mmol), THF (15 ml), y H<sub>2</sub>O (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 124b en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 53 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 651.

**Ejemplo 124** 3-Hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina 124

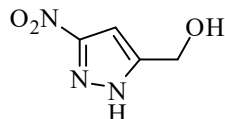
Una mezcla de 4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124b (200 mg, 0,31 mmol), NaBH<sub>4</sub> (35 mg, 0,92 mmol) y CH<sub>3</sub>OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml x 2). El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 124 (100 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 653. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,46-8,48 (m, 2 H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,37-7,39 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1 H),



4,85-4,87 (m, 1 H), 4,55-4,57 (m, 2 H), 4,45-4,47 (m, 2 H), 3,67-4,39 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,42-3,45 (m, 1 H), 3,06-3,08 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 2,87 (s, 2 H), 2,38-2,40 (m, 4 H), 1,87-1,89 (m, 4 H).

Ejemplo 125a (3-Nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol 125a

5

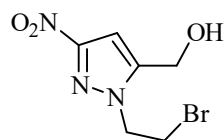


**125a**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) y THF (420 ml) y se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona. Se añadió solución de complejo borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de 5 °C. Después de que se completara la adición el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona, se añadieron agua (70 ml) y ácido clorhídrico 4 N (70 ml) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h para destruir el complejo de borano con pirazol. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió acetato de etilo (175 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, el agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 125a con un 94 % de rendimiento (24,0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,90 (s a, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 4,53 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz); MS (ESI+) *m/z* 144,0 (M+H).

Ejemplo 125b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol 125b

25

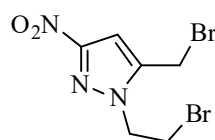


**125b**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico y un termostato se purgó con nitrógeno y se cargó con 125a (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml), y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmol) y se calentó a 104 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió dibromoetano (329 g, 1,75 mol) en porciones (no exotérmico). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo se añadió lentamente una solución de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un 86 % de rendimiento (37,5 g) de 125b en bruto en forma de un aceite de color naranja: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); MS (ESI+) *m/z* 249,9 (M+H).

Ejemplo 125c 1-(2-Bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol 125c

40



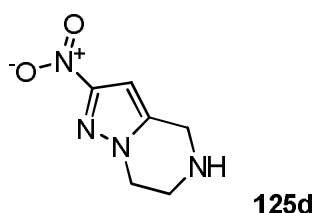
**125c**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 125b (37,0 g, 148 mmol) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió tribromuro de fósforo (40,0 g, 148 mmol) en porciones. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h.

45

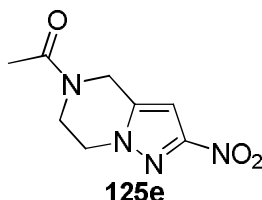
Después de este tiempo, la reacción se enfrió a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo ( $3 \times 150\text{ ml}$ ) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato sódico acuoso saturado ( $2 \times 50\text{ ml}$ ) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato sódico y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color amarillo que se disolvió con calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadieron hexanos (aproximadamente 20 ml) y la solución se volvió turbia. La mezcla se calentó hasta que se formó un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml) y la solución se volvió transparente. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después de 4 h los cristales resultantes se recogieron por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con una mezcla 1:2 enfriada en hielo de cloruro de metileno:hexanos ( $2 \times 20\text{ ml}$ ) para proporcionar 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (19,7 g). Los filtrados combinados se evaporaron y el procedimiento se realizó de nuevo para proporcionar una cantidad adicional de 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol. Los sólidos se combinaron y se secaron a alto vacío durante 18 h para proporcionar un 57 % de rendimiento (26,0 g) de 125c en forma de cristales de color blanco: p.f.  $95\text{--}97\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H,  $J = 6,0\text{ Hz}$ ), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H,  $J = 6,0\text{ Hz}$ ).

Ejemplo 125d 2-Nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 125d



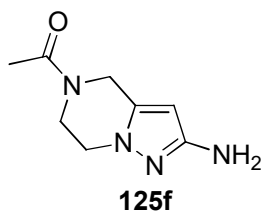
Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 125c (4 g, 12,9 mmol) y solución 0,5 M de amoníaco en dioxano (200 ml). La mezcla resultante se calentó cuidadosamente a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y EtOAc (50 ml) al residuo. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc ( $2 \times 50\text{ ml}$ ). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un rendimiento de un 100 % (2,1 g) de 125d en bruto.

Ejemplo 125e 1-(2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona 125e



Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con 125d (2,1 g, 12,9 mmol), trietilamina (5,5 ml, 38,7 mmol), cloruro de acetilo (1,1 ml, 15,5 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y EtOAc (50 ml) al residuo. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc ( $2 \times 50\text{ ml}$ ). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml). Los extractos acuosos combinados se extrajeron de nuevo con 9:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH ( $2 \times 50\text{ ml}$ ). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - 9:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH para proporcionar un 84 % de rendimiento (2,3 g) de 125e.

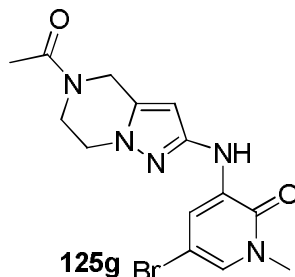
Ejemplo 125f 1-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona 125f



Un frasco de hidrogenación de Parr de 500 ml se cargó con 125e (2,3 g, 10,9 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 570 mg de peso en seco) y etanol (100 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50 psi (345 kPa) y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación de Parr. El catalizador se retiró

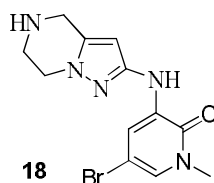
por filtración a través de una capa de CELITE® 521 lavando con 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (500 ml). La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un 95 % de rendimiento (1,9 g) de 125f en bruto.

Ejemplo 125g 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 125g



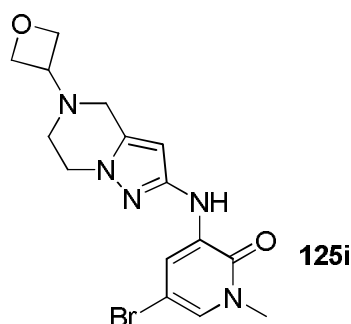
Un tubo de cierre hermético se equipó con un agitador magnético y se cargó con 125f (860 mg, 4,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,8 g, 6,7 mmol) y carbonato de cesio (3,4 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano (67 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución durante 30 min, se añadieron Xantphos (330 mg, 0,6 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (300 mg, 0,3 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 60:35:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH para proporcionar un 41 % de rendimiento de 125g (720 mg).

Experimento 125h 5-Bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 125h



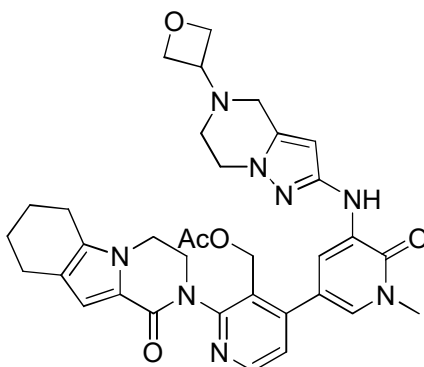
Un matraz de fondo redondo de 50 ml con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 125g (250 mg, 0,7 mmol), NaOH acuoso (5 N, 6 ml), y etanol (6 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un 91 % de rendimiento (200 mg) de 125h en bruto.

Ejemplo 125i 5-Bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 125i



El compuesto 125i se sintetizó usando el mismo procedimiento que 101k, donde se mezclaron 5-bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (125h) (250 mg, 0,78 mmol) y oxetan-3-ona (600 mg, 8,3 mmol) en metanol (8 ml). Se añadieron cianoborohidruro sódico (148 mg, 3 mmol) y cloruro de cinc (165 mg, 1,5 mmol) en metanol (8 ml), y la reacción se calentó a 48 °C durante 12 horas. El procesamiento y la cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 60:35:5 de cloruro de metileno/éter dietílico/metanol) proporcionan un 34 % de rendimiento (100 mg) de 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (125i) en forma de un sólido de color verde claro: MS (ESI+) *m/z* 382,1 (M+H).

**Ejemplo 125j** Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 125j



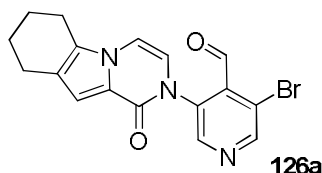
### 125j

5 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 113j, se hicieron reaccionar ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (200 mg, 0,52 mmol) y 125i (198 mg, 0,52 mmol) para obtener 125j en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 60 %). LCMS:  $[M+H]^+$  639.

10 **Ejemplo 125** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 125

15 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 123, se hidrolizó 125j (200 mg 0,31 mmol) con hidróxido de litio para obtener 125 en forma de un sólido de color blanco (116 mg, 62 %). LCMS:  $[M+H]^+$  597. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,95 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,69 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 6,89 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,02 (t,  $J = 6,5$ , 1H), 4,75 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 4,67 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 4,61-4,63 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 4H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (d,  $J = 4,5$ , 2H), 2,82 (t,  $J = 4,5$ , 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H).

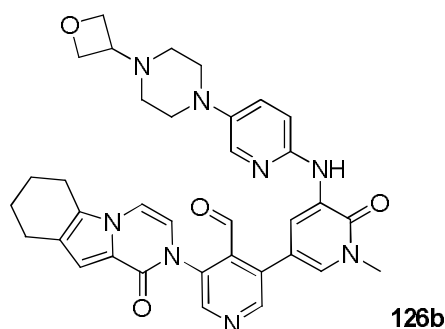
20 **Ejemplo 126a** 3-Bromo-5-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 126a



25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (604 mg, 2,28 mmol), 6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (142 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (485 mg, 1,5 mmol). Se añadieron CuI (143 mg, 0,76 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar 126a (100 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS:  $[M+H]^+$  372.

30 **Ejemplo 126b** 3-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 126b

35

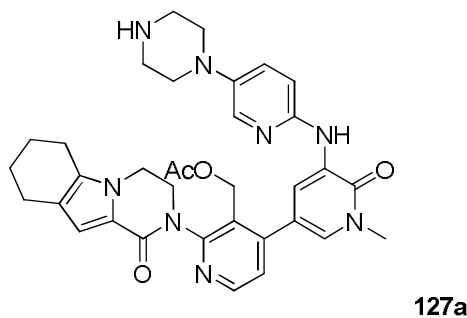


Un tubo de cierre hermético se cargó con 126a (100 mg, 0,27 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (125 mg, 0,27 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (30 mg), y NaOAc (20 mg) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar 126b (80 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 633.

**Ejemplo 126** 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 126

A una suspensión de 126b (76 mg, 0,12 mmol) a 0 °C en metanol (4 ml) se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 126 (28 mg, 37 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 635. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 2,5, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,0, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 2H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,55 (t, J = 6,0, 2H), 4,45 (t, J = 6,0, 2H), 4,41-4,29 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,06 (t, J = 4,5, 4H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,38 (t, J = 4,5, 4H), 1,86-1,75 (m, 4H).

**Ejemplo 127a** Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 127a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 101j (200 mg, 0,55 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (210 mg, 0,55 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45 mg, 0,055 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (284 mg, 1,65 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (33:1) para proporcionar 127a en forma de un sólido de color pardo (200 mg, 58,3 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 623,7.

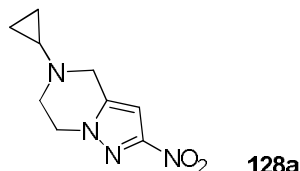
**Ejemplo 127** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 127

Una mezcla de 127a (190 mg, 0,31 mmol) y LiOH (571 mg, 13,6 mmol) en <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 3,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 127 (50 mg, 26,9 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 581,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, J = 2,0, 1H), 8,49 (d, J = 5,0, 1H), 7,91 (d, J = 3,5, 1H), 7,82 (d, J = 2,0, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (d, J = 5,0, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,0, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50 (d, J = 5,0, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,18-

4,08 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,06 (m, 8H), 2,62-2,56 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 3H).

**Ejemplo 128a** 5-Ciclopropil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 128a

5

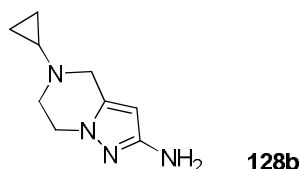


Una mezcla de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol 113c (4 g, 12,9 mmol) y ciclopropanamina (7,35 g, 129 mmol) en THF (40 ml) se agitó a 30 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con THF (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 128a (2,68 g, 99 %). MS:  $[M+H]^+$  209.

10

**Ejemplo 128b** 5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 128b

15

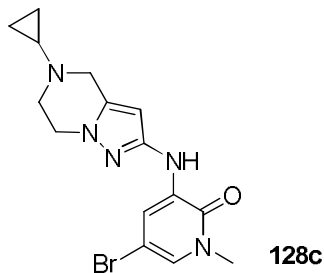


Una mezcla de 128a (2,68 g, 12,9 mmol), Fe (3,6 g, 64,4 mmol) y  $NH_4Cl$  (4,1 g, 77,4 mmol) en etanol (30 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con etanol (150 ml). El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con metanol/cloruro de metileno (1/7). Los extractos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó sobre Combi-flash en fase inversa para obtener 128b (1,8 g, 75 %). MS:  $[M+H]^+$  179.

20

**Ejemplo 128c** 5-Bromo-3-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 128c

25

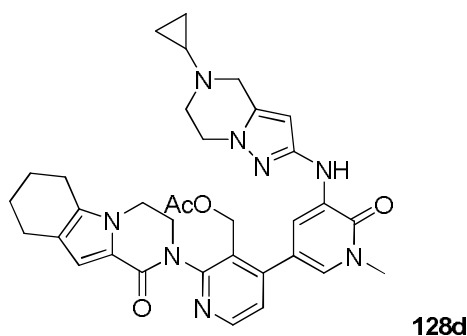


Una mezcla de 128b (1,39 g, 7,8 mmol), Xantphos (450 mg, 0,78 mmol),  $Pd_2dba_3$  (476 mg, 0,52 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,72 g, 6,5 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (6,3 mg, 19,5 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la finalización de la reacción la mezcla se retiró por filtración y el sólido se lavó con metanol (60 ml). El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó sobre Combi-flash en fase inversa para obtener 128c (0,84 g, 30 %). MS:  $[M+H]^+$  364.

30

**Ejemplo 128d** Acetato de (4-(5-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 128d

35

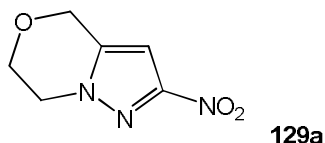


5 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 113j, la reacción de 128c (230 mg, 0,6 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (218 mg, 0,6 mmol) proporcionó 128d en forma de un sólido de color amarillo (331 mg, 89 %). LCMS:  $[M+H]^+$  623.

Ejemplo 128 2-(4-(5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 128

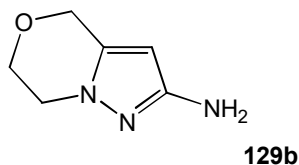
10 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 113, se hidrolizó 128d (331 mg, 0,53 mmol) con hidróxido de litio para proporcionar 128 en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 20 %). LCMS:  $[M+H]^+$  581. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,93 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 6,90 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,03-5,02 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16-4,03 (m, 4H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 4H), 1,90 (d,  $J = 5,5$ , 3H), 1,79 (s, 2H), 0,56 (d,  $J = 6,0$ , 2H), 0,53 (s, 2H).

Ejemplo 129a 2-Nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina 129a



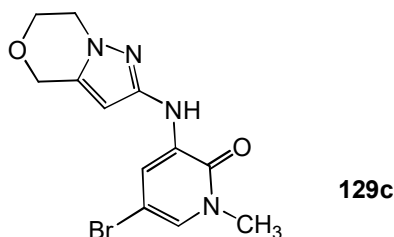
20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol 113c (3,00 g, 9,59 mmol) y ácido bromhídrico acuoso 4 M (120 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 6 ml, y el residuo se agitó en hidróxido sódico acuoso 2 M (40 ml) durante 2 h. Después de este tiempo se añadió cloruro de metileno (40 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un 62 % de rendimiento (1,01 g) de 129a en forma de un sólido de color blanco: p.f. 110-112 °C; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,68 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 4,20 (t, 2H,  $J = 5,1$  Hz); MS (ESI+)  $m/z$  170,0 (M+H).

Ejemplo 129b 6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina 129b



35 Un frasco de hidrogenación de Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 129a (1,01 g, 5,92 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 125 mg de peso en seco) y etanol (50 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 25 psi (172 kPa) y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación de Parr. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® 521 y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando 400 cc de gel de sílice y eluyendo con un 3 % de metanol en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían 129b se recogieron para proporcionar, después de concentración a presión reducida, un 73 % de rendimiento (601 mg) de 129b en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 74-76 °C RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,37 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,07 (t, 2H,  $J = 5,1$  Hz), 3,98 (t, 2H,  $J = 5,1$  Hz), 3,57 (s, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  140,4 (M+H).

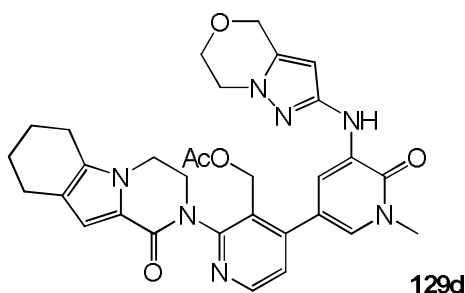
Ejemplo 129c 5-Bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 129c



5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), 129b (600 mg, 4,31 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridina-2(1H)-ona (1,44 g, 5,40 mmol) y carbonato de cesio (3,08 g, 9,48 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (300 mg, 0,52 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (320 mg, 0,35 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h.

10 Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml) y se filtró. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando 500 cc de gel de sílice y eluyendo con un 1 % de metanol en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían 129c se recogieron para proporcionar, después de concentración a presión reducida, un 31 % de rendimiento (433 mg) de 129c en forma de un sólido de color verde: p.f. 195-197 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,65 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 5H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 324,9 (M+H).

20 Ejemplo 129d Acetato de (4-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 129d

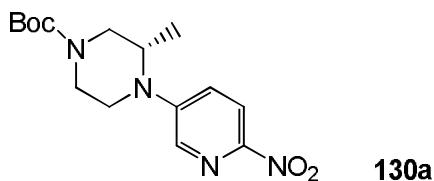


25 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 113j, la reacción de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (200 mg, 0,52 mmol) y 129c (170 mg, 0,52 mmol) proporcionó 129d en forma de un sólido de color amarillo (185 mg, 61 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 584.

30 Ejemplo 129 2-(4-(5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 129

35 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 113, se hidrolizó 129d (180 mg, 0,31 mmol) con hidróxido de litio para obtener 129 en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 62 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 542. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, J = 5,0, 1H), 7,98 (d, J = 2,0, 1H), 7,71 (d, J = 2,0, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,03 (d, J = 6,5, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 6H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

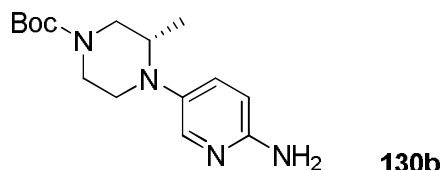
Ejemplo 130a (3S)-3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 130a



40 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101 g, la reacción de 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) y (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 50 mmol) proporcionó 130a en forma de un sólido de color amarillo (8,05 g, 50 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 323.

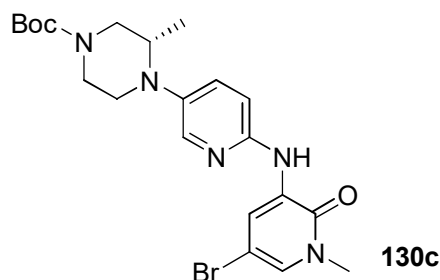


Ejemplo 130b (3S)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 130b



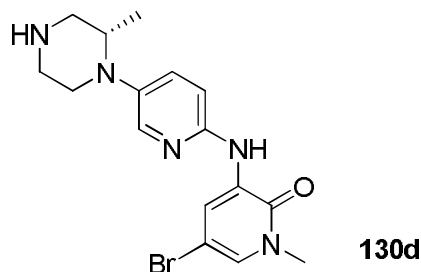
5 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101h, la hidrogenación de 130a (5,8 g) proporcionó 130b en forma de un sólido de color pardo (4,9 g, 96 %). LCMS:  $[M+H]^+$  293.

Ejemplo 130c (3S)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 130c



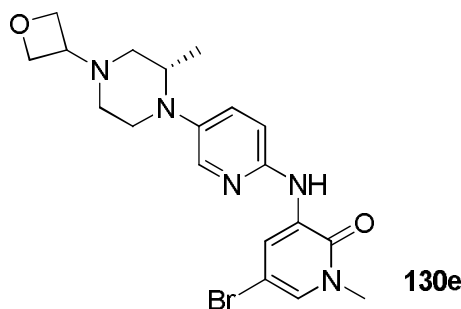
10 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101i, la reacción de 130b (4,0 g) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g) proporcionó 130c en forma de un sólido de color amarillo (5,4 g, 83 %). LCMS:  $[M+H]^+$  478.

Ejemplo 130d (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 130d



15 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101j, la hidrólisis ácida del grupo Boc de 130c (3,1 g) proporcionó 130d en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 95 %). LCMS:  $[M+H]^+$  380.

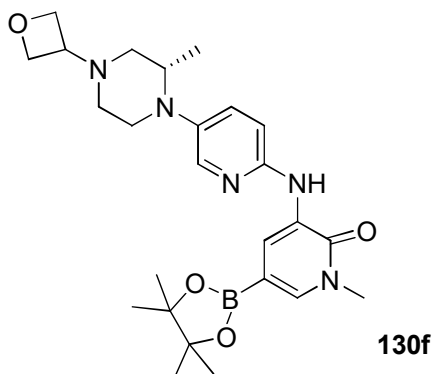
Ejemplo 130e (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 130e



20 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 101k, la aminación reductora de 130d (2,35 g) con oxetan-3-ona (0,4 ml) proporcionó 130e en forma de un sólido de color amarillo (2,6 g, 98 %). LCMS:  $[M+H]^+$  434.

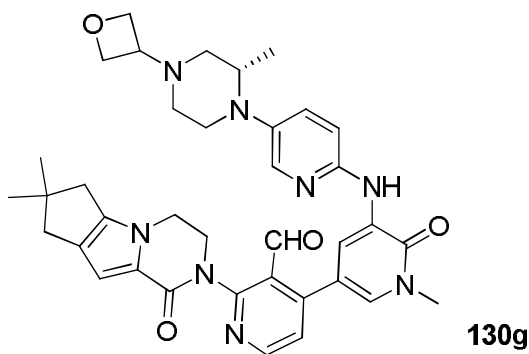
25 Ejemplo 130f (3S)-1-Metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 130f

30



5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 130e (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmol), X-Phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmol), AcOK (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de PE/EA (80 ml) para proporcionar 130f en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 90 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 482.

Ejemplo 130g (3S)-4-[1-Metil-5-({5-[2-metil 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 130g



15 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 130f (420 mg, 1,0 eq., 0,44 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (200 mg, 2 eq., 0,88 mmol):

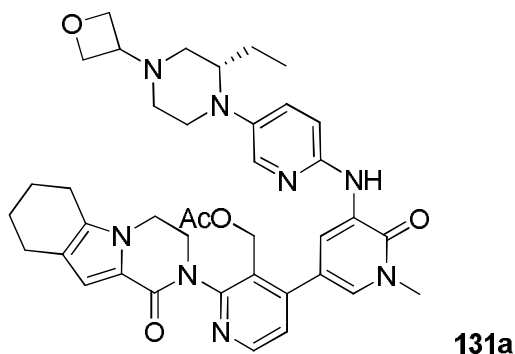
20 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,044 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (279 mg, 3 eq., 1,32 mmol) y THF (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de PE/EA (80 ml) para proporcionar 130g (90 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 663.

25 Ejemplo 130 (3S)-10-[4-[1-Metil-5-({5-[2-metil 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 130

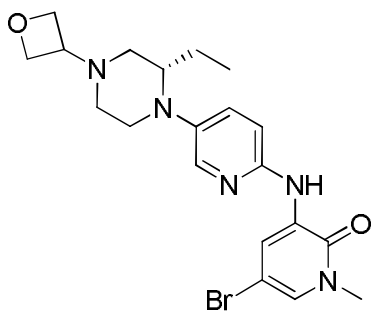
30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 130g (90 mg, 1 eq., 0,11 mmol), LiOH (7,9 mg, 3 eq., 0,33 mmol), i-PrOH (3 ml), THF (3 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 130 (40 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 665,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,0, 1H), 8,48 (d, J = 5,0, 1H), 7,96 (d, J = 2,0, 1H), 7,84-7,83 (m, 2H), 7,36 (d, J = 5,0, 1H), 7,31 (dd, J = 3,0, 9,0, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,0, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,51-

4,29 (m, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,06 - 3,08 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 7H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,98 (d,  $J = 6,5$ , 3H).

5 Ejemplo 131a Acetato de (S)-4-(5-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 131a



10 Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con (S)-5-bromo-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 161e (269 mg, 0,60 mmol):

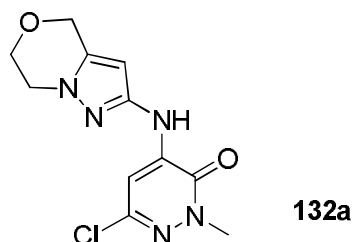


15 113i (230 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,03 mmol), NaOAc (98 mg, 1,2 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmol) y acetonitrilo (4 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (25:1, V/V) para proporcionar 131a (150 mg, 40 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 707.

20 Ejemplo 131 (S)-2-(4-(5-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 131

25 Una mezcla de 131a (150 mg, 0,21 mmol) y LiOH (50 mg, 2,1 mmol) en <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 131 (26 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 665. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,93 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,83 (d,  $J = 1,5$ , 2H), 7,38 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,27 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,5$ , 1H), 4,73-4,64 (m, 5H), 4,50 (s, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,13 (t,  $J = 5,0$ , 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,45 (d,  $J = 4,0$ , 2H), 2,37 (s, 1H), 1,91-1,79 (m, 7H), 1,39-1,40 (m, 1H), 0,83 (t,  $J = 7,0$ , 3H).

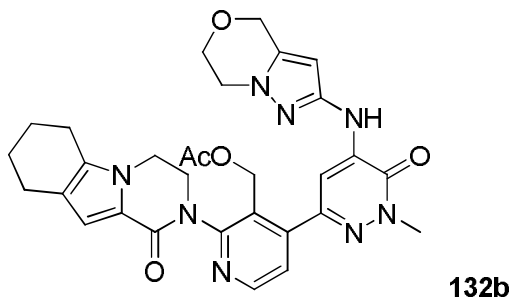
30 Ejemplo 132a 6-Cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 132a



35

Una mezcla de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina 129b (0,8 g, 5,76 mmol), Xantphos (360 mg, 0,623 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (384 mg, 0,42 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,28 g, 5,76 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,05 g, 17,3 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se retiró por filtración, y se lavó con MeOH (60 ml). El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash en fase inversa para obtener 132a (1,3 g, 81 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 282.

**Ejemplo 132b** Acetato de (4-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 132b

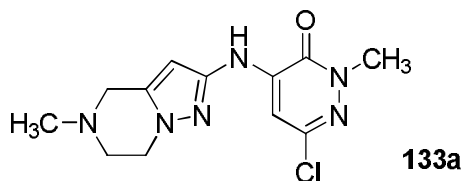


Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 131a, la reacción de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (200 mg, 0,52 mmol) y 132a (146 mg, 0,52 mmol) proporcionó 132b en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 53 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 585.

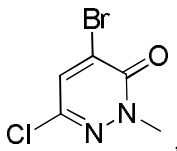
**Ejemplo 132** 2-(4-(5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 132

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 131, la hidrólisis de 132b (100 mg 0,171 mmol) con hidróxido de litio proporcionó 132 en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 65 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 543. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (d, J = 5,0, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,5, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,15-1,14 (m, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,90 (s, 4H), 2,61-2,60 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,5, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H).

**Ejemplo 133a** 6-Cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 133a

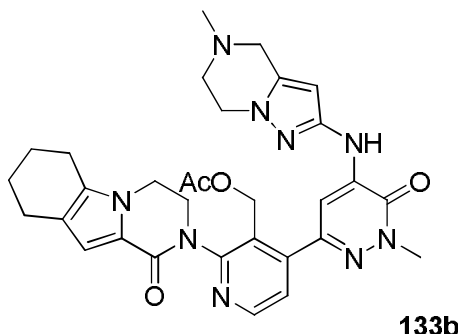


Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,90 g, 8,53 mmol):



113e (1,18 g, 7,75 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). El matraz se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF (39 ml, 39,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (381 mg, 0,659 mmol) y tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (0) (355 mg, 0,388 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). El pH de la solución se ajustó a 7,6 con ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar un 76 % de rendimiento (1,74 g) de 133a en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 184-186 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,62 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,04 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,82 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 2,37 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 295,1 (M+H).

**Ejemplo 133b** Acetato de (4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 133b



5 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto 131a y partiendo de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (200 mg, 0,52 mmol) y 132a (153 mg, 0,52 mmol), se proporcionó 132b en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, 55 %). LCMS:  $[M+H]^+$  598.

10 **Ejemplo 133** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 133

15 La hidrólisis de 133b (160 mg 0,267 mmol) con hidróxido de litio proporcionó 133 en forma de un sólido de color blanco (94 mg, 63 %). LCMS:  $[M+H]^+$  556. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,55 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 6,87 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,11-4,15 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,61 (d,  $J = 4,0$ , 2H), 2,90 (s, 2H), 2,61 (d,  $J = 4,0$ , 2H), 2,57 (t,  $J = 6,0$ , 2H), 2,49 (s, 3H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H).

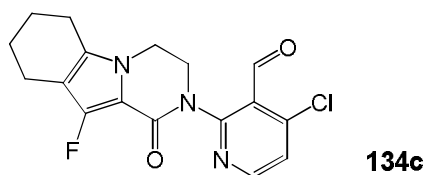
20 **Ejemplo 134a** 10-Bromo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 134a

25 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml se puso una solución de 1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 101e (9,5 g, 49,94 mmol, 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (100 ml), seguido de la adición de N-bromosuccinimida (9,8 g, 55,06 mmol, 1,10 eq.) en varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con 500 ml de agua. El precipitado se filtró y se secó en un horno de vacío para proporcionar 9,5 g (71 %) de 119a en forma de un sólido de color pardo claro.

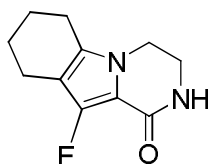
**Ejemplo 134b** 10-Fluoro-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 134b

30 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 2 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso una solución de 134a (40 g, 148,62 mmol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (200 ml), seguido de la adición de n-BuLi (2,4 M) (218 ml, 3,50 eq.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó a -40 °C durante 3 h. A esto se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (98,7 g, 313,33 mmol, 2,10 eq.) en tetrahidrofurano (200 ml) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó mediante la adición de 200 ml de agua y se extrajo con 3 x 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto (30 g) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (fase móvil, A: 0,05 % de ácido trifluoroacético/agua; B:  $CH_3CN$ ; gradiente: 10 % de B-25 % de B) para proporcionar 5,05 g (16 %) de 134b en forma de un sólido de color blanco. MS:  $[M+H]^+$  209. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,16 (a, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H).

40 **Ejemplo 134c** 4-Cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c

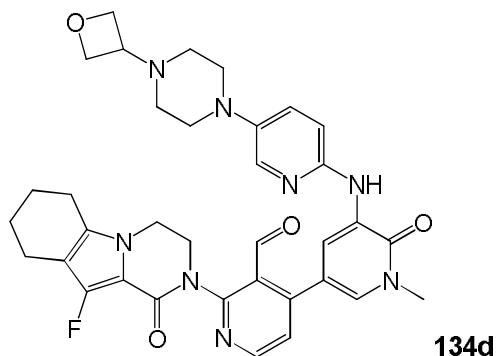


45 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), 134b (500 mg, 2,4 mmol):



2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a(1,60 g, 7,2 mmol) y acetato potásico (471 mg, 4,8 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (140 mg, 0,24 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (220 mg, 0,24 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml), y se filtró. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 3:1 de PE/EA para proporcionar 134c (678 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 348. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,87 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,5, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,41 (t, *J* = 6,0, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H).

**Ejemplo 134d** 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 134d

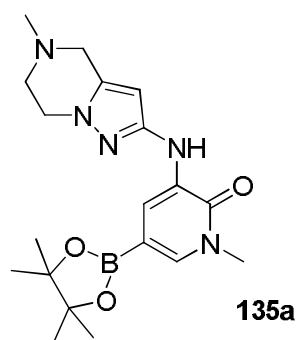


Una mezcla de 134c (300 mg, 0,86 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (403 mg, 0,86 mmol), CH<sub>3</sub>COONa (142 mg, 1,72 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (460 mg, 1,72 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (71 mg, 0,086 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después de la reacción se evaporó y el residuo se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (30:1) para proporcionar 134d (312 mg, rendimiento 55 %) en forma de un sólido de color pardo. MS: (M+H)<sup>+</sup> 653.

**Ejemplo 134** 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona 134

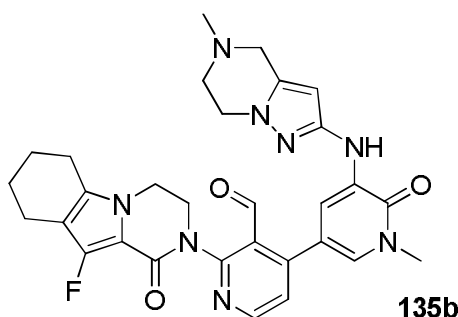
A una solución de 134d (200 mg, 0,30 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (40 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de la reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 134 (108 mg, rendimiento 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: (M+H)<sup>+</sup> 655. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,56 (t, *J* = 6,5, 2H), 4,40-4,47 (m, 4H), 4,18-4,22 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,39-2,42 (m, 6H), 1,78 (s, 2H), 1,69 (s, 2H).

**Ejemplo 135a** 1-Metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a



5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con el compuesto 113h (1,0 g, 3 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (3,8 g, 15 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (137 mg, 0,15 mmol), X-phos (143 mg, 0,3 mmol), KOAc (88 mg, 9 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar 135a en forma de un sólido de color amarillo (0,87 g, 75 %). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.

10 Ejemplo 135b 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 135b

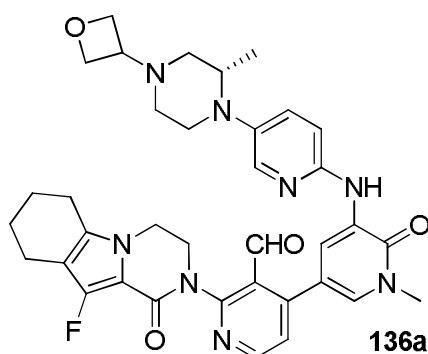


15 Una suspensión de 135a (385 mg, 1 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (347 mg, 1 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (424 mg, 2 mmol), NaOAc (164 g, 2 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (41 mg, 0,05 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) se calentó a 100 °C en un globo de  $\text{N}_2$  durante 4 h. El análisis de mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 ml) y agua (80 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (de 80/1 a 30/1) para proporcionar 135b (285 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  571.

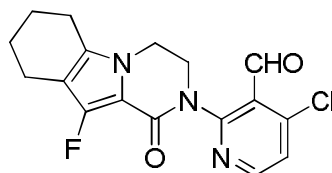
25 Ejemplo 135 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 135

30 A una solución de 135b (280 g, 0,49 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (56 g, 1,47 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 135 (187 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  572. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 7,95 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,70 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 5,70 (s, 1H), 4,96 (t,  $J = 7,0$ , 1H), 4,62 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,07-4,12 (m, 4H), 3,84 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,88 (t,  $J = 5,5$ , 2H), 2,61 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,77 (s, 2H).

40 Ejemplo 136a (S)-2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 136a



5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 130f (225 mg, 1,5 eq., 0,47 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino [1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehido 134c (150 mg, 1 eq., 0,43 mmol):

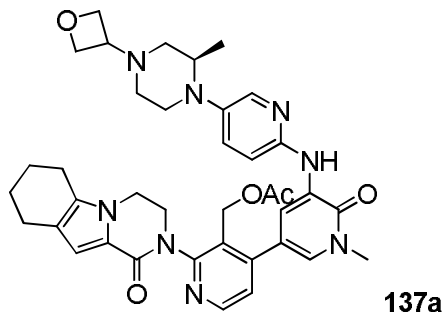


10 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (35 mg, 0,1 eq., 0,043 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (273 mg, 3 eq., 1,29 mmol) y THF (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con DCM/EtOH (40:1) para proporcionar 136a en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 34 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 667,3.

15 Ejemplo 136 (S)-10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 136

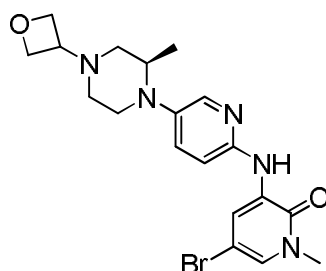
20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 136a (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmol), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 3,0 eq., 0,45 mmol) y MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 136 (64 mg, 64 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 669,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, J = 2,0, 1H), 8,48 (d, J = 5,0, 1H), 7,96 (d, J = 2,5, 1H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,36 (d, J = 5,0, 1H), 7,30 (dd, J = 2,5, 9,0, 1H), 6,81 (d, J = 8,5, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,45-3,83 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 7H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 4H), 0,98 (d, J = 6,5, 3H).

25 Ejemplo 137a Acetato de (R)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 137a



30 Una mezcla de (R)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 151f, el enantiómero de 130f (283 mg, 0,65 mmol):



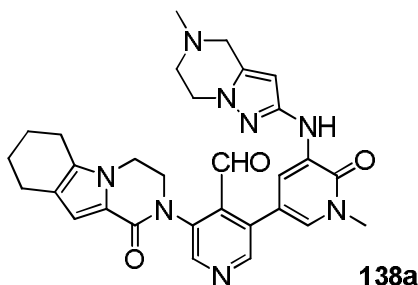


ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (250 mg, 0,65 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (53 mg, 0,065 mmol), NaOAc (107 mg, 1,3 mmol), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (347 mg, 1,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 30:1 de DCM/MeOH para proporcionar 137a (216 mg, 48 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 693,4.

**Ejemplo 137** (R)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 137

A una solución de 137a (200 mg, 0,29 mmol) en propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml), y agua (2,0 ml) se añadió LiOH (690 mg, 29 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 137 (143 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 651,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, J = 2,0, 1H), 8,49 (d, J = 5,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,5, 1H), 7,47 (d, J = 2,0, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 5,5, 1H), 7,25 (d, J = 9,5, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (t, J = 4,0, 1H), 4,54-4,58 (m, 2H), 4,40-4,49 (m, 4H), 4,11-4,26 (m, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 1H), 2,95 (t, J = 9,0, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,48 (t, J = 6,0, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,19 (t, J = 8,0, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,0, 3H).

**Ejemplo 138a** 3-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 138a

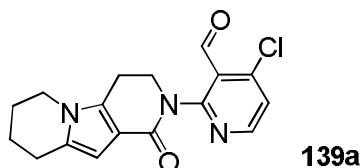


Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 101f (298 mg, 0,7 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a (325 mg, 0,84 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (30 mg, 0,035 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (300 mg, 1,4 mmol), y NaOAc·3H<sub>2</sub>O (200 mg, 1,4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (70 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 25:1 de DCM/MeOH para proporcionar 138a (220 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: [M+H]<sup>+</sup> 553,3.

**Ejemplo 138** 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 138

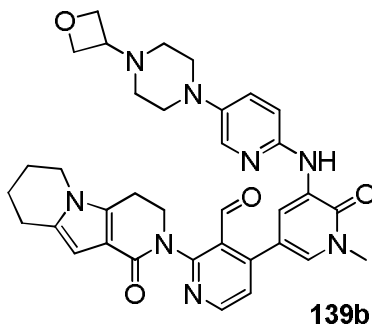
Una mezcla de 138a (200 mg, 0,36 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (50 mg, 1,2 mmol) en MeOH (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 138 (162 mg, 85 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> :555,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,5, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,37 (t, J = 11, 1H), 4,20-4,16 (m, 3H), 4,07-3,98 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,87 (t, J = 5,5, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H).

**Ejemplo 139a** 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizín-2(1H)-il)nicotinaldehído 139a



5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 2-bromo-4-cloronicotin-aldehído 103a (1,4 g, 6,4 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 112d (0,6 g, 3,2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (293 mg, 0,32 mmol), Xantphos (370 mg, 0,64 mmol) y carbonato potásico (627 mg, 6,4 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/CH<sub>3</sub>OH (20:1, V/V) para proporcionar 139a (528 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 330. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,09 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5, 1H), 7,16 (d, J = 5,5, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H).

15 Ejemplo 139b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 139b

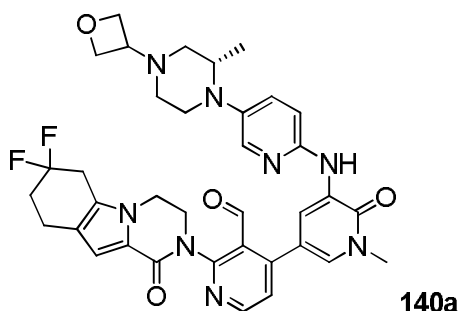


20 Un matraz de fondo redondo se cargó con 139a (100 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (140 mg, 0,30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (160 mg, 0,60 mmol), NaOAc (59 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml), y H<sub>2</sub>O (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 139b en forma de un sólido de color amarillo (95 mg, 50 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 635.

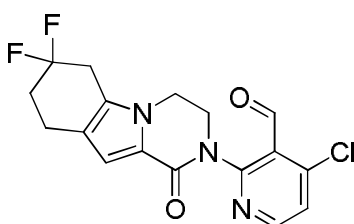
30 Ejemplo 139 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 139

Una mezcla de 139b (95 mg, 0,15 mmol), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 0,45), y CH<sub>3</sub>OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml x 2). El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 139 (60 mg, 63 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 637. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, J = 2,0, 1H), 8,47 (d, J = 5,5, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5, 1H), 7,49 (d, J = 2,0, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,30 (d, J = 5,0, 1H), 7,24 (d, J = 9,0, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,47-4,57 (m, 2H), 4,41-4,47 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 1H), 4,33-4,35 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 4H), 2,98-3,01 (m, 1H), 2,92-2,95 (m, 1H), 2,71-2,72 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H).

40 Ejemplo 140a (S)-2-(7,7-Difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il) -4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 140a



5 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 130g, la reacción de (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 130f y 4-cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotin-aldehído (170 mg):

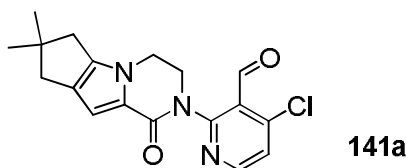


10 proporcionó 140a en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 60 %). LCMS:  $[M+H]^+$  684,3. 4-Cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotin-aldehído se preparó a partir de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona de acuerdo con la reacción del esquema de la Figura 25.

15 Ejemplo 140 (S)-7,7-Difluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 140

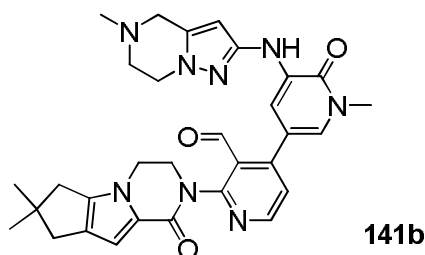
15 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 130, la reducción con borohidruro sódico de 140a (200 mg) proporcionó 140 en forma de un sólido de color amarillo (104 mg, 51 %). LCMS:  $[M+H]^+$  686,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,62 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,46-8,49 (m, 2H), 7,83 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,45 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 9,5$ , 1H), 6,64 (s, 1H), 4,95-4,97 (m, 1H), 4,54-4,57 (m, 2H), 4,38-4,48 (m, 4H), 4,15-4,27 (m, 3H), 3,87-3,90 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26-3,39 (m, 3H), 3,08-3,10 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H), 2,63-2,67 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 3H), 0,93 (d,  $J = 6,0$ , 3H).

25 Ejemplo 141a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 141a



30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a (3,0 g, 13,6 mmol), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 107e (1,84 g, 9,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (826 mg, 0,9 mmol), Xantphos (1,04 mg, 1,8 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,8 g, 18,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar 141a en forma de un sólido de color amarillo (730 mg, 31,7 %). MS:  $[M+H]^+$  344,0.

35 Ejemplo 141b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolol[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído 141b

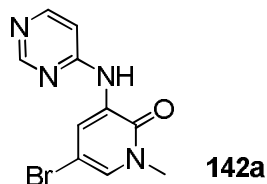


5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 141a (130 mg, 0,38 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a (146 mg, 0,38 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (31 mg, 0,038 mmol), K<sub>3</sub>CO<sub>3</sub> (105 mg, 0,76 mmol) y DMF (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para proporcionar 141b en forma de un sólido de color pardo  
10 (160 mg, 74,6 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 567,3.

Ejemplo 141 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 141

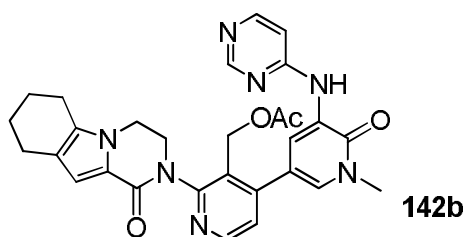
15 A una solución de 141b (150 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (29 mg, 0,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 141 (35 mg, 23,2 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 569,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, J = 5,0, 1H), 7,94 (d, J = 2,5, 1H), 7,72 (d, J = 2,0, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,5, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H),  
20 4,32-4,27 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 4H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,87 (t, J = 2,5, 2H), 2,57 (d, J = 4,0, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 142a 5-Bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 142a



25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,00 g, 21,0 mmol), 2-aminopirimidina (5,61 g, 21,0 mmol), carbonato de cesio (13,7 g, 42,1 mmol), DMF (5 ml) y 1,4-dioxano (70 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (1,10 g, 1,89 mmol) y tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) (963 mg, 1,05 mmol). Se unió un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 90:10 de cloruro de metileno/metanol (150 ml) y agua (100 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 90:10 de cloruro de metileno/metanol (50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron  
35 con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 90:10 de cloruro de metileno/metanol) para proporcionar 142a con un 58 % de rendimiento (3,42 g) en forma de un sólido amorfo de color verde claro: p.f. 217-219 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,5, 1,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); LCMS (ESI+) m/z 281,0 (M+H).  
40

Ejemplo 142b Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazinol[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 142b



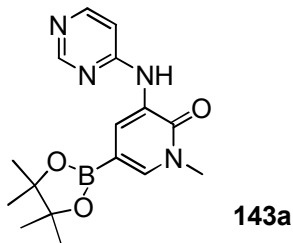
142b

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 142a (154,5 mg, 0,55 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 113i (252,5 mg, 0,55 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25,9 mg, 0,03135 mmol), NaOAc (108 mg, 1,1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (293 mg, 1,1 mmol), acetonitrilo (6 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (15:1, V/V) para proporcionar 142b (117 mg, 30 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 540,2.

Ejemplo 142 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 142

Una mezcla de 142b (121,6 mg, 0,225 mmol) y LiOH (100 mg, 4,2 mmol) en <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 142 (54 mg, 48,2 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 498,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,31 (d, *J* = 6,0, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 4,5, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 4,10-4,24 (m, 3H), 3,87 (d, *J* = 12,0, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 6, 2H), 1,79 (d, *J* = 4,0, 2H), 1,69 (d, *J* = 6,0, 2H).

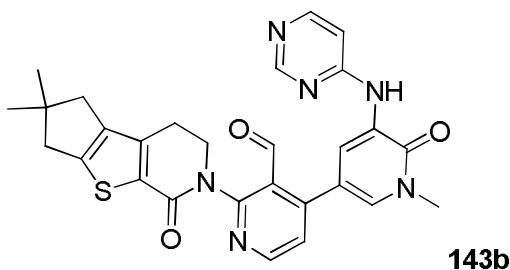
Ejemplo 143a 1-Metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 143a



143a

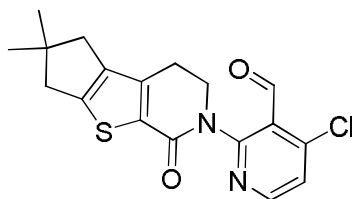
Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 142a (4,0 g, 14 mmol), X-phos (400 mg, 0,7 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (635 mg, 0,7 mmol), KOAc (7,3 mg, 28 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,6 g, 42 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 8 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 143a en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,8 mg, 82 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 329,5.

Ejemplo 143b 4-(1-Metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}nicotinaldehído 143b



143b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 143a (150 mg, 0,46 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 109a (164 mg, 0,46 mmol):



5

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (223 mg, 0,92 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para proporcionar 143b en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 48 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 527.

10

Ejemplo 143 6-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona 143

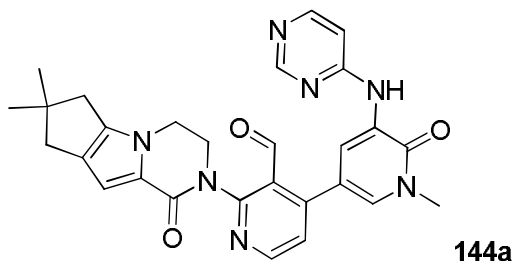
15

Una mezcla de 143b (110 mg, 0,2 mmol), NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 0,8 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 143 (48 mg, 44 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 529. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,5, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,67 (d, J = 3,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 1H), 4,43 (d, J = 2,5, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,23-1,22 (m, 6H).

20

Ejemplo 144a 4-(1-Metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído 144a

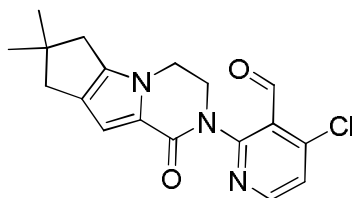
25



144a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 143a (150 mg, 0,46 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (157 mg, 0,46 mmol):

30



35

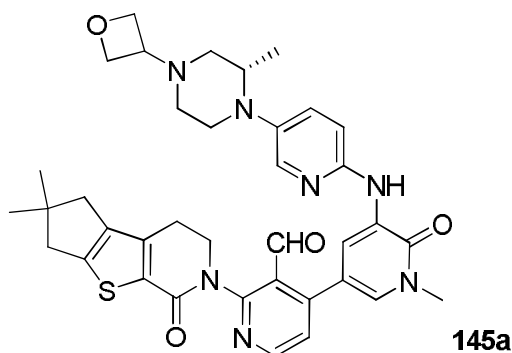
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (223 mg, 0,92 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para proporcionar 144a en forma de un sólido de color amarillo (98 mg, 48 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 510.

40

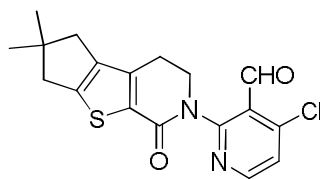
Ejemplo 144 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta-[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 144

Una mezcla de 144a (98 mg, 0,19 mmol), NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 0,8 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para obtener 144 (25 mg, 42 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 512. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50-8,47 (m, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 3 H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,21-1,20 (m, 6H).

**Ejemplo 145a** (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il]nicotinaldehído 145a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 130f (160 mg, 1 eq., 0,33 mmol), 4-cloro-2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il]piridina-3-carbaldehído 109a (120 mg, 1 eq., 0,33 mmol):

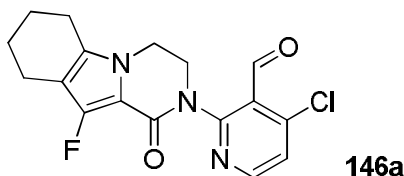


PdCl<sub>2</sub>(dppf) (27 mg, 0,1 eq., 0,033 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (140 mg, 2 eq., 0,66 mmol), NaOAc (54 mg, 2 eq., 0,66 mmol), y CH<sub>3</sub>CN (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOH (40/1) para proporcionar 145a en forma de un sólido de color amarillo (97 mg, 43 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 680,3.

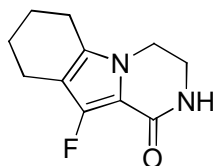
**Ejemplo 145** 6-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona 145

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 145a (97 mg, 1,0 eq., 0,14 mmol), NaBH<sub>4</sub> (16 mg, 3,0 eq., 0,42 mmol) y MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 145 (61 mg, 63 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 682,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,5, 1H), 8,50 (d, J = 5,0, 1H), 7,97 (d, J = 2,5, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,5, 1H), 7,37 (d, J = 5,0, 1H), 7,30 (dd, J = 3,0, 9,0, 1H), 6,81 (d, J = 9,0, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,45-4,31 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,07 (d, J = 5,0, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,60-2,46 (m, 5H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,98 (d, J = 6,0, 3H).

**Ejemplo 146a** 4-Cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 146a

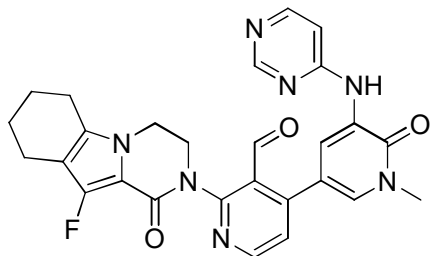


A una solución de 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a (1600 mg, 7,27 mmol), 10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (500 mg, 2,40 mmol):



5 en dioxano (50 ml) se añadieron KOAc (471 mg, 4,82 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (220 mg, 0,24 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (140 mg, 0,24 mmol). Después de burbujear argón a través de la solución resultante durante 30 min, la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió H<sub>2</sub>O (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con PE/EA (3:1) para proporcionar 146a en forma de un sólido de color amarillo (420 mg, 49 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 348.

10 Ejemplo 146b 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 146b



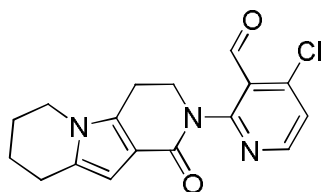
146b

15 Un matraz de fondo redondo se cargó con 146a (200 mg, 0,58 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 143a (227 mg, 0,69 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (47 mg, 0,06 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (244 mg, 1,15 mmol), NaOAc (94 mg, 1,15 mmol), acetonitrilo (30 ml), y H<sub>2</sub>O (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 146b en forma de un sólido de color rojo (79 mg, 27 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 514.

20 Ejemplo 146 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropiridino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 146

25 Una mezcla de 146b (79 mg, 0,15 mmol), NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0,60), y CH<sub>3</sub>OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml x 2). El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 146 (39 mg, 49 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 516. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (d, J = 2,0, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 5,0, 1 H), 8,35 (d, J = 5,5, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 2,0, 1 H), 7,36 (d, J = 5,0, 1 H), 6,76-6,77 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,65 (d, J = 9,5, 1 H), 4,48 (d, J = 9,5, 1 H), 4,29 (d, J = 1,5, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2 H), 3,79 (d, J = 6,5, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,52-2,58 (m, 4 H), 1,85-1,90 (m, 2 H), 1,77 (d, J = 5,0, 2 H).

35 Ejemplo 147a 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 147a



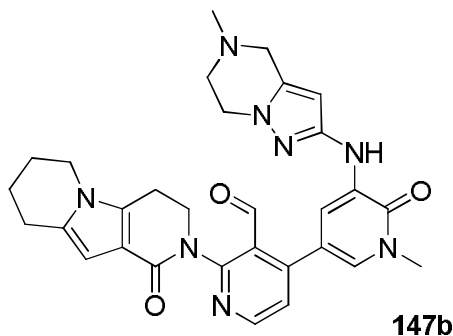
147a

40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 2-bromo-4-cloronicotin-aldehído 103a (1,4 g, 6,4 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 112d (0,6 g, 3,2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (293 mg, 0,32 mmol), Xantphos (370 mg, 0,64 mmol) y acetato potásico (627 mg, 6,4 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel



de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (20:1, V/V) para proporcionar 147a (528 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 330. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,09 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5, 1H), 7,16 (d, J = 5,5, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,77-2,78 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 2H).

5 Ejemplo 147b 2-(3-Formil-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 147b

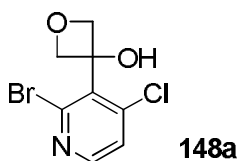


10 Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 147a (100 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a (116 mg, 0,30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (160 mg, 0,60 mmol), NaOAc (59 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml), y H<sub>2</sub>O (5 ml).  
15 Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 147b en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 60 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 553.

20 Ejemplo 147 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 147

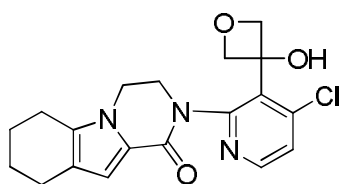
Una mezcla de 147b (100 mg, 0,18 mmol), NaBH<sub>4</sub> (21 mg, 0,54), y CH<sub>3</sub>OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml x 2). El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 147 (60 mg, 60 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 555.  
25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 5,0, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,0, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,29 (d, J = 5,0, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,33-4,42 (m, 2H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,48 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H).

30 Ejemplo 148a 3-(2-Bromo-4-cloropiridin-3-il)oxetan-3-ol 148a



35 A una solución de 2-bromo-4-cloropiridina (14 g, 70 mmol) en THF seco (200 ml) se añadió LDA (42,0 ml, 84,0 mmol, 2,0 M) gota a gota a -70 °C. Después de agitar durante 0,5 h a esta temperatura, se añadió lentamente una solución de oxetan-3-ona (6,6 g, 90 mmol) en THF seco (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 1 h. Se añadieron NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (50 ml) y EA (200 ml). La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó por SGC eluyendo con DCM) para proporcionar 148a en forma de un sólido de color amarillo (8,8 g, 45 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 266,0.

45 Ejemplo 148b 2-(4-Cloro-3-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 148b

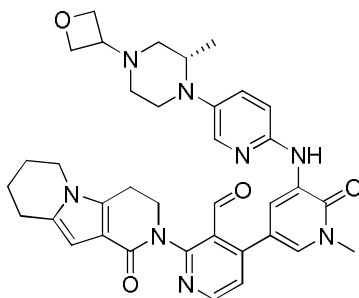
**148b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101e (190 mg, 1,0 mmol), 148a (795 mg, 3,0 mmol), CuI (95 mg, 0,5 mmol), DMEDA (88 mg, 1,0 mmol), KOAc (294 mg, 3,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). El sistema se evacuó y a continuación se llenó con N<sub>2</sub>. Se unió un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 148b en forma de un sólido de color amarillo (156 mg, 42 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 374,2.

**Ejemplo 148** (S)-2-(3-(3-Hidroxioxetan-3-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 148

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con 148b (100 mg, 0,3 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 130f (173 mg, 0,36 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,015 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (130 mg, 0,6 mmol), y NaOAc·3H<sub>2</sub>O (90 mg, 0,6 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml). El sistema se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 25:1 de DCM/MeOH para proporcionar 148 (30 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: [M+H]<sup>+</sup> 693,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (d, J = 2, 1H), 8,50 (d, J = 5, 1H), 8,01 (d, J = 2,5, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,5, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,93 (d, J = 6, 1H), 4,71-4,63 (m, 6H), 4,46 (d, J = 7,5, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90 (d, J = 12,5, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,10 (t, J = 4,5, 2H), 2,63-2,48 (m, 7H), 2,22 (t, J = 7,5, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,02-1,00 (m, 3H).

**Ejemplo 149a** (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 149a

**149a**

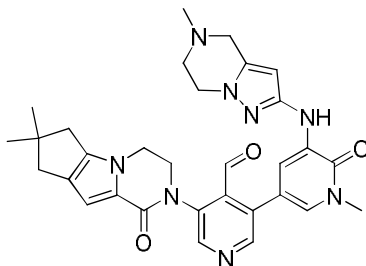
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 139a (100 mg, 0,30 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j (146 mg, 0,30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,030 mmol), trihidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (160 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 149a en forma de un sólido de color amarillo (97 mg, 50 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649.

**Ejemplo 149** 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il)piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona 149

Una mezcla de 149a (97 mg, 0,15 mmol), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 0,45), y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 149 (62 mg, 63 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>

651,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,31 (*J* = 5,0 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 150a** 3-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-4-carbaldehído 150a



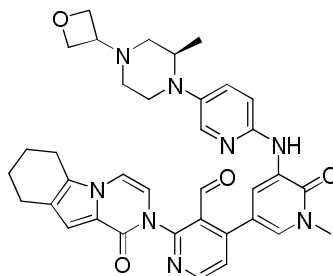
150a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído 107f (233 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona 135a (231 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (49 mg, 0,060 mmol), acetato potásico (118 mg, 1,2 mmol), trihidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (12 ml), y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 150a (168 mg, 49 %) en forma de un sólido. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 567.

**Ejemplo 150** 2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 150

A una solución de 150a (170 mg, 0,30 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (68 mg, 1,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 150 (42 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 3H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).

**Ejemplo 151a** (*R*)-3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 151a



151a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 10,0 mmol), (*R*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 10,0 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (915 mg, 1,0 mmol) y Xantphos (579 mg, 1,0 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 15 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato

sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 151a (1,6 g, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  323. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 3,80 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2H), 3,06-3,23 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,09 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

**Ejemplo 151b** (*R*)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 151b

Un matraz de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 151a (1,5 g, 4,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 200 mg), y metanol (70 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 151b (1,1 g, 81 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  293.

**Ejemplo 151c** (*R*)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 151c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), 151b (1,0 g, 3,4 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,7 g, 10,2 mmol) y carbonato de cesio (2,2 g, 6,8 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (198 mg, 0,34 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (313 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 151c en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 63 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  478.

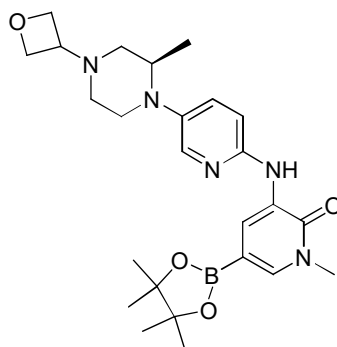
**Ejemplo 151d** (*R*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 151d

A una mezcla de 151c (600 mg, 1,26 mmol) en metanol (20 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con NaOH acuoso 1 M y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar 151d (450 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  378.

**Ejemplo 151e** (*R*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 151f

Una mezcla de 151d (40,0 g, 106 mmol), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (10,0 g, 159 mmol) y cloruro de cinc (21,3 g, 159 mmol) en metanol (700 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 151e (35 g, 73 %). MS:  $[M+H]^+$  434.

**Ejemplo 151f** (*R*)-1-Metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 151f



**151f**

A una solución de 151e (2,0 g, 4,60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,50 g, 13,80 mmol) en dioxano (50 ml) se añadieron PdCl<sub>2</sub>(dppf) (377,10 mg, 0,46 mmol) y acetato potásico (2,70 g, 27,80 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 12 h en atmósfera de argón. Después de la reacción, la mezcla se

filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 151f (1,10 g, 49 %) en forma de un sólido de color pardo. MS:  $[M+H]^+$  482,3.

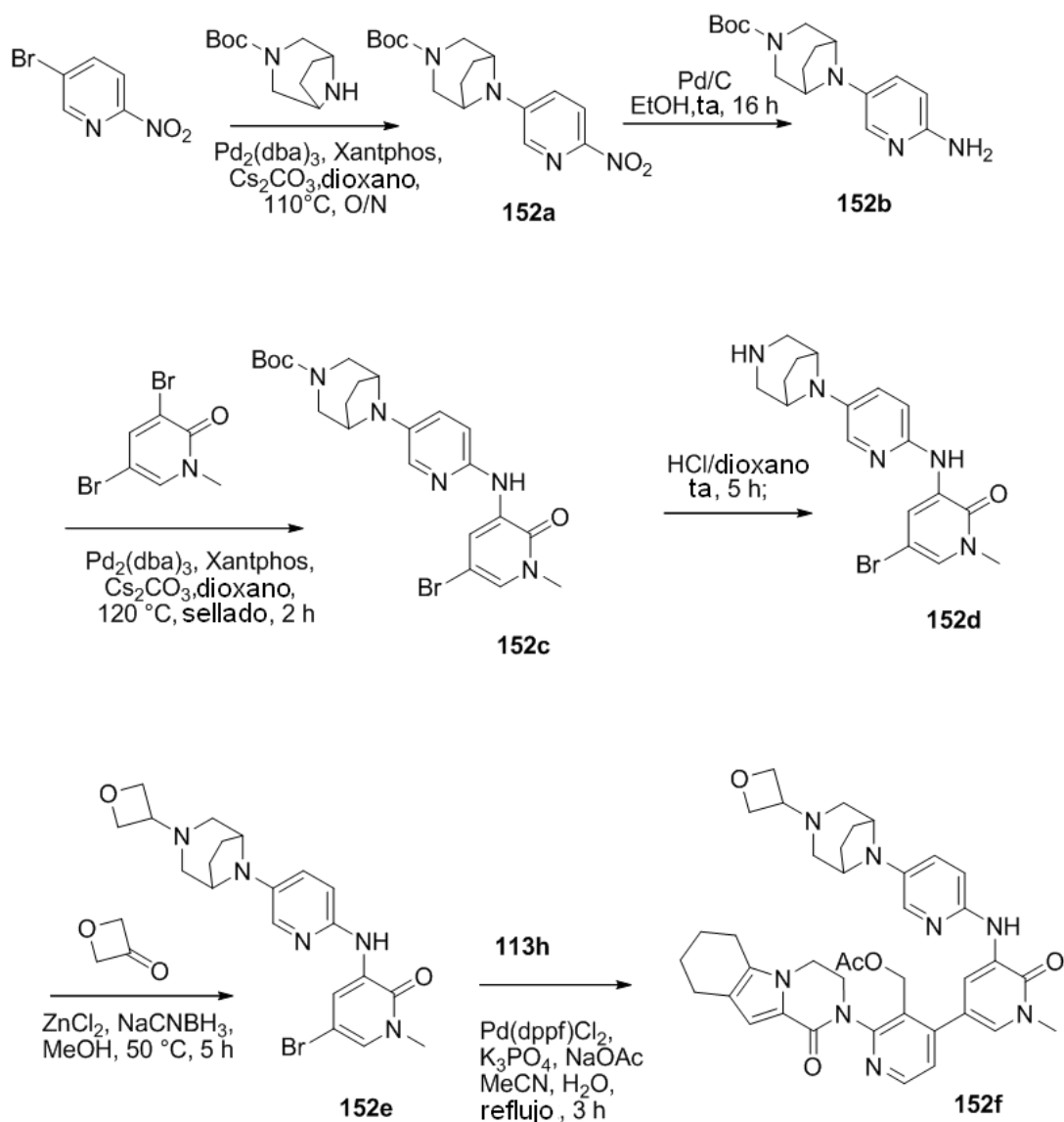
5 Ejemplo 151g (R)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 151g

10 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103b (150 mg, 0,45 mmol), 151f (331 mg, 0,69 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (37 mg, 0,045 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (190 mg, 0,90 mmol), acetato sódico (74 mg, 0,90 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 151g en forma de un sólido de color rojo (89 mg, 30 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  647.

15 Ejemplo 151 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 151

20 Una mezcla de 151g (89 mg, 0,14 mmol), NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0,60), y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 151 (35 mg, 39 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  649. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,98 (s a, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,33 (m, 4H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,38 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,20-2,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 152a 8-(6-Nitropiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo 152a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,5 g, 12,4 mmol), 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (869 g, 4,1 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (193 mg, 0,21 mmol), Xantphos (237 mg, 0,41 mmol) y carbonato de cesio (2,7 g, 8,2 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a  $110^\circ\text{C}$  durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 152a (2,63 g, 66,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  335,2.

#### Ejemplo 152b 8-(6-(5-Aminopiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo 152b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 152a (2,5 g, 7,5 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 250 mg) y metanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 152b (1,51 g, 66 %) en forma de un aceite incoloro. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  305,3.

#### Ejemplo 152c 8-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo 152c

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 152b (1,3 g, 4,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,2 g, 4,3 mmol), tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (394 mg, 0,43 mmol), Xantphos

(497 mg, 0,86 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 g, 8,6 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 152c en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 43 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 490,3.

**Ejemplo 152d** 3-(5-(3,8-Diazabicyclo[3,2,1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona 152d

Una mezcla de 152c (900 mg, 1,84 mmol) y HCl/dioxano 4,0 M (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 152d en bruto en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 390,3.

**Ejemplo 152e** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 152e

Una mezcla de 152d (676 mg, 1,7 mmol), oxetan-3-ona (251 mg, 3,5 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (274 mg, 4,4 mmol) y cloruro de cinc (592 mg, 4,4 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. El extracto combinado se concentró a presión reducida para proporcionar 152e en bruto en forma de un sólido de color amarillo (650 mg, 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 446,2.

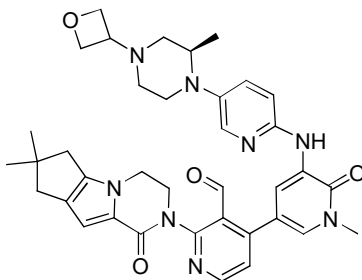
**Ejemplo 152f** Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-8-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 152f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 152e (300 mg, 0,67 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113h (257 mg, 0,67 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (55 mg, 0,067 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (284 mg, 1,34 mmol), acetato sódico (110 mg, 1,34 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 152f en forma de un sólido de color pardo (200 mg, 42 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 705,4.

**Ejemplo 152** 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 152

Una mezcla de 152f (180 mg, 0,26 mmol) e hidróxido de litio (215 mg, 5,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase de agua se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 152 (12 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 3H), 4,39-4,37 (m, 3H), 4,25-4,19 (m, 5H), 3,85 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,40-2,36 (m, 3H), 2,17 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,94-1,65 (m, 8H).

**Ejemplo 153a** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)-4-[1-metil-5-((5-[(2R)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído 153a



153a

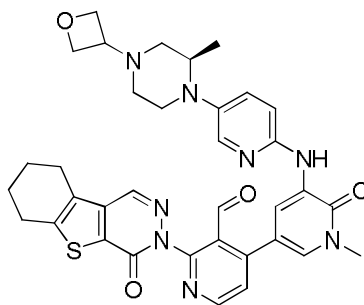
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (105 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-((5-[(2R)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-5-(tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-

dihidropiridin-2-ona 151 g (216 mg, 0,45 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,030 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (126 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 153a en forma de un sólido de color rojo (82 mg, 41 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663.

**Ejemplo 153** 2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 153

Una mezcla de 153a (82 mg, 0,12 mmol), NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0,60), y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 153 (22 mg, 28 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,71-4,32 (m, 7H), 4,15 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 7H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 154a** 4-[1-Metil-5-({5-[(2R)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 154a



154a

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124a (84 mg, 0,24 mmol), (R)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 151 g (173 mg, 0,36 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20 mg, 0,024 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg, 0,48 mmol), acetato sódico (40 mg, 0,48 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 154a en forma de un sólido de color rojo (112 mg, 70 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665.

**Ejemplo 154** 3-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona 154

Una mezcla de 154a (150 mg, 0,23 mmol), NaBH<sub>4</sub> (35 mg, 0,92), y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la mezcla se inactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 154 (29 mg, 19 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 2H), 7,85 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 4H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 6H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,16 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 1,89-1,86 (m, 4H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

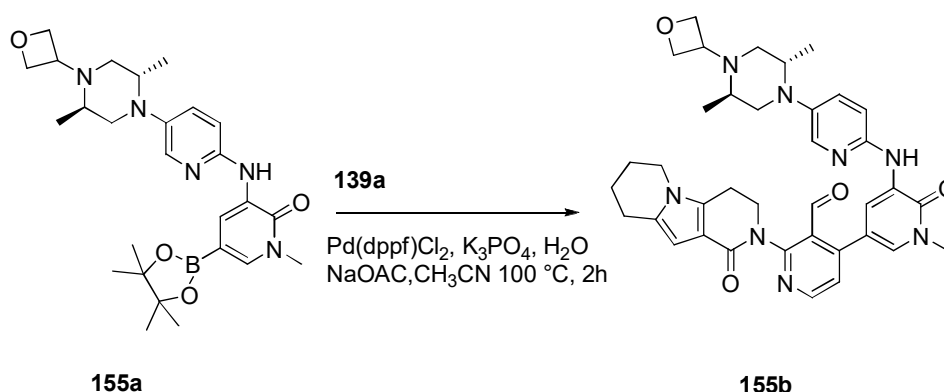
**Ejemplo 155a** 3-(5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 155a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 122e (3,0 g, 6,70 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (8442 mg, 33,5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (311 mg, 0,34 mmol), X-phos (319 mg, 0,67 mmol), acetato potásico (1970 mg, 20,1 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y



se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (80 ml) para proporcionar 155a en forma de un sólido de color amarillo (3 g, 90 %). MS:  $[M+H]^+$  496,4.

5 Ejemplo 155b 4-(5-(5-(2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 155b

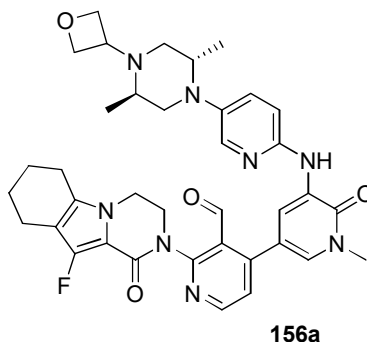


10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 139a (133 mg, 0,40 mmol), 155a (198 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,020 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,2 mmol), agua (5 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 155b en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 30 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  663,3.

20 Ejemplo 155 2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona 155

A una solución de 155b (80 mg, 0,12 mmol) a 0 °C en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (12 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación se inactivó con agua (1 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 155 (32 mg, 40 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  665,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,02 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 3H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,72 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,98-1,97.

30 Ejemplo 156a 4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 156a



35 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 155a (171 mg, 0,35 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (120 mg, 0,35 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (146 mg, 0,69 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (28 mg, 0,035 mmol), acetato sódico (56 mg, 0,69 mmol), agua (5 gotas) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó

por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40/1 de diclorometano/metanol para proporcionar 156a en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 25 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  681,3.

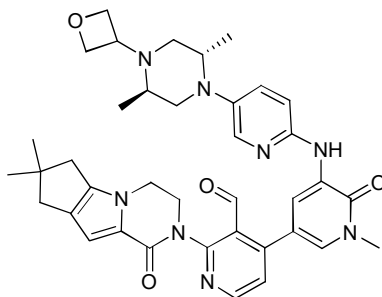
**Ejemplo 156** 2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 156

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 156a (60 mg, 0,088 mmol), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 0,44 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 156 (15 mg, 25 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  683,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,99-4,59 (m, 6H), 4,45-4,32 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 5H), 1,97-1,76 (m, 5H), 0,89-0,87 (m, solapado, 6H).

**Ejemplo 157** 2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 157

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído 101f (200 mg, 0,54 mmol), 3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 155a (267 mg, 0,54 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (44 mg, 0,054 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (229 mg, 1,08 mmol), acetato sódico (89 mg, 1,08 mmol), agua (0,2 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 157 (35,5 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  665,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65-8,63 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,75-4,54 (m, solapado, 6H), 4,37-4,13 (m, solapado, 4H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,91-2,90 (m, 1H), 2,74-2,44 (m, solapado, 7H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 0,90-0,89 (m, 6H).

**Ejemplo 158a** 4-[5-({5-[(2S,5R)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridina-3-carbaldehído 158a



158a

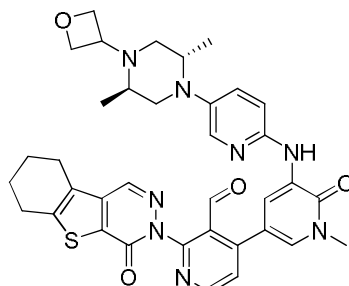
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridina-3-carbaldehído) 108a (280 mg, 0,80 mmol), 3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 155a (480 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,040 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (339 mg, 1,6 mmol), trihidrato de acetato sódico (218 mg, 1,6 mmol) y acetonitrilo (100 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 158a (300 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  677,3.

**Ejemplo 158** 2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 158

Una mezcla de 158a (200 mg, 0,30 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (36 mg, 0,90 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 158 (110 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  679,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz,

1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 5,07 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,77-4,71 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 3H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,16 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,76 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,92 (dd,  $J = 3,0, 11,5$  Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,58 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,92-0,89 (m, 6H).

5 **Ejemplo 159a** 4-[5-((5-[2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 159a



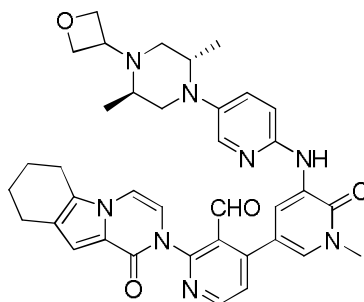
159a

10 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 124a (200 mg, 0,58 mmol), 3-[[5-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona 155a (1,0 g, 2,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (47 mg, 0,060 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (280 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (95 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 159a en forma de un sólido de color rojo (150 mg, 38 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679.

20 **Ejemplo 159** 3-[5-[(2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona 159

25 Una mezcla de 159a (130 mg, 0,19 mmol), NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0,60), y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación la mezcla se inactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 159 (28 mg, 22 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,65 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,67-4,61 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 4,34-4,33 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 6H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 4H), 0,91 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

35 **Ejemplo 160a** 4-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 160a



160a

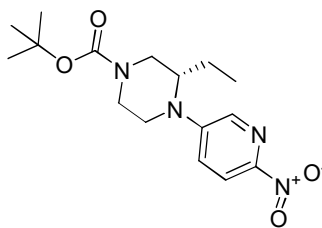
40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103b (150 mg, 1,0 eq., 0,46 mmol), 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 155a (228 mg, 0,46 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (195 mg, 0,92 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (37 mg, 0,046 mmol), acetato sódico (75 mg, 0,92 mmol), agua (8 gotas), y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura

ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/etanol para proporcionar 160a en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 26 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  661,4.

5 Ejemplo 160 2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 160

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 160a (80 mg, 0,12 mmol),  $\text{NaBH}_4$  (23 mg, 0,60 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó con agua (1 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 160 (44 mg, 55 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  663,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72-8,70 (m, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,76-4,32 (m, 6H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 6H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 2H), 0,89 (t,  $J = 6,5$  Hz, 6H).

Ejemplo 161a (S)-3-Etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 161a



20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,02 g, 10 mmol), (S)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,14 g, 10,0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (458 mg, 0,50 mmol), Xantphos (576 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 161a (700 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS:  $[M+H]^+$  336.

30 Ejemplo 161b (S)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 161b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 161a (0,7 g, 2,08 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 208 mg), y metanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 161b (568 mg, 89 %). MS:  $[M+H]^+$  306.

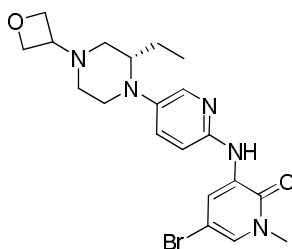
Ejemplo 161c (S)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) piridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 161c

40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 161b (568 mg, 1,86 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (498 mg, 1,86 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (85 mg, 0,093 mmol), Xantphos (107 mg, 0,186 mmol) y carbonato de cesio (1,198 g, 3,72 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 161c (502 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS:  $[M+H]^+$  492.

Ejemplo 161d (S)-5-Bromo-3-(5-(2-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 161d

50 Una mezcla de 161c (502 mg, 1,02 mmol), diclorometano (2 ml), y HCl/dioxano 4,0 M (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 161d en bruto en forma de un sólido de color amarillo (263 mg, 66 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS:  $[M+H]^+$  392.

55 Ejemplo 161e (S)-5-Bromo-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 161e

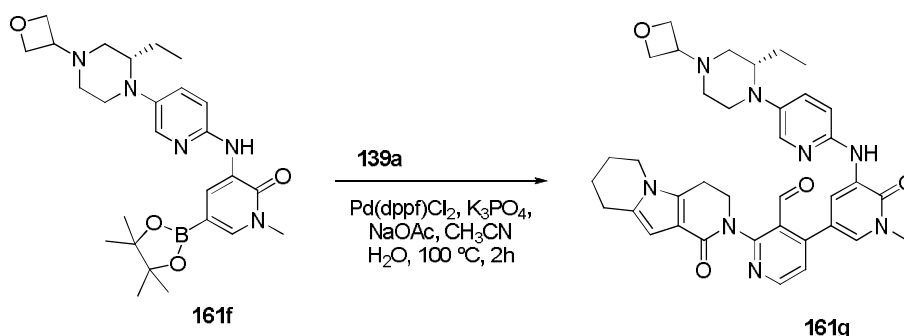


Una mezcla de 161d (263 mg, 0,67 mmol), oxetan-3-ona (96 mg, 1,34 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  104 mg, 1,68 mmol) y cloruro de cinc (227 mg, 1,68 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. A continuación se añadió agua (10 ml) a la reacción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 161e (203 mg, 68 %). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  448.

**Ejemplo 161f** (S)-3-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 161f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 161e (3219 mg, 7,20 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (9072 mg, 36,0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (329 mg, 0,36 mmol), X-phos (302 mg, 0,72 mmol), acetato potásico (2117 mg, 21,6 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (80 ml) para proporcionar 161f en forma de un sólido de color amarillo (3,0 g, 84 %). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  496,4.

**Ejemplo 161g** 4-(5-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 161g



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 161f (200 mg, 0,40 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 139a (132 mg, 0,40 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (213 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (16 mg, 0,020 mmol) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con  $\text{N}_2$ , la mezcla se calentó a 100 °C con protección de  $\text{N}_2$  durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 161g (150 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  663.

**Ejemplo 161** 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona 161

A una solución de 161g (120 mg, 0,18 mmol) en metanol (20 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (21 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 161 (97 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  665. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,01-4,99

(m, 1H), 4,73-4,64 (m, 5H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,30 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H), 0,82 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

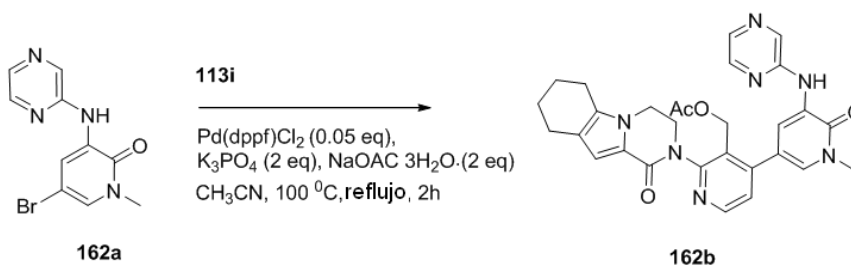
5

**Ejemplo 162a** 5-Bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 162a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con pirazin-2-amina (500 mg, 5,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metil piridin-2(1H)-ona (1335 mg, 5,3 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (229 mg, 0,25 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), carbonato de cesio (3,26 g, 10 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 162a (420 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 281,0.

15

**Ejemplo 162b** Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 162b



20

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 162a (170 mg, 0,61 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (280 mg, 0,72 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,037 mmol), trihidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (270 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (180 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 162b (130 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 540,3.

25

**Ejemplo 162** 2-[3'-Hidroxitometil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 162

Una mezcla de 162b (110 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase de agua se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 162 (85 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 498,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,14 (m, 2H), 8,01 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 3H), 1,80-1,79 (m, 2H).

35

40

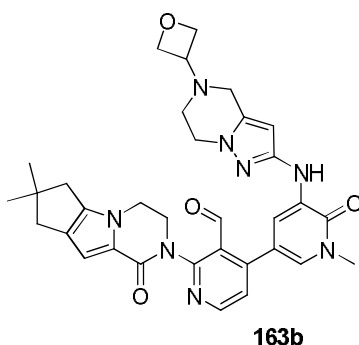
**Ejemplo 163a** Ácido 1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico 163a

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 125i (1,0 g, 2,64 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,0 g, 7,92 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (190 mg, 0,26 mmol), acetato potásico (776 mg, 7,92 mmol), y dioxano (40 ml). Después de burbujear argón en la mezcla durante 30 minutos, se unió un condensador de reflujo al matraz y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash en fase inversa eluyendo con 0,3 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN para proporcionar 163a en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 33 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 346.

50

**Ejemplo 163b** 2-[4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-(1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-3-carbaldehído 163b

55

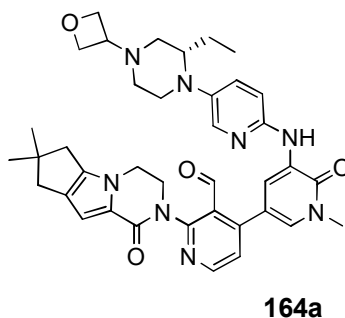


5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído) 108a (280 mg, 0,81 mmol), 163a (440 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,049 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (360 mg, 1,6 mmol), trihidrato de acetato sódico (240 mg, 1,6 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (20 ml). El sistema se evacuó y se relleno con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 163b (150 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 609,3.

**Ejemplo 163** 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 163

15 Una mezcla de 163b (80 mg, 0,12 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (15 mg, 0,36 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 163 (30 mg, 50 %) en forma de un sólido de color rojo oscuro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,8 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,03 (t, J = 6, 1H), 4,77-4,73 (m, 3H), 4,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (d, J = 4, 2H), 2,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

25 **Ejemplo 164a** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-((2S)-2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído 164a



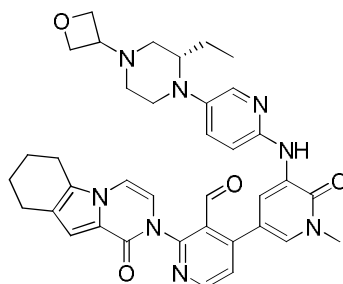
30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído) 108a (280 mg, 0,8 mmol), (S)-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 161f (500 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,040 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (360 mg, 1,6 mmol), trihidrato de acetato sódico (240 mg, 1,6 mmol) y acetonitrilo (100 ml). El sistema se evacuó y se relleno con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 164a (320 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 677,3.

40 **Ejemplo 164** 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroxiometil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 164

Una mezcla de 164a (200 mg, 0,30 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (36 mg, 0,90 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC

preparativa en fase inversa para proporcionar 164 (140 mg, 72 %) en forma de un sólido de color verde claro. MS-ESI:  $[M+H]^+$  679,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,63 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,16 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,12 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,44 (d,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 2,35 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,82 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

**Ejemplo 165a** (S)-4-(5-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 165a



165a

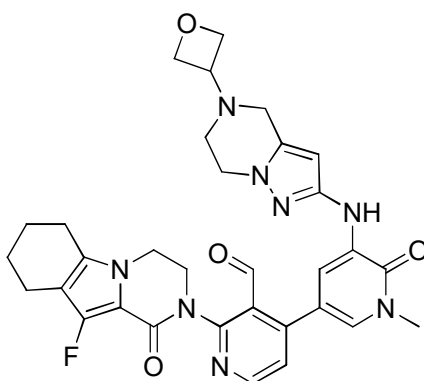
Un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 103b (164 mg, 0,50 mmol), (S)-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 161f (347 mg, 0,70 mmol), acetato potásico (137 mg, 1,4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (29 mg, 0,035 mmol), agua (5 gotas), y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 25/1) para proporcionar 165a (151 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  661.

**Ejemplo 165** 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 165

A una solución de 165a (100 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml) se añadió  $NaBH_4$  (34 mg, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se inactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 165 (35 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI:  $[M+H]^+$  663. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,35 (dd,  $J = 2,0$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 2H), 4,97 (s a, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,49-4,32 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,17-3,16 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 3H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 1H), 0,79 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

**Ejemplo 166a** 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 166a





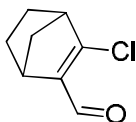
166a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 163a (354 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (289 mg, 0,83 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (68 mg, 0,08 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (352 mg, 1,66 mmol), acetato sódico (136 mg, 1,66 mmol), acetonitrilo (50 ml), y agua (3 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 166a (305 mg, 60 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>: 613,6.

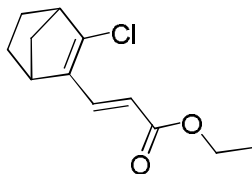
Ejemplo 166 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona 166

A una suspensión de 166a (250 mg, 0,41 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (47 mg, 1,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se inactivó con agua (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 166 (20 mg, 6,6 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 615,6. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,69-4,65-4,67 (m, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,842,82 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 167a 3-Clorobiciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carbaldehído 167a

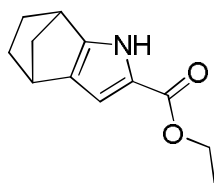


Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 l equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 1,2-dicloroetano anhidro (24 ml) y DMF anhidra (9,12 g, 125 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió oxicloruro de fósforo (15,3 g, 100 mmol) durante un periodo de 5 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 y 10 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (5,50 g, 50,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. Después de este tiempo, la reacción se vertió en una solución de monohidrogenofosfato potásico (43,5 g, 250 mmol) en agua (200 ml) y se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase de cloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:100 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 167a en forma de un aceite de color amarillo (2,2 g, 28 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 157. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,80 (s, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,08-3,07 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,41-1,17 (m, 3H).

Ejemplo 167b (E)-3-(3-Clorobicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)acrilato de etilo 167b

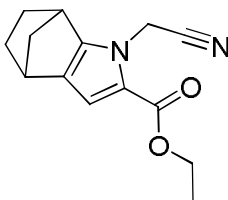
5 A una solución de 167a (9,0 g, 57,7 mmol) en cloruro de metileno (250 ml) se añadió 2-(trifenil-λ<sup>5</sup>-fosfaniliden)acetato de etilo (20 g, 57,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:100 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 167b en forma de un aceite de color amarillo (6,0 g, 46 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 227.

10

Ejemplo 167c 3-Azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dieno-4-carboxilato de etilo 167c

15 A una solución de 167b (5,0 g, 22 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió NaN<sub>3</sub> (2,2 g, 33 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C durante 6 horas. Se añadió agua (13 ml) a la mezcla de reacción después de enfriar a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 167c en forma de un sólido de color pardo (2,7 g, 60 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 206. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,16 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 0,91-0,89 (m, 2H).

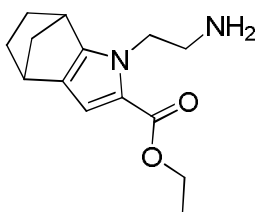
20

Ejemplo 167d 3-(Cianometil)-3-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dieno-4-carboxilato de etilo 167d

25

En una solución de 167c (3,0 g, 14,6 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se añadió NaH (880 mg, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-bromoacetronitrilo (3,5 g, 29,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 1 hora. A continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la reacción, se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 167d en forma de un sólido de color pardo (2,6 g, 72 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 245.

30

Ejemplo 167e 3-(2-Aminoetil)-3-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dieno-4-carboxilato de etilo 167e

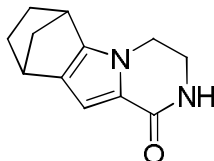
40

Una suspensión de 167d (4,0 g, 16 mmol) y Ni Raney (400 mg) en metanol (60 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr a 50 psi (345 kPa) durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 167e en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, 50 %). MS:  $[M+H]^+$  249.

**Ejemplo 167f** 3,6-Diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona 167f

5



En una solución de 167e (1,8 g, 7,2 mmol) en etanol (40 ml) se añadió metóxido sódico (2,5 g, 36 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 12 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar el racemato en forma de un sólido de color pardo (800 mg, 53 %), la resolución quiral del cual proporcionó 167f y 170a. MS:  $[M+H]^+$  203.

10

**Ejemplo 167g** 4-Cloro-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído 167g

15

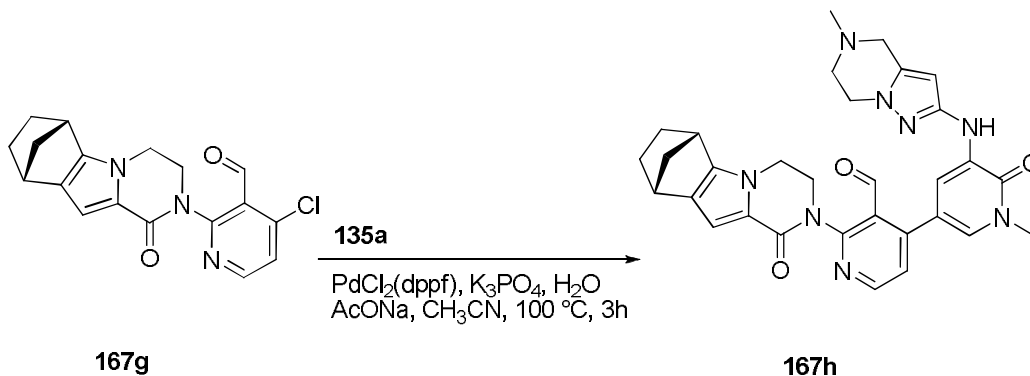
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), 167f (400 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (1,30 g, 6,0 mmol) y acetato potásico (390 mg, 4,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (110 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (180 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 167g (391 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  342,2.

20

25

**Ejemplo 167h** 4-[1-Metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído 167h

30



167g

167h

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 167g (150 mg, 0,44 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a (169 mg, 0,44 mmol), acetato sódico (72 mg, 0,88 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (234 mg, 0,88 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 167h (132 mg, 53 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  565,3.

35

40

**Ejemplo 167** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 167

45

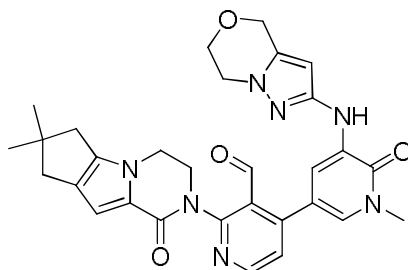
A una solución de 167h (120 mg, 0,21 mmol) en metanol (20 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (24 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 167 (98 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  567,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J =

2,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,98 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,52-3,33 (m, 3H), 3,29 (s p, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,60-1,59 (m, 1H), 1,09-0,91 (m, 2H).

**Ejemplo 168a** 3-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 168a

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con la mezcla de 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 129c (1,3 g, 4,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,03 g, 8,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (439 mg, 0,60 mmol), acetato potásico (784 mg, 8,0 mmol) y 1,4-dioxano (60 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después de la finalización de la reacción y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 168a (446 mg, 30 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 373.

**Ejemplo 168b** 4-(1-Metil-5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)nicotinaldehído 168b



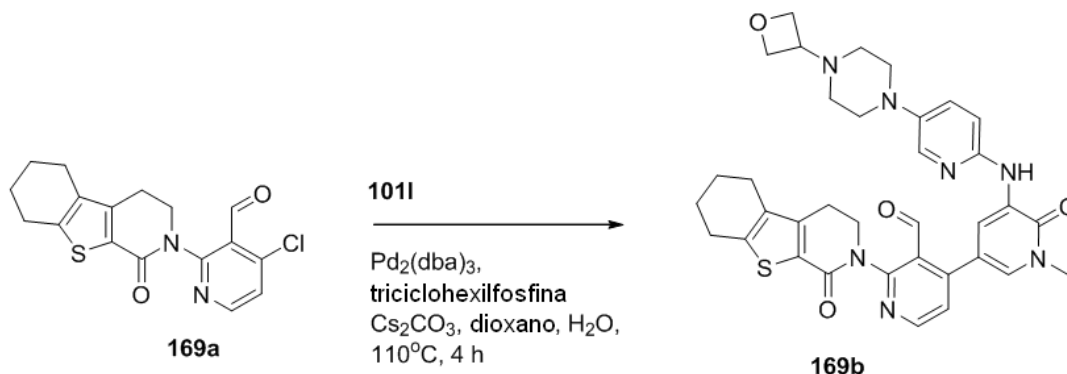
168b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridina-3-carbaldehído 108a (200 mg, 0,58 mmol), 168a (433 mg, 1,16 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (48 mg, 0,052 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (246 mg, 1,16 mmol), acetato sódico (96 mg, 1,16 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 168b (250 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 554,6.

**Ejemplo 168** 2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 168

A una suspensión de 168b (200 mg, 0,36 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (42 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua (2 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 168 (53 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,6. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,49 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,14 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,09-4,08 (m, 4H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,56 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,26 (s, 6H).

**Ejemplo 169a** 4-Cloro-2-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)piridina-3-carbaldehído 169a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a (1276 mg, 5,80 mmol), 8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 105e (600 mg, 2,90 mmol), CuI (551 mg, 2,90 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (800 mg, 5,80 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (696 mg, 2,90 mmol), y dioxano (20 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 min, la mezcla se agitó a 95 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Al residuo se añadió agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 169a (171 mg, 17 %). LCMS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 347.

Ejemplo 169b 4-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il]piridina-3-carbaldehído 169b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 169a (150 mg, 0,43 mmol), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 101l (200 mg, 0,43 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (37 mg, 0,040 mmol), triciclohexilfosfina (120 mg, 0,43 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (281 mg, 0,86 mmol), dioxano (10 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 169b en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, 16 %). LCMS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 652.

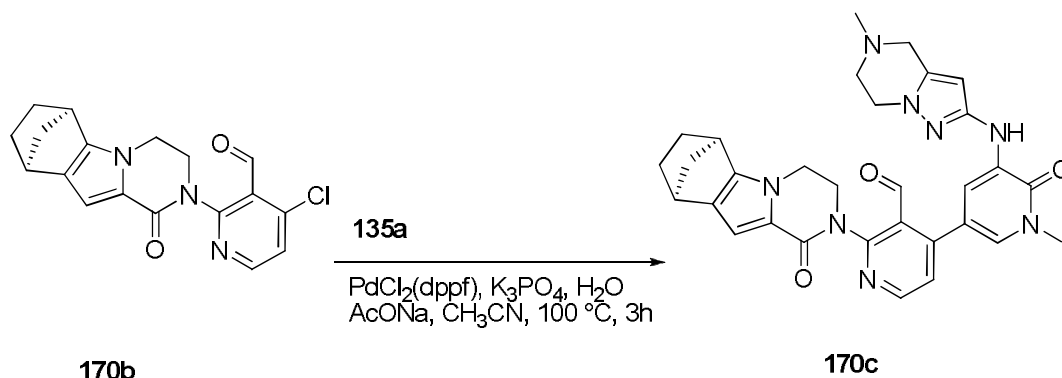
Ejemplo 169 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona 169

Una mezcla de 169b (45 mg, 0,070 mmol), NaBH<sub>4</sub> (8 mg, 0,21) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 169 (14 mg, 30 %). LCMS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 654. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,47-4,41 (m, 4H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 4H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,89-2,88 (m, 1H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 4H).

Ejemplo 170b 4-Cloro-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído 170b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), (1*S*,11*R*)-3,6- diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona 170a (400 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a (1,30 g, 6,0 mmol) y acetato potásico (390 mg, 4,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (110 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,20 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 170b (405 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 342,2.

Ejemplo 170c 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído 170c

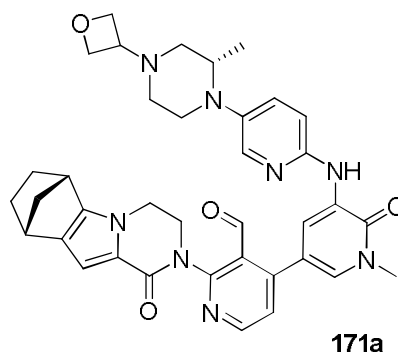


Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 170b (150 mg, 0,44 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a (169 mg, 0,44 mmol), acetato sódico (72 mg, 0,88 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (234 mg, 0,88 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 170c (146 mg, 52 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 565,3.

**Ejemplo 170** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 170

Una solución de 170c (122 mg, 0,22 mmol) en metanol (20 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (24 mg, 0,64 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 567,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,09-0,88 (m, 2H).

**Ejemplo 171a** 4-[1-Metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído 171a

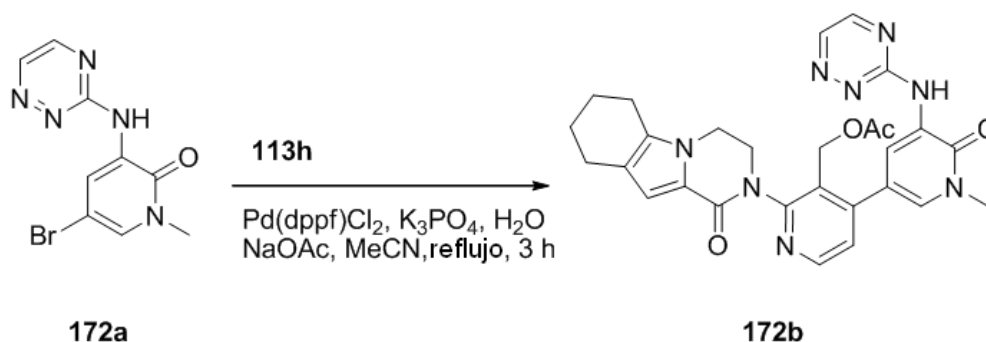


Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (30 ml), 4-cloro-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído 167g (170 mg, 0,50 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 130f (336 mg, 0,70 mmol), agua (3 ml), y acetato potásico (147 mg, 1,5 mmol). Después de burbujear argón a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (408 mg, 0,05 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 100 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar 171a (95 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 661,3.

**Ejemplo 171** (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 171

A una solución de 171a (90 mg, 0,136 mmol) en metanol (10 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (26 mg, 0,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. Se inactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 171 (35 mg, 31,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,5, 9,0 Hz 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 4H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,88-1,754 (m, 3H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,98-0,96 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 172a** 3-(1,2,4-Triazin-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 172a



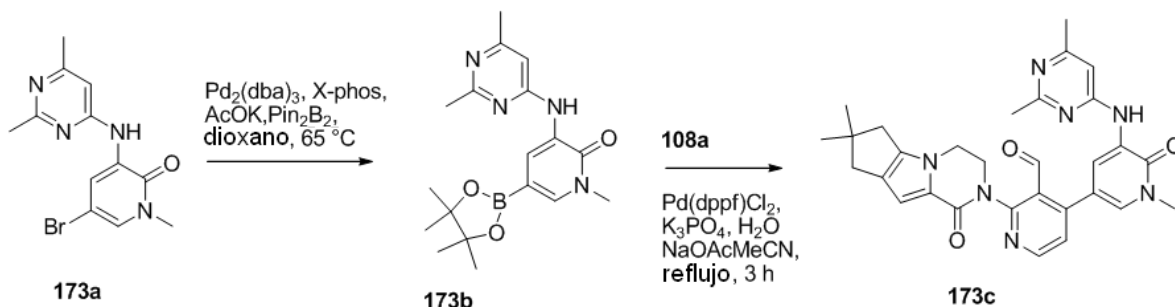
Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 1,2,4-triazin-3-amina (1,5 g, 15,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,2 g, 15,6 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458 mg, 1,56 mmol), Xantphos (1,8 g, 3,12 mmol) y carbonato de cesio (10 g, 31,2 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar 172a en forma de un sólido de color amarillo (1,76 g, 40 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 282.

**Ejemplo 172b** Acetato de (4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 172b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 172a (200 mg, 0,71 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (272 mg, 0,71 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (58 mg, 0,071 mmol), acetato sódico (193 mg, 1,42 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (321 mg, 1,42 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar 172b en forma de un sólido de color amarillo (380 mg, 99 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 541,2.

**Ejemplo 172** 2-(4-(5-(1,2,4-Triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 172

Una mezcla de 172b (350 mg, 0,65 mmol) e hidróxido de litio (273 mg, 6,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 36 °C durante 0,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 172 (90 mg, 28 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 499,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,10 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,65-4,51 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 2H).

**Ejemplo 173a** 5-Bromo-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 173a

5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (150 ml), 2,6-dimetilpirimidin-4-amino (2,5 g, 20,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,4 g, 20,3 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,86 mg, 2,03 mmol), Xantphos (2,3 g, 4,06 mmol) y carbonato de cesio (13,2 g, 40,6 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se  
10 recristalizó en acetato de etilo para proporcionar 173a en forma de un sólido de color amarillo (4,4 g, 40 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 309,0.

**Ejemplo 173b** 3-(2,6-Dimetilpirimidin-4-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 173b

15 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 173a (1,5 g, 4,9 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (6,2 g, 24,5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (449 mg, 0,49 mmol), X-phos (467 mg, 0,98 mmol), acetato potásico (1,4 g, 14,7 mmol), y dioxano (60 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar 173b en forma de un sólido de color gris  
20 claro (1,2 g, 72 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 357,2.

**Ejemplo 173c** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridina-3-carbaldehído 173c

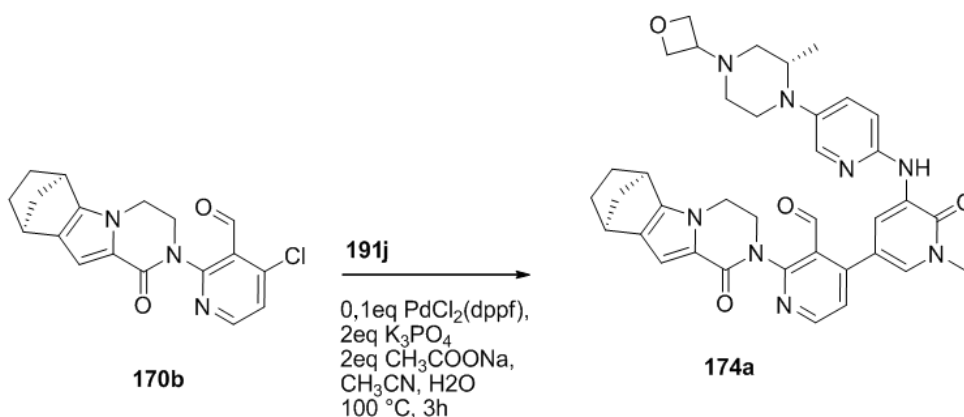
25 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 173b (250 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (240 mg, 0,70 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (57 mg, 0,071 mmol), acetato sódico (19 mg, 1,4 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (316 mg, 1,4 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar 173c en forma  
30 de un sólido de color pardo (300 mg, 80 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 538,3.

**Ejemplo 173** 2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 173

35 A 0 °C, a una solución de 173c (290 mg, 0,54 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (62 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se inactivó con agua (1 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 173 en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 17 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 540,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,16 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, solapado, 5H), 2,51 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).

**Ejemplo 174a** 4-[1-Metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il} amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1R,11S)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído 174a



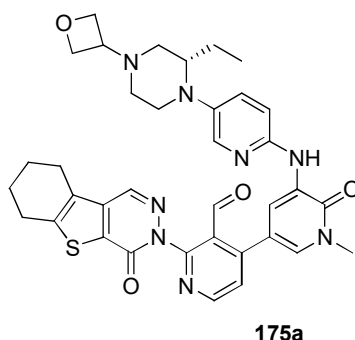


Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-[(1R,11S)-7-oxo-3,6-diazatetraclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-yl]piridina-3-carbaldehído 170b (200 mg, 0,59 mmol), 1-metil-3-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona 191j (400 mg, 0,88 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (50 mg, 0,06 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (300 mg, 1,20 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 174a en forma de un sólido de color rojo (170 mg, 44 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 661,3.

**Ejemplo 174** (1R,11S)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona 174

Una mezcla de 174a (150 mg, 0,23 mmol), NaBH<sub>4</sub> (34 mg, 0,90), y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 174 (42 mg, 28 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85-7,84 (m, 2H), 7,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 3,5, 11,0 Hz, 1H), 6,82-6,80 (m, 2H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 5H), 4,08-4,05 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 3H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 2H), 0,98 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 175a** 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 175a

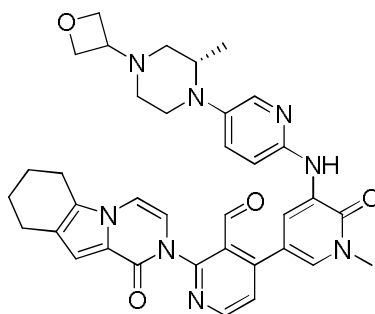


Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 124a (150 mg, 0,43 mmol), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ona 161f (215 mg, 0,43 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (33 mg, 0,040 mmol), trihidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (202 mg, 0,86 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 175a en forma de un sólido de color amarillo (108 mg, 37 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679.

**Ejemplo 175** 3-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona 175

5 Una mezcla de 175a (200 mg, 0,16 mmol), NaBH<sub>4</sub> (18 mg, 0,48), y metanol (8 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 175 (55 mg, 50 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 4H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 2H), 0,79 (t, J = 9,5 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 176a** (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 176a



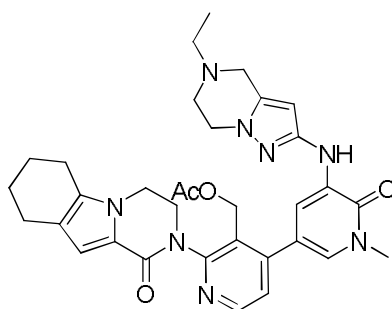
176a

20 Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 121a (180 mg, 0,55 mmol), (S)-1-metil- 3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j (397 mg, 0,82 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (45 mg, 0,06 mmol), trihidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (286 mg, 1,10 mmol), acetato sódico (90 mg, 1,10 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 176a en forma de un sólido de color rojo (228 mg, 64 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 647,3.

30 **Ejemplo 176** (S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 176

Una mezcla de 176a (200 mg, 0,31 mmol), NaBH<sub>4</sub> (47 mg, 1,20), y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 176 (42 mg, 28 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 3H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

40 **Ejemplo 177a** Acetato de (4-(5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 177a

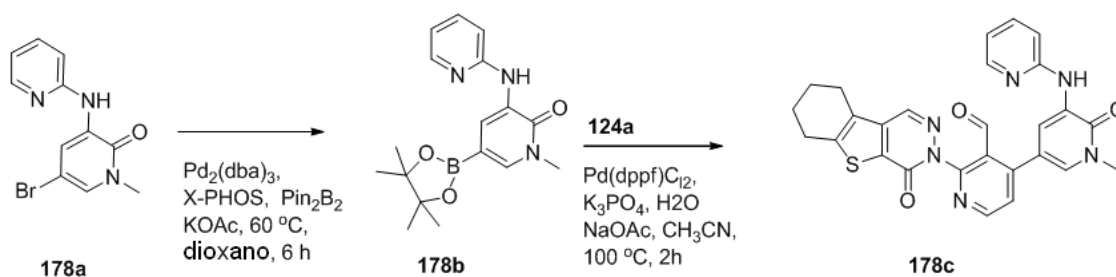
**177a**

5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 208c (300 mg, 0,85 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (1,21 g, 3,16 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (35 mg, 0,043 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (361 mg, 1,70 mmol), acetato sódico (140 mg, 1,70 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 177a (365 mg, 60 %) en forma de un aceite de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611.

15 **Ejemplo 177** 2-(4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 177

A una solución de 177a (300 mg, 0,49 mmol) en propan-2-ol (4 ml), tetrahidrofurano (4 ml), y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (35 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 177 (79 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,61-4,60 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 4H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,63-2,55 (m, 6H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

25 **Ejemplo 178a** 5-Bromo-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 178a



30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (8,0 g, 31,8 mmol), piridin-2-amina (1,0 g, 10,6 mmol) y carbonato de cesio (7,0 g, 21,2 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (616 mg, 1,0 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (973 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 12 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 178a (1,5 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 280.

40 **Ejemplo 178b** 1-Metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 178b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 178a (1,06 g, 3,8 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (4,8 g, 19,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (348 mg, 0,38 mmol), X-Phos (350 mg, 0,76 mmol), acetato potásico (1,12 g, 11,40 mmol), y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de

vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 178b en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 96 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  328,2.

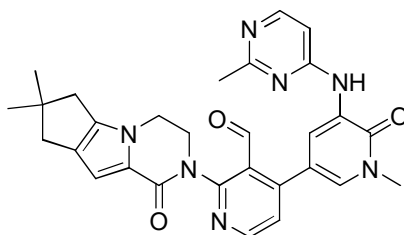
**Ejemplo 178c** 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(piridin-2-il)amino]piridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 178c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 178b (131 mg, 0,40 mmol), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124a (138 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,040 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 178c en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 88 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  511,2.

**Ejemplo 178** 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona 178

A una solución de 178c (179 mg, 0,35 mmol) en metanol (6 ml) se añadió borohidruro sódico (39 mg, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua (1,0 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 178 (100 mg, 56 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  513,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 4,47-4,45 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 4H).

**Ejemplo 179a** 4-(1-Metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)nicotinaldehído 179a



179a

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 213b (510 mg, 1,5 mmol), 4-cloro-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridina-3-carbaldehído 108a (343 mg, 1,0 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmol), acetato sódico (272 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (40 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 179a (300 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  524.

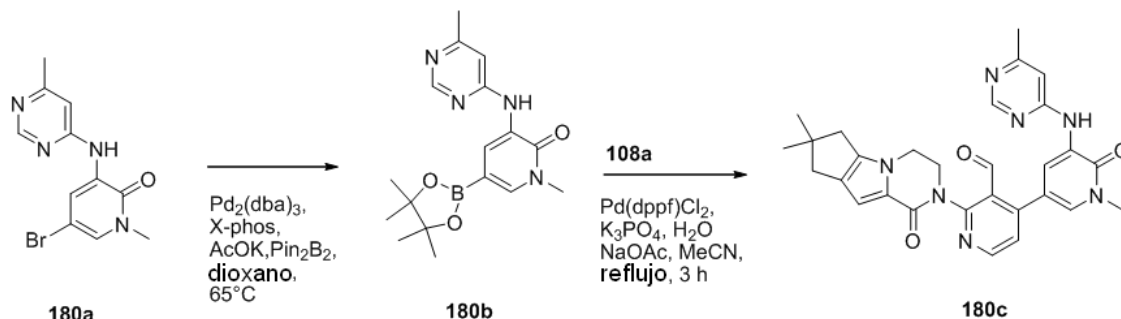
**Ejemplo 179** 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 179

A una solución de 179a (262 mg, 0,50 mmol) en metanol/diclorometano (10/10 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (57 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y diclorometano (20 ml). La fase de agua se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 179 (180 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  526. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz,

1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 180a** 5-Bromo-1-metil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 180a

5



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6-metilpirimidin-4-amina (800 mg, 2,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (694 mg, 2,6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (238 mg, 0,26 mmol), Xantphos (300 mg, 0,52 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,7 g, 5,2 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 180a en forma de un sólido de color amarillo (800 mg, 36 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,1.

10

15

**Ejemplo 180b** 1-Metil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 180b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 180a (1,0 g, 3,4 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (4,3 g, 17 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (312 mg, 0,34 mmol), X-phos (324 mg, 0,68 mmol), acetato potásico (666 mg, 6,8 mmol), y dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (80 ml) para proporcionar 180b en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 50 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  343,2.

20

25

**Ejemplo 180c** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridina-3-carbaldehído 180c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 180b (239 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (239 mg, 0,70 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (57 mg, 0,070 mmol), acetato sódico (115 mg, 1,4 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (320 mg, 1,4 mmol), agua (5 ml), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 180c en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, 47 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  524,2.

30

35

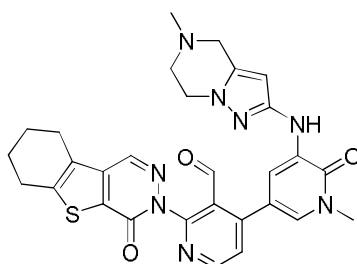
**Ejemplo 180** 2-[3'-Hidroxi-1-metil-5-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 180

A 0 °C, a una solución de 180c con agua (1 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 180 (47 mg, 32 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  526,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,13 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,57 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

45

50

**Ejemplo 181a** 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 181a

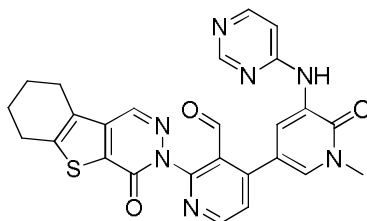
**181a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124a (210 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a (346 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,030 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (270 mg, 1,2 mmol), trihidrato de acetato sódico (180 mg, 1,2 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (40 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 181a (300 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569,3.

**Ejemplo 181** 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona 181

Una mezcla de 181a (300 mg, 0,50 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (60 mg, 1,5 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 181 (100 mg, 35 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 571,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,32 (s a, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 4H).

**Ejemplo 182a** 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(pirimidin-4-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 182a

**182a**

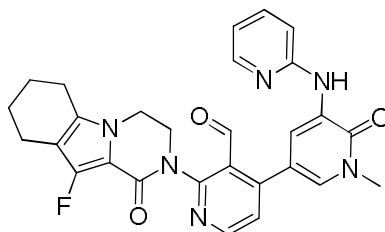
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124a (345 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 143a (328 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,10 mmol), acetato sódico (162 mg, 2,0 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmol) y acetonitrilo/agua (20/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 182a en forma de un sólido de color amarillo (156 mg, 30 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,1.

**Ejemplo 182** 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona 182

A temperatura ambiente, a una solución de 182a (140 mg, 0,27 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (31 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se inactivó con agua (1 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 182 en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 43 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  514,2. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,89 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,44-4,42 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,99-2,98 (m, 2H), 2,88-2,87 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 4H).

**Ejemplo 183a** 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 183a



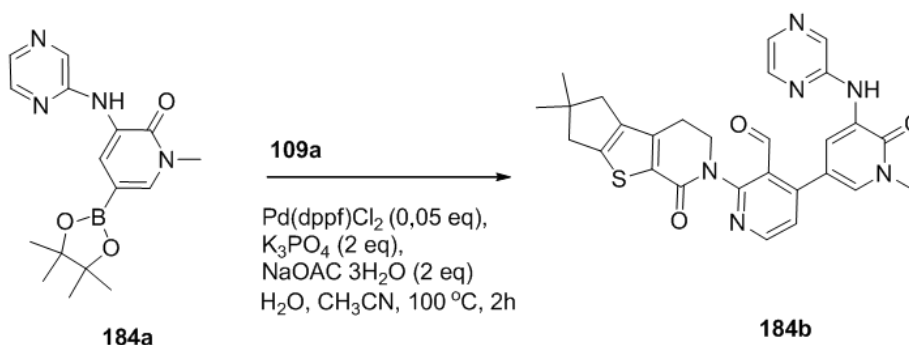
183a

Un matraz de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (297 mg, 0,57 mmol), 1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 178b (186 mg, 0,57 mmol), acetato sódico (90 mg, 1,1 mmol),  $K_3PO_4$  (234 mg, 1,1 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (50 mg, 0,057 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 183a (178 mg, 61 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  513,3.

**Ejemplo 183** 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 183

Una mezcla de 183a (160 mg, 0,31 mmol) y  $NaBH_4$  (59 mg, 1,55 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se inactivó a continuación con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 183 (42 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS-ESI:  $[M+H]^+$  515,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,74 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,53 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 4,95 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

**Ejemplo 184a** 1-Metil-3-(pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 184a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 162a (600 mg, 2,1 mmol),  $Pin_2B_2$  (2540 mg, 10 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (100 mg, 0,11 mmol), X-phos (100 mg, 0,25 mmol), acetato potásico (600 mg, 6,1 mmol), y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar 184a en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 90 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  329,4.

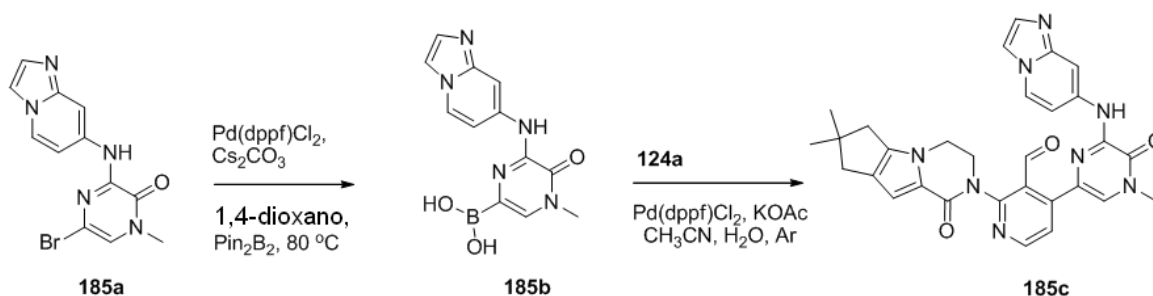
**Ejemplo 184b** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridina-3-carbaldehído 184b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 109a (100 mg, 0,30 mmol), 184a (170 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,015 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (130 mg, 0,60 mmol), trihidrato de acetato sódico (85 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (6 gotas). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 184b (80 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 527,2.

**Ejemplo 184** 6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona 184

Una mezcla de 184b (80 mg, 0,15 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (18 mg, 0,45 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 184 (24 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 529,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,32 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,61-2,51 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

**Ejemplo 185a** 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona 185a



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con imidazo[1,2-a]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,26 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,86 g, 7,0 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458 mg, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró que quedaba una pequeña cantidad de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano (60 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (60/1 a 30/1) para proporcionar 185a (700 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 320.

**Ejemplo 185b** Ácido 6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-ilborónico 185b

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 185a (638 mg, 1,99 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 2,54 mg, 10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (163 mg, 0,18 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 3,98 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con éter de petróleo (150 ml) y acetato de etilo (15 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (60/1 a 15/1) para proporcionar 185b (400 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 286.

**Ejemplo 185c** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(6-{imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino}-4-metil-5-oxopirazin-2-il)piridina-3-carbaldehído 185c

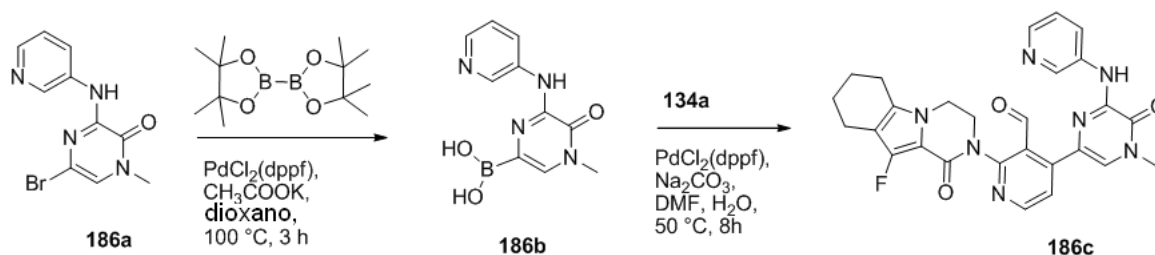


Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 185b (400 mg, 1,40 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (192 mg, 0,56 mmol), acetato potásico (220 mg, 2,24 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (49 mg, 0,054 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1 a 10:1) para proporcionar 185c (90 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 549.

**Ejemplo 185** 2-{3-Hidroxiometil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 185

A una solución de 185c (80 mg, 0,146 mmol) en metanol (5 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (34 mg, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 185 (49 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,67 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,519-4,481 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 3H), 3,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

**Ejemplo 186a** 5-Bromo-1-metil-3-(piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 186a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con piridin-3-amina (940 mg, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (5,4 g, 20 mmol), *i*-propanol (50 ml), y di-*i*-propiletilamina (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 186a (1,4 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 281,6.

**Ejemplo 186b** Ácido 4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-ilborónico 186b

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 186a (800 mg, 2,86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,18 g, 8,57 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (204 mg, 0,28 mmol), acetato potásico (560 mg, 5,71 mmol), y dioxano (60 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se agitó a 100 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo sólido se lavó con éter de petróleo (2 x 30 ml) para proporcionar 186b (406 mg, 58 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 247,3.

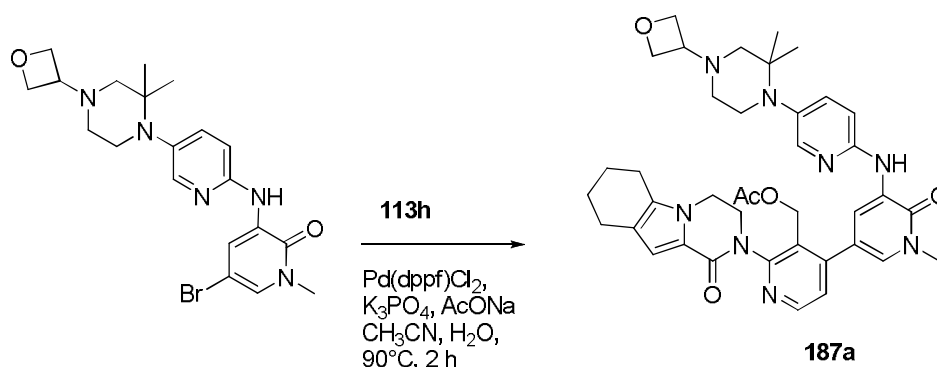
**Ejemplo 186c** 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)nicotinaldehído 186c

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 186b (127 mg, 0,52 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (180 mg, 0,52 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 1,04 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (38 mg, 0,052 mmol), DMF (12 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 50 °C durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 186c (132 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,3.

**Ejemplo 186** 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 186

5 A una solución de 186c (118 mg, 0,23 mmol) en metanol (15 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (27 mg, 0,70 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 186 (33 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 516,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

**Ejemplo 187a** Acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 187a

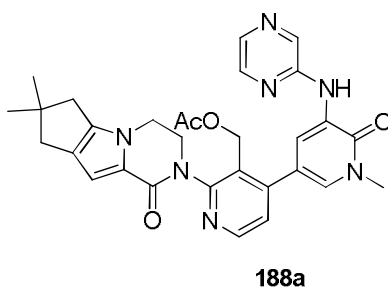


15 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 190e (200 mg, 1,0 eq., 0,45 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 113i (345 mg, 2 eq., 0,90 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (191 mg, 2 eq., 0,90 mmol), acetato sódico (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/etanol para proporcionar 187a (100 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 707,4.

**Ejemplo 187** 2-(4-(5-(5-(2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 187

30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 187a (100 mg, 1 eq., 0,14 mmol), hidróxido de litio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmol), *i*-propanol (3 ml), THF (3 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 187 en forma de un sólido de color blanco (43 mg, 46 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,03-2,54 (m, 4H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

40 **Ejemplo 188a** Acetato de (2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]*d*odeca-2(6),7-dien-10-il)-4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 188a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 162a (210 mg, 0,70 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (560 mg, 1,4 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (70 mg, 0,035 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1,4 mmol), trihidrato de acetato sódico (210 mg, 1,4 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (6 gotas). El sistema se evacuó y se rellenoó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 188a (150 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 554,2.

Ejemplo 188 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 188

Una mezcla de 188a (150 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (103 mg, 2,7 mmol) en *i*-propanol/THF (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 188 (40 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, solapado, 2H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,68-4,51 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 189a 4-(Pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 189a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con DMSO (250 ml), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,8 g, 85,0 mmol), 2-cloropirazina (9,7 g, 85,0 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,3 g, 170 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 días. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 189a (13,3 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 265,3.

Ejemplo 189b 4-(5-Bromopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 189b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (150 ml), 189a (3,0 g, 8,8 mmol), y N-bromosuccinimida (1,56 g, 8,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 189b en forma de un sólido de color amarillo (2,85 g, 73,4 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 343,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,48-3,46 (m, 4H), 3,42-3,40 (m, 4H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 189c 4-(5-(Difenilmetilnamino)pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 189c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 189b (3,3 g, 9,6 mmol), difenilmetanimina (1,74 g, 9,6 mmol), diacetato de paladio (440 mg, 0,48 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (598 mg, 0,96 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,2 g, 19,2 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 115 °C durante 64 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 189c en forma de un sólido de color amarillo (3,2 g, 75 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 444,2.

Ejemplo 189d 4-(5-Aminopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 189d

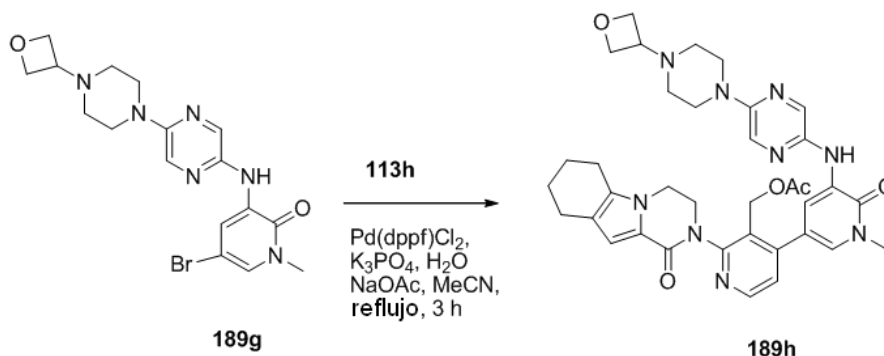
A una solución de 189c (2,5 g, 5,6 mmol) en metanol (25 ml) se añadió acetato sódico (0,56 g, 6,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,7 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 15:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 189d (1,3 g, 71 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 280,3.

Ejemplo 189e 4-(5-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 189e

Una mezcla de 189d (1,1 g, 3,94 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 3,94 mmol), diacetato de paladio (45 mg, 0,20 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (245 mg, 0,39 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 g, 7,9 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 189e (900 mg, 54 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 465,1.

**Ejemplo 189f** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 189f

Una mezcla de 189e (1,0 g, 2,2 mmol) y HCl/dioxano 4,0 M (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 189f en bruto en forma de un sólido de color amarillo (760 mg, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS:  $[M+H]^+$  395,1.

**Ejemplo 189g** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 189g

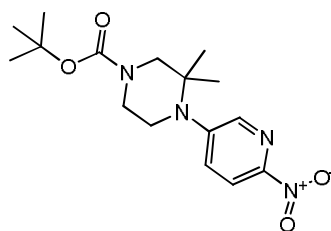
Una mezcla de 189f (740 mg, 2,0 mmol), oxetan-3-ona (288 mg, 4,0 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (315 mg, 5,0 mmol) y cloruro de cinc (680 mg, 5,0 mmol) en metanol (60 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. A continuación se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. El extracto combinado se concentró a presión reducida para proporcionar 189g en bruto en forma de un sólido de color amarillo (660 mg, 78 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS:  $[M+H]^+$  423,1.

**Ejemplo 189h** Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 189h

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 189g (180 mg, 0,43 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (165 mg, 0,43 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (35 mg, 0,043 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (194 mg, 0,86 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 189h en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 34 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  680,3.

**Ejemplo 189** 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 189

A temperatura ambiente, a una solución de 189h (90 mg, 0,13 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (126 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó con HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 189 (60 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  638,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,72-4,50 (m, 6H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 5H), 2,61-2,43 (m, 8H), 1,92-1,78 (m, 4H).

**Ejemplo 190a** 3,3-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 190a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-2-nitropiridina (5,6 g, 28,0 mmol), 3,3-dimetil-4-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

(3,0 g, 14,0 mmol), carbonato de cesio (9,1 g, 28 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, se añadieron Binap (870 mg, 1,4 mmol) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (1,2 g, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se agitó a 120 °C durante 24 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 190a (1,27 g, 27 %). LCMS:  $[M+H]^+$  337,2.

Ejemplo 190b 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 190b

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 3,3-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 190a (1100 mg, 3,2 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 110 mg), y metanol (20 ml). A continuación se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de agente de filtrado de tierra de diatomeas (CELITE®, Imerys Minerals California, Inc.) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 190b (950 mg, 94 %). LCMS:  $[M+H]^+$  307,3.

Ejemplo 190c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 190c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-(6-aminopiridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 190b (950 mg, 3,1 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1240 mg, 4,6 mmol), 1,4-dioxano (30 ml), y carbonato de cesio (2015 mg, 6,2 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 5 min, se añadieron Xantphos (179 mg, 0,31 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (283 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 10 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 190c (1,21 g, 79 %). LCMS:  $[M+H]^+$  492,1.

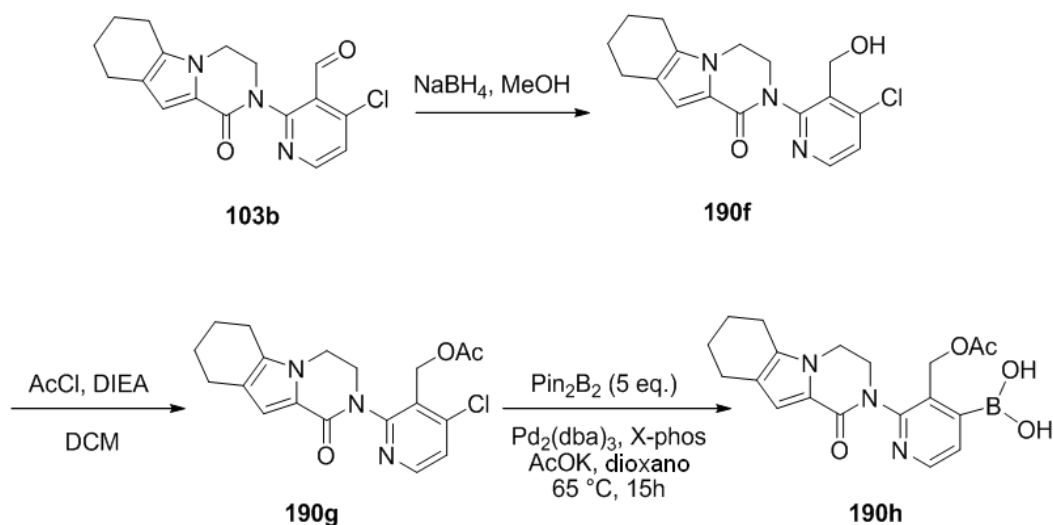
Ejemplo 190d 5-Bromo-3-(5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 190d

A una solución de 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 190c (1,19 g, 1,9 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió HCl 3 M en éter dietílico (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 190d (900 mg, 95 %). LCMS:  $[M+H]^+$  392,1.

Ejemplo 190e 5-Bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 190e

Una mezcla de 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 190d (900 mg, 2,3 mmol), oxetan-3-ona (497 mg, 6,9 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (435 mg, 6,9 mmol) y cloruro de cinc (311 mg, 2,3 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. A continuación se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con cloroformo (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 190e (800 mg, 78 %). LCMS:  $[M+H]^+$  448,1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,96 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,69-4,61 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,50-3,14 (m, 3H), 2,43-2,17 (m, 4H), 1,06 (s, 6H).

Ejemplo 190f 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 190f



A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-nicotinaldehído 103b (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (30 ml) se añadió borohidruro sódico (380 mg, 9,0 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua (10 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar 190f en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 90 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 332.

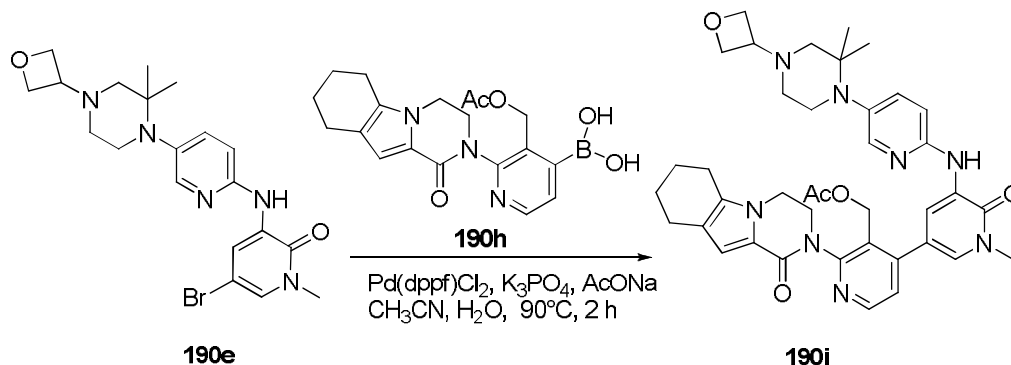
**Ejemplo 190g** Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo 190g

A una mezcla de 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 190f (900 mg, 2,7 mol) y trietilamina (900 mg, 9,0 mol) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (600 mg, 6,0 mol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar 190g en forma de un sólido de color blanco (950 mg, 94 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 374.

**Ejemplo 190h** Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 190h

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 190g (950 mg, 2,5 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)) (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,50 mmol), acetato potásico (735 mg, 3 eq., 7,5 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 190h en forma de un sólido de color amarillo (950 mg, 87 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 383.

**Ejemplo 190i** Acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 190i



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

190e (200 mg, 1,0 eq., 0,45 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 190h (345 mg, 2 eq., 0,90 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (191 mg, 2 eq., 0,90 mmol), acetato sódico (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/etanol para proporcionar 190i (100 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 707,4.

Ejemplo 190 2-[4-[5-[[5-[2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 190

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 190i (100 mg, 1 eq., 0,14 mmol), hidróxido de litio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmol), *n*-propanol (3 ml), THF (3 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 190 en forma de un sólido de color blanco (43 mg, 46 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,03-2,54 (m, 4H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

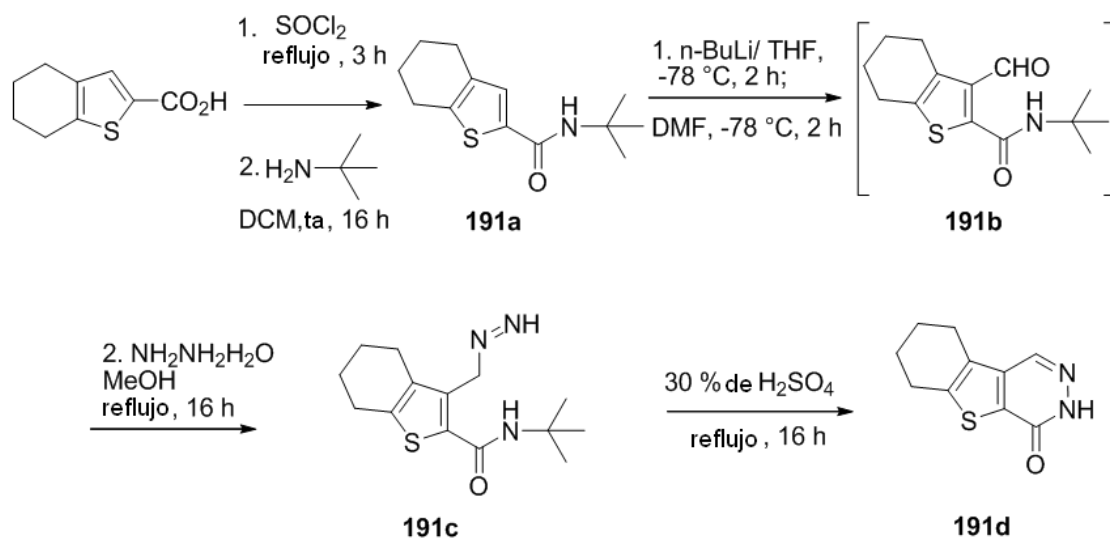
Ejemplo 191a *N-terc*-Butil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida 191a

Una mezcla de ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (500 g, 2,75 mol, 1,0 eq.) y cloruro de tionilo (655 g, 5,5 mol, 2,0 eq.) se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (1,0 l) y se añadió una solución de *terc*-butilamina (402 g, 5,5 mol, 2,0 eq.) en diclorometano (500 ml) con agitación mientras la temperatura de la mezcla se mantenía por debajo de 10 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se introdujo lentamente solución 2 M de KOH para ajustar el pH a 11 con agitación. La suspensión se filtró y el sólido se recogió, se lavó tres veces con agua, y se secó al vacío para proporcionar 191a en forma de un sólido de color blanco (580 g, 80 %, en dos etapas). MS: [M+H]<sup>+</sup> 238. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 191c *N-terc*-Butil-3-(diazetilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida 191c

Una solución de 191a (100 g, 0,42 mol, 1,0 eq.) en THF (500 ml) se añadió lentamente a *n*-butillitio (672 ml, 2,5 M en THF, 1,68 mol, 4,0 eq.) a -78 °C con protección de argón. La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (306 g, 4,2 mol, 10,0 eq.) a la mezcla mientras la temperatura se mantenía a -78 °C. Después de otras 2,0 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol (500 ml) a -78 °C. Se agitó durante 0,50 h a temperatura ambiente para proporcionar 191b *in situ*. A continuación se añadió hidrato de hidrazina acuoso al 80 % (131 g, 2,1 mol) y la mezcla se calentó a reflujo a 65 °C durante una noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo se filtró y el sólido de color amarillo resultante se lavó con agua. El sólido se secó al vacío para proporcionar 191c, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: [M+H]<sup>+</sup> 280.

Ejemplo 191d 8-Tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-(9),2(7),3-trien-6-ona 191d



Una mezcla de N-*tert*-butil-3-(diazenilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2- carboxamida 191c (40 g, 144 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (al 30 % acuoso, 3 l) se calentó a reflujo a 105 °C durante 24 h. A continuación se filtró y el filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 1 l). El extracto combinado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 191d en forma de un sólido de color blanco (9,0 g, 31 %). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  207. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 4H).

10 Ejemplo 191e (3S)-3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 191e

Seguendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto 101 g y partiendo de (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 50 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) se obtuvo 191e en forma de un sólido de color amarillo (8,05 g, 50 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.

15

Ejemplo 191f (3S)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 191f

Seguendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto 101h y partiendo de (3S)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 191e (5,8 g, 18 mmol) se obtuvo 191f en forma de un sólido de color pardo (4,9 g, 93 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  293.

20

Ejemplo 191g (3S)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 191g

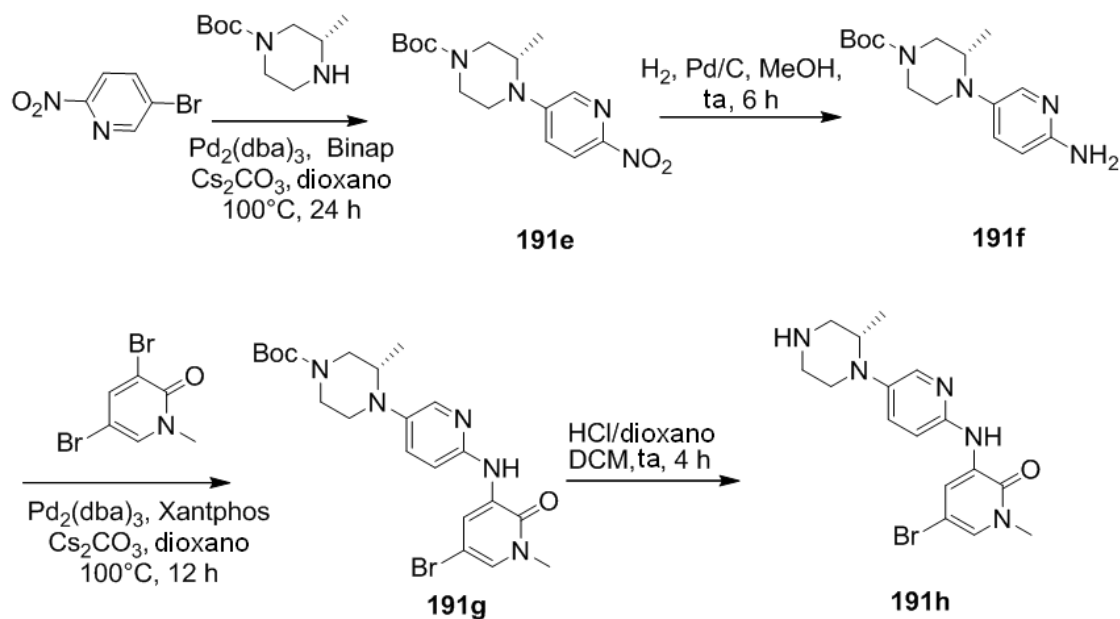
Seguendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto 101i y partiendo de (3S)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 191f (4,0 g, 13,7 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g, 20,6 mmol) se obtuvo 191g en forma de un sólido de color amarillo (5,4 g, 83 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  478.

25

Ejemplo 191h (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 191h

30



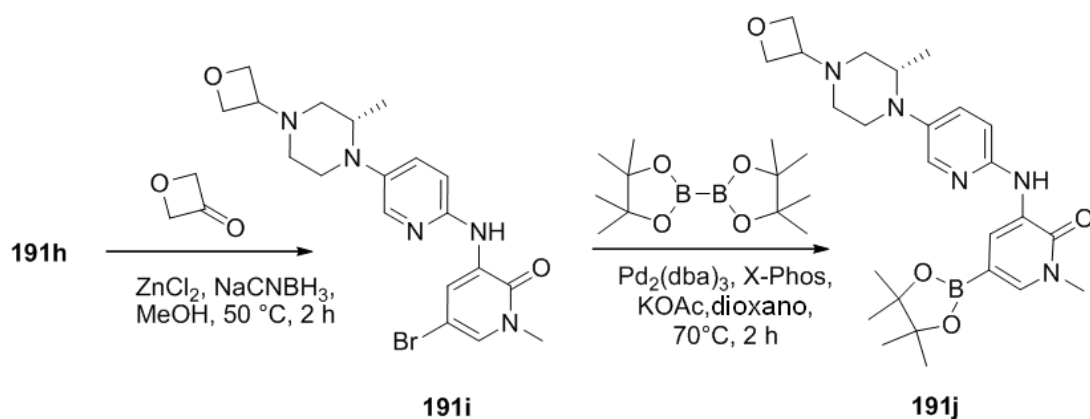


5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto 101j y partiendo de (3S)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 191g (3,1 g, 6,5 mmol) se obtuvo 191h en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 94 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  378.

Ejemplo 191i (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 191i

10 Una mezcla de (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 191h (40,0 g, 106 mmol), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (10,0 g, 159 mmol) y cloruro de cinc (21,3 g, 159 mmol) en metanol (700 ml) se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 5 horas. La mezcla se añadió a agua (100 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (200 ml  $\times$  3). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 191i (35 g, 73 %). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  434.

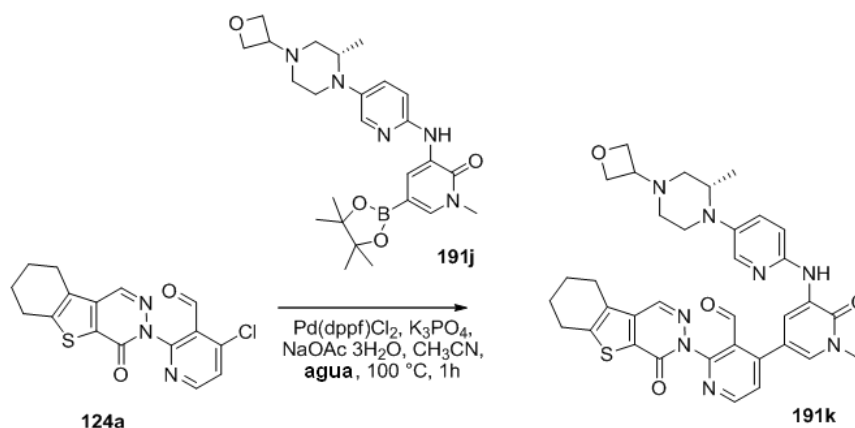
15 Ejemplo 191j (3S)-1-Metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j



20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 191i (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmol), X-Phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmol), acetato potásico (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (80 ml) para proporcionar 191j en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 90 %). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  482.

25

**Ejemplo 191k** 4-[1-Metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diaza-triciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]tri-deca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 191k



5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j (168 mg, 0,35 mmol), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124a (121 mg, 0,35 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (148 mg, 0,70 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropaldio (II) (13 mg, 0,0175 mmol), trihidrato de acetato sódico (95 mg, 0,70 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 191k (118 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665.

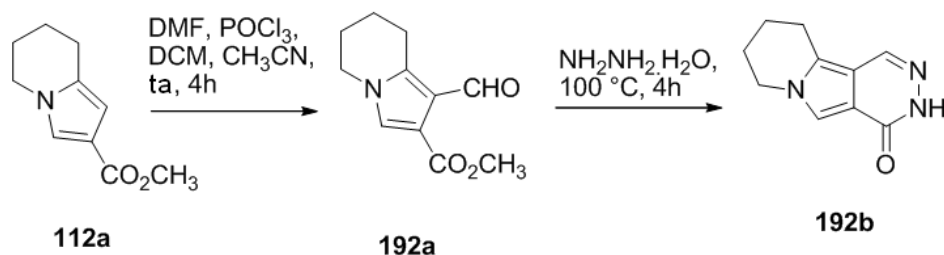
20 **Ejemplo 191** 5-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona 191

25 A una solución de 4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 191k (118 mg, 0,18 mmol) en metanol/diclorometano (10/10 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (21 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 191 (71 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48-8,46 (m, 2H), 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,86-4,85 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,99 (m, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 3H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,21-2,20 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 4H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

35 **Ejemplo 192a** 1-Formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 192a

40 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con dicloroetano anhidro (10 ml) y DMF anhidra (0,7 ml, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió oxicloruro de fósforo (0,7 ml, 7,3 mmol) durante un periodo de 2 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 °C y 10 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 112a (1,0 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 3 horas. Después de este tiempo, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo aceitoso se recogió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 192a en forma de un sólido de color blanco (406 mg, 33 %). MS: (M+H)<sup>+</sup> 208,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H).

50

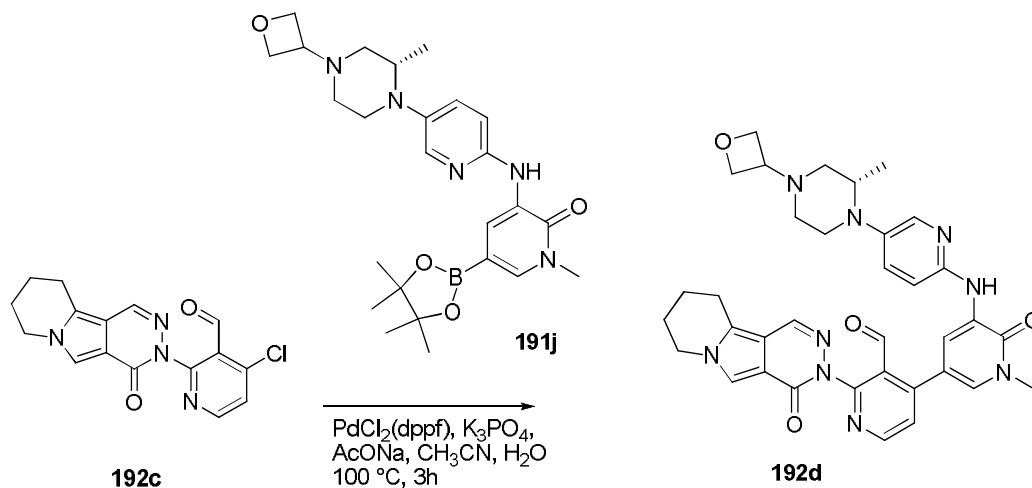
**Ejemplo 192b** 7,8,9,10-Tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizina-4(3H)-ona 192b

- 5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con hidróxido de hidrazinio (20 ml), y 1-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 192a (2,5 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar 192b en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g, 83 %). MS: (M+H)<sup>+</sup> 190,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

**Ejemplo 192c** 4-Cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizina-3(4H)-il)nicotinaldehído 192c

- 15 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), carbonato potásico (1,5 g, 10,6 mmol), 7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizina-4(3H)-ona 192b (1,0 g, 5,3 mmol) y 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (3,5 g, 15,9 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron bromuro de cobre (I) (75,0 mg, 0,53 mmol) y sarcosina (47,0 mg, 0,53 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 12 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre cloruro de metileno (60 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 70 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 192c en forma de un sólido de color pardo (521 mg, 30 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 329,2.

- 25 **Ejemplo 192d** (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizina-3(4H)-il)nicotinaldehído 192d

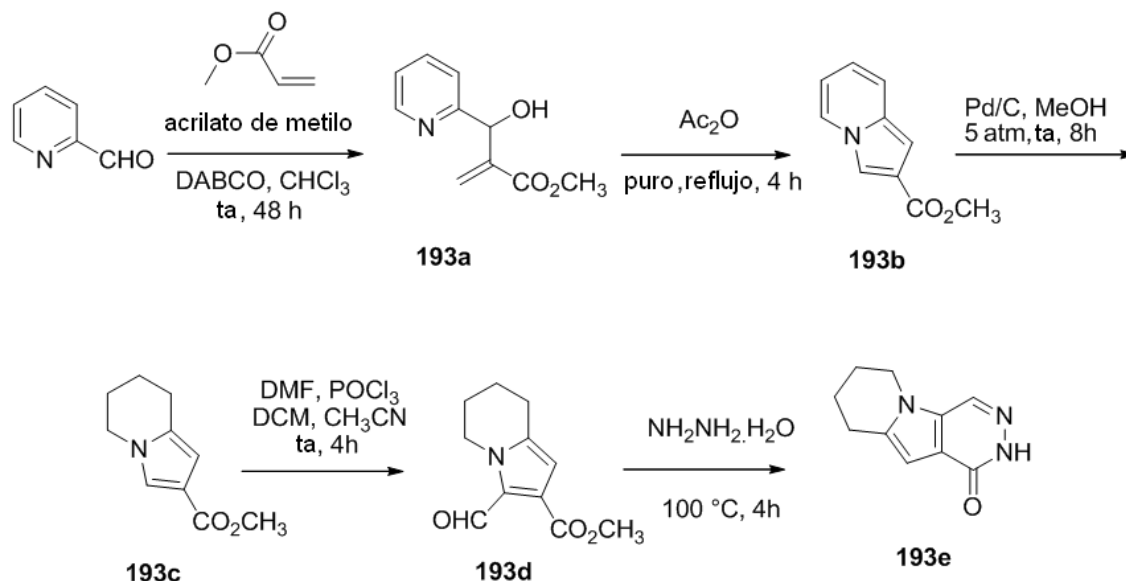


- 30 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizina-3(4H)-il)nicotinaldehído 192c (196 mg, 0,60 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j (290 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,2 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1,2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml) y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas con protección de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 192d (173 mg, 44 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 648,4.

- 40 **Ejemplo 192** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizina-4-ona 192

A una solución de 192d (160 mg, 0,25 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (28 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 192 (97 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 650,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

#### Ejemplo 193a 2-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)acrilato de metilo 193a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml se cargó con cloroformo (100 ml), picolinaldehído (10,7 g, 0,10 mol), acrilato de metilo (8,60 g, 0,10 mol) y 1,4-diaza-biciclo[2,2,2]octano (0,560 g, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de este tiempo la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 193a en forma de un aceite amarillo oscuro (11,6 g, 60 %). MS-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 194,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,74 (s, 3H).

#### Ejemplo 193b Indolizina-2-carboxilato de metilo 193b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con anhídrido acético (80 ml) y 193a (6,68 g, 34,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de hielo (100 g) y bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), y se agitó durante 1 h. La solución resultante se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 × 200 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para proporcionar 193b en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 35 %). MS-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 176,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86-7,84 (m, 1H), 7,79 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

#### Ejemplo 193c 5,6,7,8-Tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 193c

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 193b (2,0 g, 11,4 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 200 mg), y metanol (50 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó en 5 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 193c en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 81 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 180,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H).

**Ejemplo 193d** 3-Formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 193d

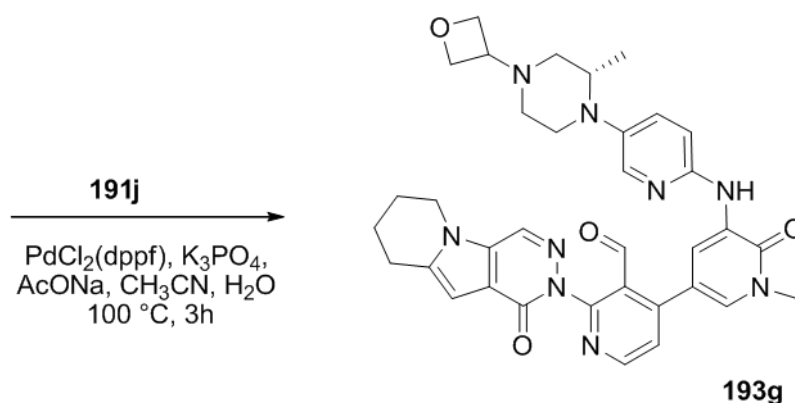
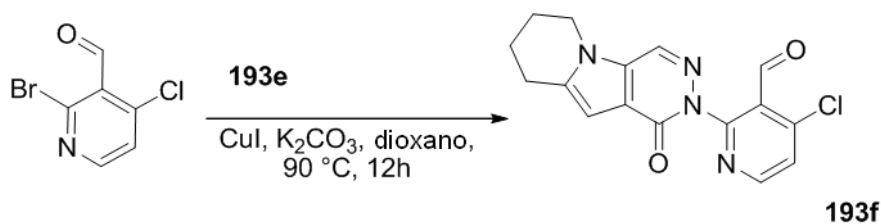
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con dicloroetano anhidro (20 ml) y DMF anhidra (0,70 ml, 9,0 mmol). A la mezcla a 0 °C se añadió oxiclورو de fósforo (0,70 ml, 7,3 mmol) durante un periodo de 2 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 °C y 10 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de 193c (1,0 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se recogió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:5 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 193d en forma de un sólido de color blanco (703 mg, 58 %). MS-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 208,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

**Ejemplo 193e** 6,7,8,9-Tetrahidropiridazino[4,5-*b*]indolizina-1(2H)-ona 193e

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 193d (600 mg, 2,9 mmol) e hidrato de hidrazina (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar 193e en forma de un sólido de color amarillo (413 mg, 75 %). MS-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 190,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

**Ejemplo 193f** 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-*b*]indolizina-2(1H)-il)nicotinaldehído 193f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), 193e (800 mg, 3,6 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (2,8 g, 12,6 mmol) y carbonato potásico (1,2 g, 8,4 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron yoduro de cobre (I) (800 mg, 4,2 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (1,0 g, 4,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre cloruro de metileno (60 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 193f en forma de un sólido de color pardo (513 mg, rendimiento 37 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 329,1.

**Ejemplo 193g** (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)-piridina-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-*b*]indolizina-2(1H)-il)nicotinaldehído 193g

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 193f (200 mg, 0,61 mmol), 191j (293 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,2 mmol),  $K_3PO_4$  (254 mg, 1,2 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 193g (206 mg, 53 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  648,3.

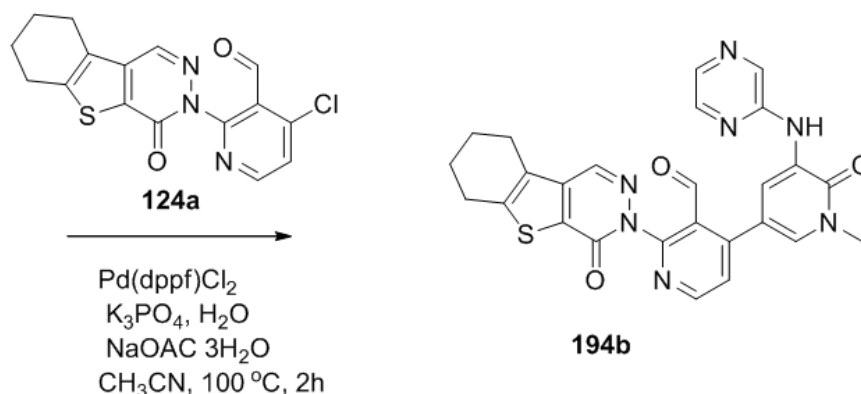
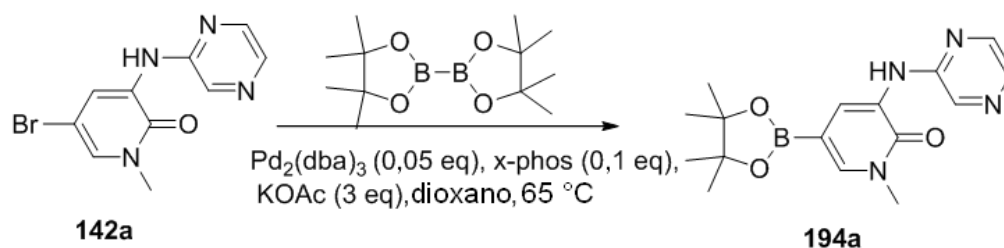
**Ejemplo 193** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizina-1-ona 193

A una solución de 193g (180 mg, 0,28 mmol) en metanol (20 ml) se añadió  $NaBH_4$  (32 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se inactivó con agua. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 193 (140 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS-ESI:  $[M+H]^+$  650,4. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,72 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,47 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,41 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,77 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,06-2,0 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 0,93 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

**Ejemplo 194a** 1-Metil-3-(pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 194a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 142a (600 mg, 2,0 mmol),  $Pin_2B_2$  (2,54 g, 10 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (100 mg, 0,10 mmol), X-phos (100 mg, 0,20 mmol), acetato potásico (600 mg, 6,0 mmol), y dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar 194a en forma de un sólido de color amarillo (producto en bruto) (1,0 g, pureza por LCMS: 70 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  329,4.

**Ejemplo 194b** 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 194b



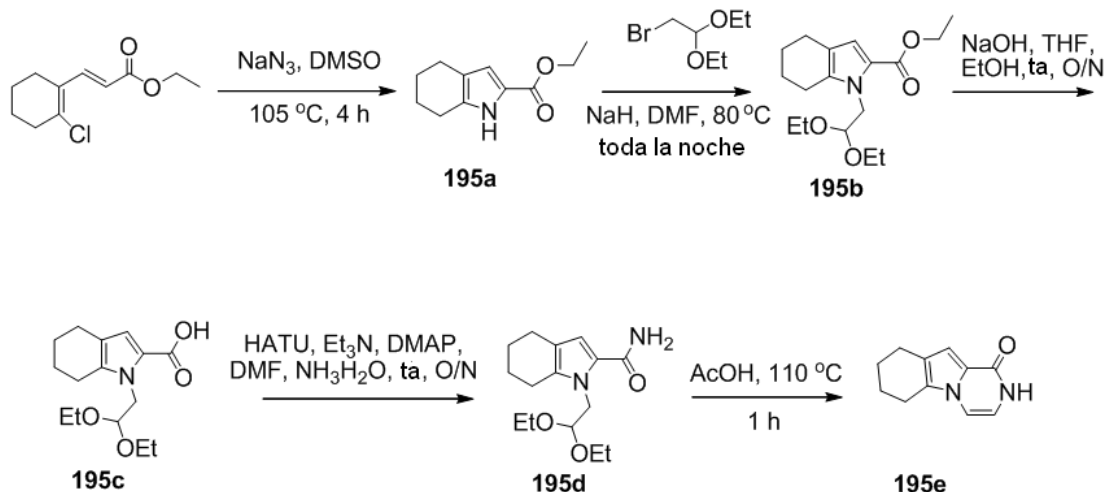
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 124a (345 mg, 1,0 mmol), 194a (659 mg, 2,0 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (50 mg, 0,050 mmol),  $K_3PO_4$  (450 mg, 2,0 mmol), trihidrato de acetato sódico (300 mg, 2,0 mmol), agua (6 gotas) y, acetonitrilo (40 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con  $N_2$ . La mezcla de

reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 194b (250 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  512,3.

5 Ejemplo 194 3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona 194

10 Una mezcla de 194b (200 mg, 0,4 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (48 mg, 1,2 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 194 (60 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  514,2. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,69 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 4H).

Ejemplo 195a 4,5,6,7-Tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo 195a



20 A una mezcla de 3-(2-clorociclohex-1-enil)acrilato de etilo (21,4 g, 100 mmol) en DMSO (100 ml) se añadió azida sódica (9,75 g, 150 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar 195a (18,0 g, 93,3 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  194.

25 Ejemplo 195b 1-(2,2-Dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo 195b

30 A una suspensión de  $\text{NaH}$  (1,44 g, 60,2 mmol) en  $N,N$ -dimetilformamida (DMF)(30 ml) se añadió lentamente 195a (5,80 g, 30,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, seguido de la adición de 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,9 g, 60,2 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 30 h y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 195b (4,7 g, 51 %). MS-ESI:  $[M-\text{EtOH}+H]^+$  264. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,65 (s, 1H), 4,59 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,61 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,51 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,02 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H).

Ejemplo 195c Ácido 1-(2,2-dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxílico 195c

40 A una mezcla de 195b (4,7 g, 15,2 mmol) en un disolvente mixto de etanol (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml), y agua (30 ml) se añadió hidróxido sódico (3,0 g, 75,0 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante dos días y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y se neutralizó con solución acuosa diluida de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar 195c (3,32 g, 78 %). MS-ESI:  $[M-\text{EtOH}+H]^+$  236.

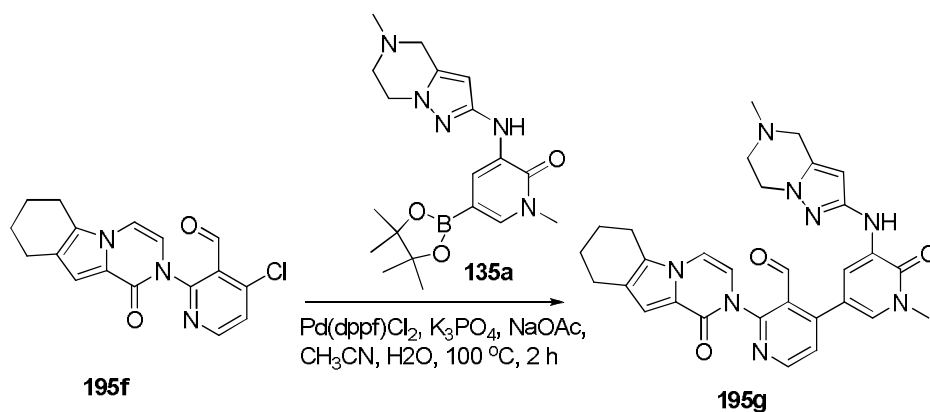
45 Ejemplo 195d 1-(2,2-Dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxamida 195d

A una mezcla de 195c (2,8 g, 10,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (5,7 g, 15,0 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,5 g, 15,0 mmol) y DMAP (128 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hidróxido de amonio saturado (30 ml) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 2 h. A continuación se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (6:1 a 3:1) para proporcionar 195d (2,7 g, 96 %). MS-ESI: [M-EtOH+H]<sup>+</sup> 235. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,35 (s a, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,64 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

**Ejemplo 195e** 6,7,8,9-Tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 195e

Una mezcla de 195d (2,7 g, 9,6 mmol) y ácido acético (10 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución acuosa de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar 195e en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g, 88 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 189,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,28 (s, 1H), 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (t p, J = 5,5 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H).

**Ejemplo 195f** 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 195f



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído 103a (503 mg, 2,28 mmol), 195e (142 mg, 0,76 mmol), carbonato de cesio (490 mg, 1,5 mmol), CuI (143 mg, 0,76 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 10 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 195f (160 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 328.

**Ejemplo 195g** 2-(3-(Formil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 195g

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 195f (130 mg, 0,40 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a (154 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29 mg, 0,040 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 195g en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 54 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551,2.

**Ejemplo 195** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 195

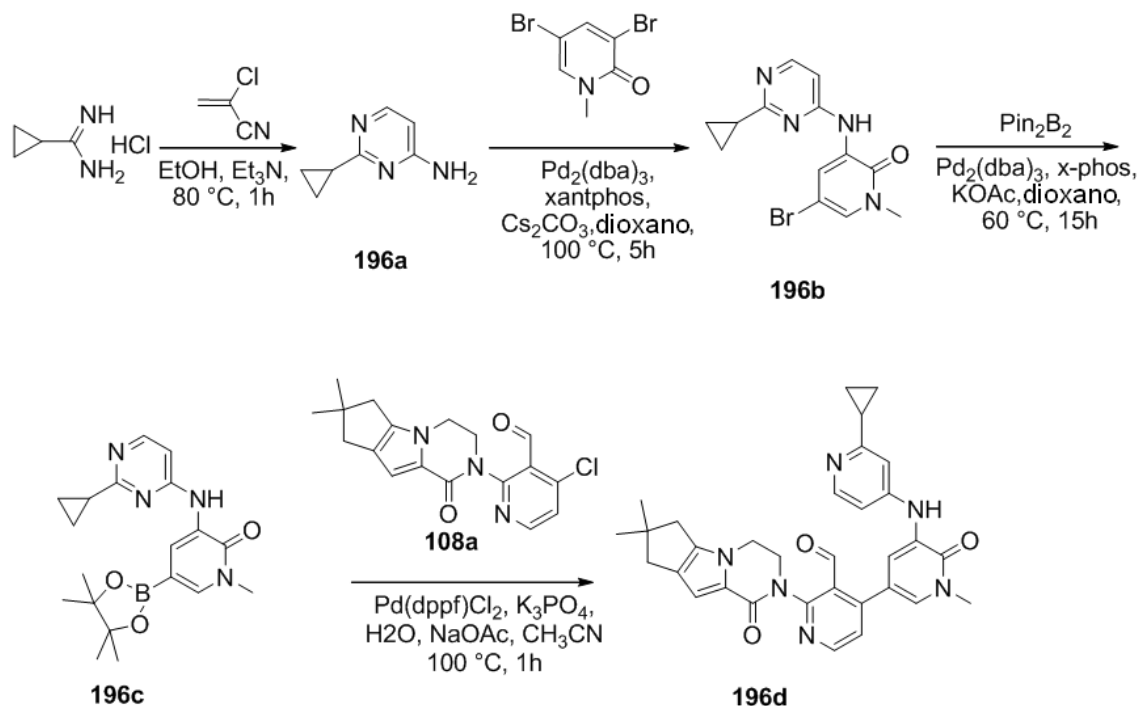
A una solución de 195g (120 mg, 0,22 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (25 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 195 (70 mg, 58 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 553,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,0



H<sub>z</sub>, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

**Ejemplo 196a** 2-Ciclopropilpirimidin-4-amina 196a

5



Se disolvió clorhidrato de ciclopropilcarbamidina (1,0 g, 8,3 mmol) en etanol (25 ml) y trietilamina (1,26 g, 12,5 mmol), seguido de la adición de 2-cloroacrilonitrilo (870 mg, 10 mmol). La solución de color naranja resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar 196a (300 mg, 27 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 136.

10

**Ejemplo 196b** 5-Bromo-3-(2-ciclopropilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 196b

15

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 196a (300 mg, 2,22 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (593 mg, 2,22 mmol) y carbonato de cesio (1,45 g, 4,44 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (127 mg, 0,22 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (100 mg, 0,11 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo (5 ml) para proporcionar 196b (420 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 321.

20

**Ejemplo 196c** 3-(2-Ciclopropilpirimidin-4-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 196c

25

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 196b (380 mg, 1,2 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1,5 g, 5,9 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55 mg, 0,060 mmol), X-phos (57 mg, 0,060 mmol), acetato potásico (350 mg, 3,6 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 60 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar 196c (410 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 369.

30

**Ejemplo 196d** 4-{5-[(2-Ciclopropilpiridin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 196d

35

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 196c (258 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (240 mg, 0,70 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (297 mg, 1,4 mmol), acetato sódico (190 mg, 1,4 mmol), 1,1'-

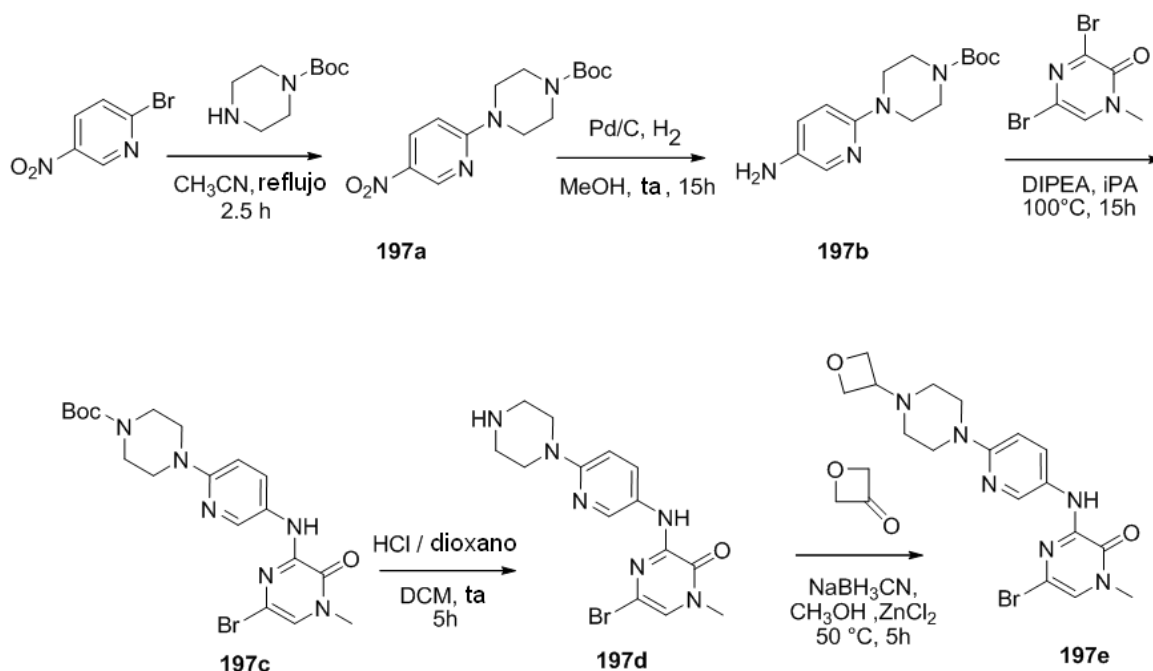
40

bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (29 mg, 0,035 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1 h. El análisis de la reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 196d (220 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 549.

**Ejemplo 196** 3-[4-[5-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 196

A una solución de 196d (200 mg, 0,36 mmol) en metanol/diclorometano(5/5 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (42 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml) al residuo. A continuación se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 196 (135 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,31 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,16-1,13 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 3H).

**Ejemplo 197a** 4-(5-Nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 197a



Una mezcla de 2-bromo-5-nitropiridina (5,0 g, 24,6 mmol), piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,8 g, 74,2 mmol), acetonitrilo (150 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 h. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 197a en forma de un sólido de color amarillo (4,1 g, 54 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 309.

**Ejemplo 197b** 4-(5-Aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 197b

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 197a (4,0 g, 13,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 500 mg), y metanol (130 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 197b (3,3 g, 91 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 279.

**Ejemplo 197c** 4-(5-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 197c

Una mezcla de 197b (500 mg, 1,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (530 mg, 2,0 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,5 ml, 0,90 mmol) y propan-2-ol (20 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 197c en forma de un sólido de color pardo (375 mg, 45 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  465.

5

**Ejemplo 197d** 5-Bromo-1-metil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-pirazin-2(1H)-ona 197d

A una solución de 197c (500 mg, 1,08 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió HCl/dioxano 4,0 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 197d (358 mg, 91 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  365.

10

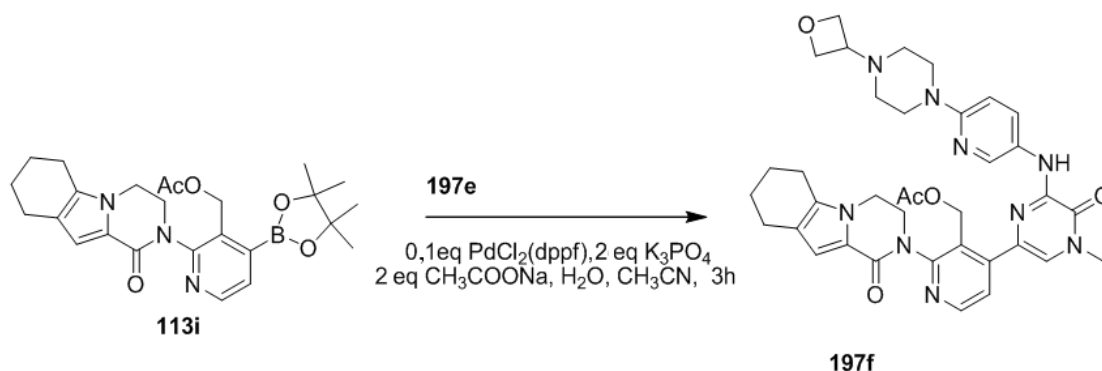
**Ejemplo 197e** 5-Bromo-1-metil-3-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 197e

Una mezcla de 197d (0,75 g, 2,1 mmol), oxetan-3-ona (0,24 ml, 4,2 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,32 g, 5,1 mmol) y cloruro de cinc/éter dietílico (5,1 ml, 5,1 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 197e (550 mg, 64 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  421.

15

**Ejemplo 197f** Acetato de (4-(4-metil-6-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 197f

20



Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 197e (200 mg, 0,48 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (364 mg, 0,95 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (40 mg, 0,049 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (250 mg, 0,95 mmol), acetato sódico (80 mg, 0,95 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 197f en forma de un sólido de color rojo (230 mg, 70 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  680.

25

30

**Ejemplo 197** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 197

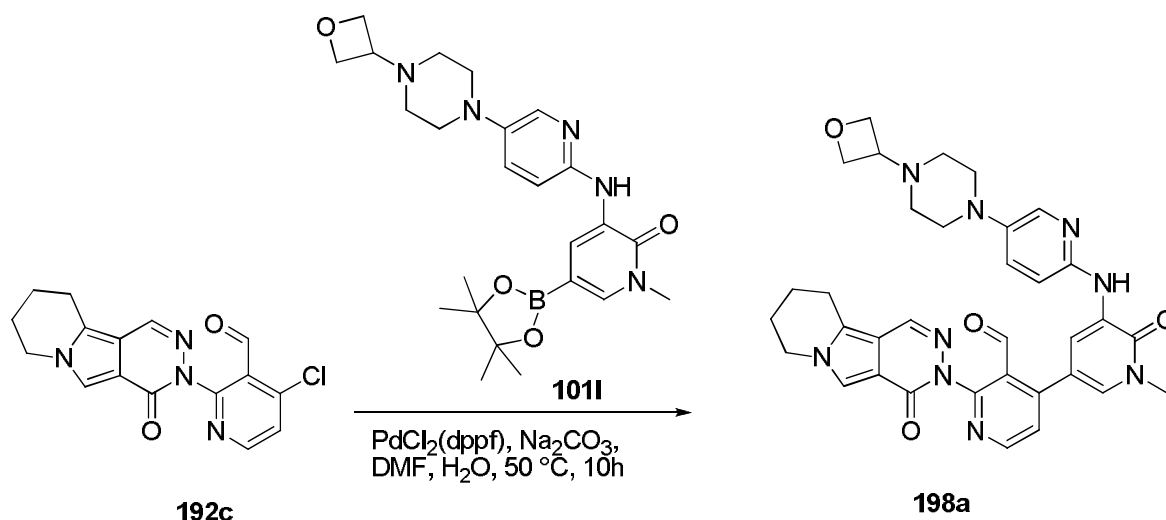
Una mezcla de 197f (200 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (70 mg, 3,0 mmol) en THF (9 ml), *i*-propanol (6 ml), y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 197 (59 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  638. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,30 (s, 1 H), 8,70 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 8,49 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 8,14-8,11 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 6,82 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,93 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,60-4,54 (m, 3 H), 4,48-4,42 (m, 3 H), 4,26-4,08 (m, 3 H), 3,86 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,44-3,40 (m, solapado, 5 H), 2,66-2,53 (m, 2 H), 2,46-2,47 (m, 2 H), 2,35-2,33 (m, 4 H), 1,80-1,68 (m, 4 H).

35

40

**Ejemplo 198a** 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído 198a

45

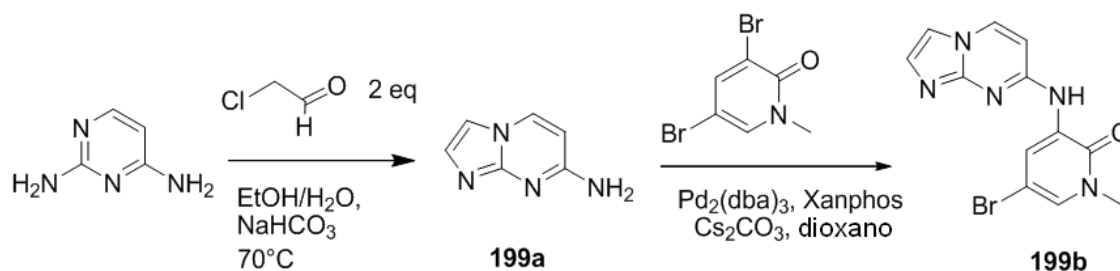


Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahydropyridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído 192c (118 mg, 0,36 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 1011 (171 mg, 0,36 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 mg, 0,72 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,036 mmol), DMF (10 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 50 °C durante 10 horas con protección de N<sub>2</sub>. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 198a (93 mg, 40 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 634,3.

**Ejemplo 198** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahydropyridazino[4,5-a]indolizin-4-ona 198

A una solución de 198a (80 mg, 0,13 mmol) en metanol (4 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (14 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 198 (38 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 636,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,33-4,31 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 6H), 2,39-2,37 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

**Ejemplo 199a** Imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina 199a



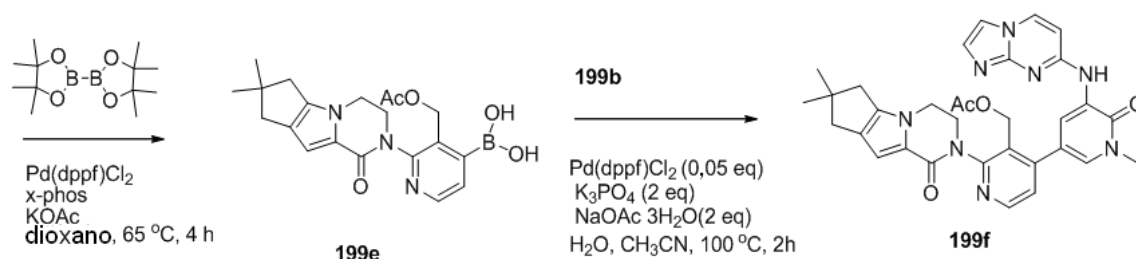
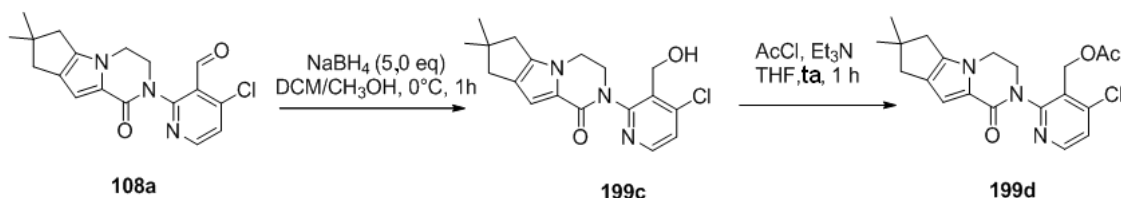
A una solución de pirimidina-2,4-diamina (3,0 g, 0,027 mol) en etanol (90 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (2 M, 20 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (4,3 g, 0,055 mol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. TLC mostró que desapareció el material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:5 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 199a en forma de un sólido de color blanco (2,2 g, 60 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 135,1.

**Ejemplo 199b** 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 199b

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 199a (2,2 g, 16,4 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (8,77 g, 32,8 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1,5 g, 1,64 mmol), Xantphos (1,88 g, 3,28 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,7 g, 32,8 mmol) y 1,4-dioxano (150 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N<sub>2</sub>. A continuación se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la finalización de la

reacción, la mezcla se retiró por filtración y el sólido se lavó con metanol (60 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 199b en forma de un sólido de color verde claro (1,63 g, 31 %). MS:  $[M+H]^+$  320,1.

5 **Ejemplo 199c** 10-[4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo [6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 199c



10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (9,0 g, 26,1 mmol, 1,0 eq.), metanol (50 ml), diclorometano (30 ml), y NaBH<sub>4</sub> (5,95 g, 156,6 mmol, 5,0 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la reacción se interrumpió con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 199c en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, 77 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  345,9.

20 **Ejemplo 199d** Acetato de (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 199d

25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 199c (7,0 g, 20,2 mmol, 1,0 eq.), trietilamina (4,08 g, 40,4 mmol, 2,0 eq.), y THF (50 ml). A la mezcla se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (2,36 g, 30,3 mmol, 1,5 eq.) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de que se completara la reacción, se interrumpió con agua enfriada con hielo y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con 1:8 de acetato de etilo/petróleo para proporcionar 199d en forma de un sólido de color blanco (5,9 g, 76 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  388,3.

**Ejemplo 199e** Ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>] dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e

35 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 199d (4,5 g, 1,0 eq., 11,6 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (7,38 g, 2,5 eq., 29,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (473 mg, 0,05 eq., 0,58 mmol), x-phos (470 mg, 0,1 eq., 1,16 mmol), acetato potásico (3,41 g, 3,0 eq., 34,8 mmol), y dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 199e en bruto en forma de un líquido de color pardo-rojo (4,0 g, pureza: 65 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  398,3.

**Ejemplo 199f** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-((imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo 199f

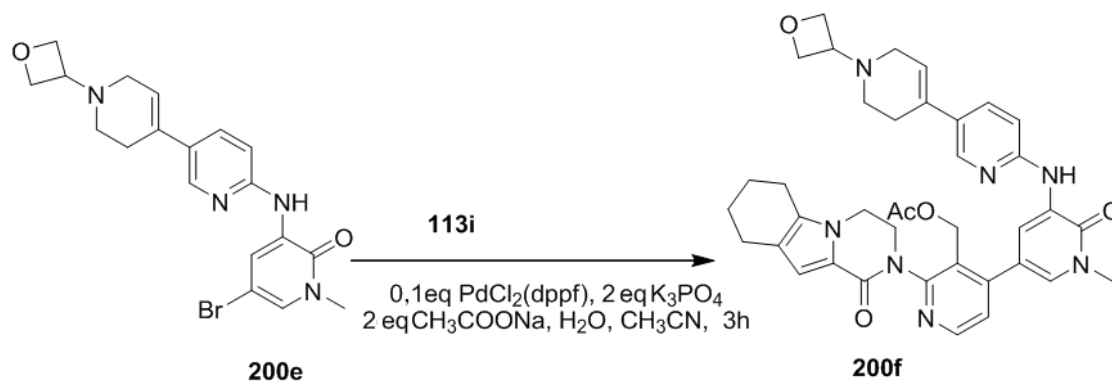
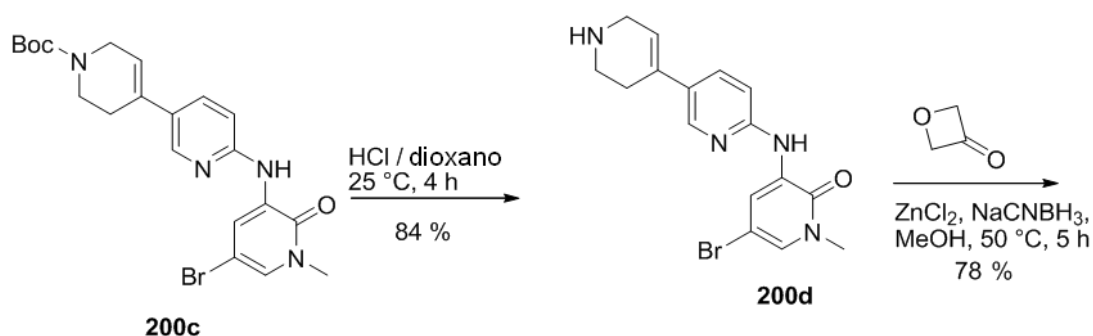
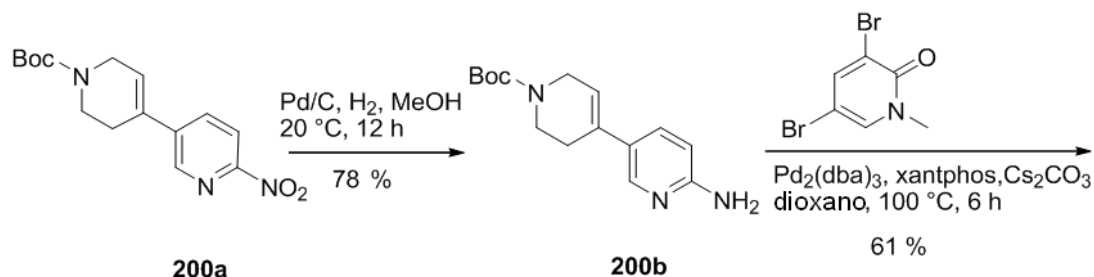
45 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 199b (500 mg, 1,5 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-

il}piridin-4-il}borónico 199e (1200 mg, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (65 mg, 0,075 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (650 mg, 3,0 mmol), trihidrato de acetato sódico (420 mg, 3,0 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (20 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 199f (240 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo-pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 593,4.

**Ejemplo 199** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 199

Una mezcla de 199f (180 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (130 mg, 3,0 mmol) en *i*-propanol/THF (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 199 (40 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,67-4,50 (m, 2H), 4,32-4,18 (m, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 200a** 4-(6-Nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo 200a



Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 9,7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 9,7 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (792 mg, 0,97 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O

(5,2 g, 19,4 mmol) y acetato sódico (1,59 g, 19,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y agua (5 ml) se evacuó y a continuación se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:5 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 200a en forma de un sólido de color amarillo (2,2 g, 74 %).

Ejemplo 200b 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo 200b

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 200a (2,5 g, 8,2 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 300 mg), y metanol (80 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 12 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 200b (1,8 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 278,1.

Ejemplo 200c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo 200c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó 200b (2,0 g, 7,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), carbonato de cesio (4,7 g, 14,4 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (418 mg, 0,72 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (661 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (120 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 200c (2,0 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 463,2.

Ejemplo 200d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 200d

Una mezcla de 200c (1,0 g, 2,3 mmol) y HCl 4 M/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con hidróxido sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para proporcionar 200d (650 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 363,0.

Ejemplo 200e 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 200e

Una mezcla de 200d (500 mg, 1,4 mmol), oxetan-3-ona (298 mg, 4,2 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (261 mg, 4,2 mmol) y 1 mol/l de cloruro de cinc en etoxietano (4 ml, 4,2 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua (20 ml) a la reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 200e (450 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 419,1.

Ejemplo 200f Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 200f

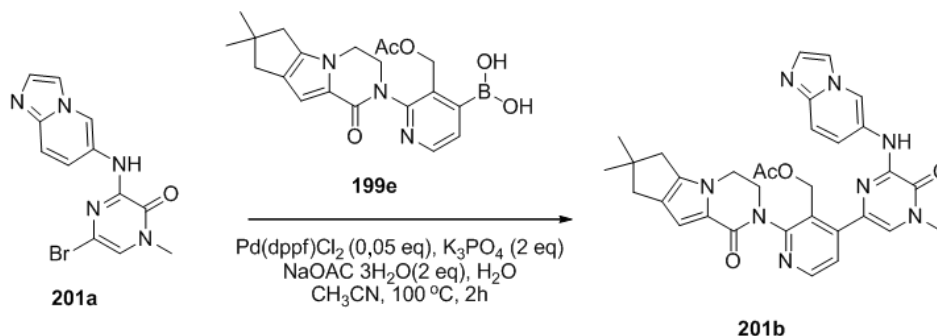
Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 200e (300 mg, 0,72 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (414 mg, 1,08 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (57 mg, 0,070 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (560 mg, 2,16 mmol), acetato sódico (177 mg, 2,16 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 200f en forma de un sólido de color rojo (324 mg, 68 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 676,2.

Ejemplo 200 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 200

Una mezcla de 200f (260 mg, 0,39 mmol) e hidróxido de litio (92,4 mg, 3,85 mmol) en THF (9 ml), isopropanol (6 ml), y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se extrajo, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para

proporcionar 200 (53,1 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  634,2. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,74 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 8,24 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,73-7,71 (m, 1 H), 7,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 7,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,57 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 4,38-4,49 (m, 4 H), 4,08-4,26 (m, 3 H), 3,86 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,54-3,45 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 2,68-2,54 (m, 2 H), 2,48-2,46 (m, solapado, 6 H), 1,83-1,75 (m, 2 H), 1,73-1,65 (m, 2 H).

**Ejemplo 201a** 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona 201a



**201b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con imidazo[1,2-a]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmol),  $CS_2CO_3$  (3,26 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,86 g, 7,0 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (458 mg, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró que quedaba una pequeña cantidad de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano (60 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano ( $3 \times 20$  ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (60/1 a 30/1) para proporcionar 201a (700 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI:  $[M+H]^+$  320.

**Ejemplo 201b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]piridin-3-il)metilo 201b

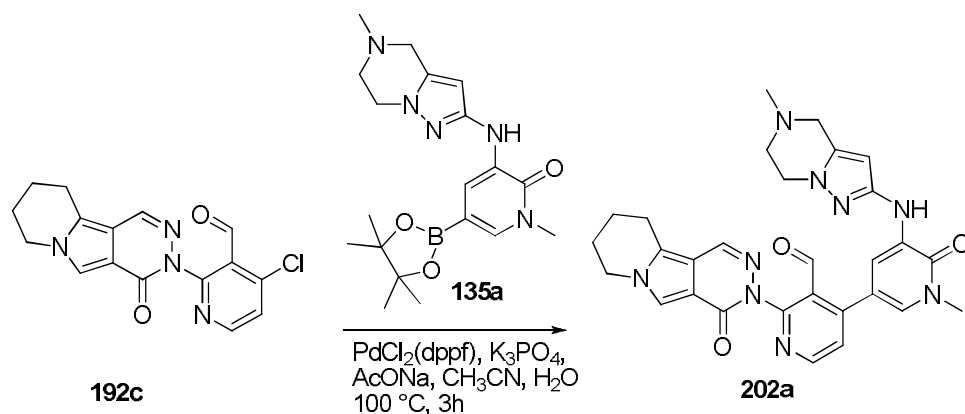
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 201a (64 mg, 0,20 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico 199e (160 mg, 0,40 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (10 mg, 0,012 mmol),  $K_3PO_4$  (100 mg, 0,39 mmol),  $NaOAc \cdot 3H_2O$  (60 mg, 0,44 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (5 ml). El sistema se evacuó y se relleno con  $N_2$ . La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 201b (40 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  593,2.

**Ejemplo 201** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 201

Una mezcla de 201b (40 mg, 0,067 mmol) e hidróxido de litio (25 mg, 0,60 mmol) en *i*-propanol/THF (3:2, 5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 201 (10 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  551,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$  9,58 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60-2,53 (m, 4H), 1,29 (s, 6H).

**Ejemplo 202a** 4-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizín-3(4H)-il)nicotinaldehído 202a





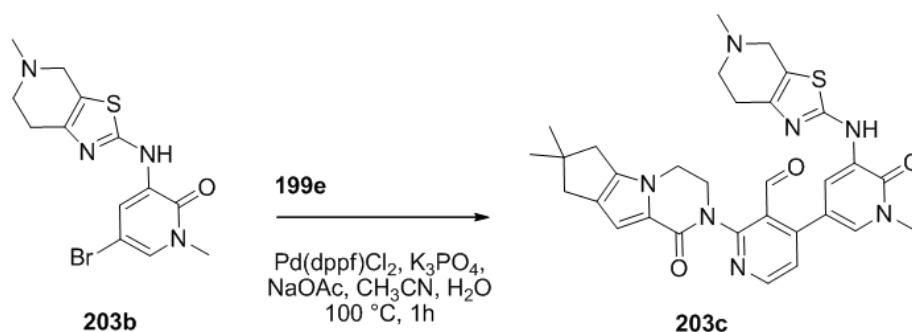
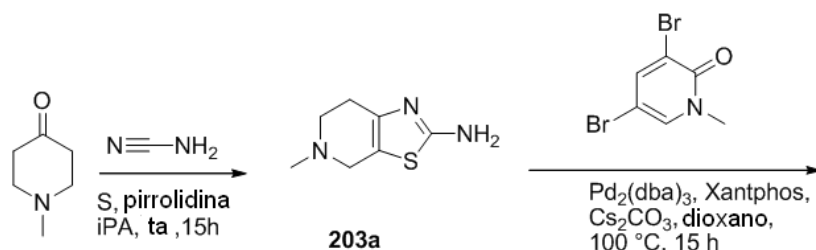
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c** (200 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,2 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (320 mg, 1,2 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas con protección de  $\text{N}_2$ . La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **202a** (205 mg, 62 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  552,3.

**Ejemplo 202** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona **202**

A una solución de **202a** (180 mg, 0,33 mmol) en metanol (25 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (37 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se inactivó con agua. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **202** (120 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  554,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,53 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,65 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

**Ejemplo 203a** 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-amina **203a**

25



Una solución de 1-metil-4-piperidona (11,3 g, 100 mmol) en 2-propanol (80 ml) se calentó a 50 °C. A la solución se añadieron secuencialmente una solución de cianamida (4,2 g, 100 mmol) en 2-propanol (25 ml) y azufre en polvo

(3,2 g, 100 mmol). Después de añadir una cantidad catalítica de pirrolidina (1,3 ml), la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se enfrió a continuación a o por debajo de 10 °C en un baño de hielo-agua y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con 2-propanol (20 ml). Los cristales húmedos se secaron al vacío para proporcionar 203a (10 g, 59 %). MS:  $[M+H]^+$  170. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,70 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,61 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

**Ejemplo 203b** 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 203b

10 Siguiendo los procedimientos que se han descrito para 191g y partiendo de 203a (4,0 g, 23,5 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 17,8 mmol) se obtuvo 203b en forma de un sólido de color amarillo (2,8 g, 44 %). MS:  $[M+H]^+$  357.

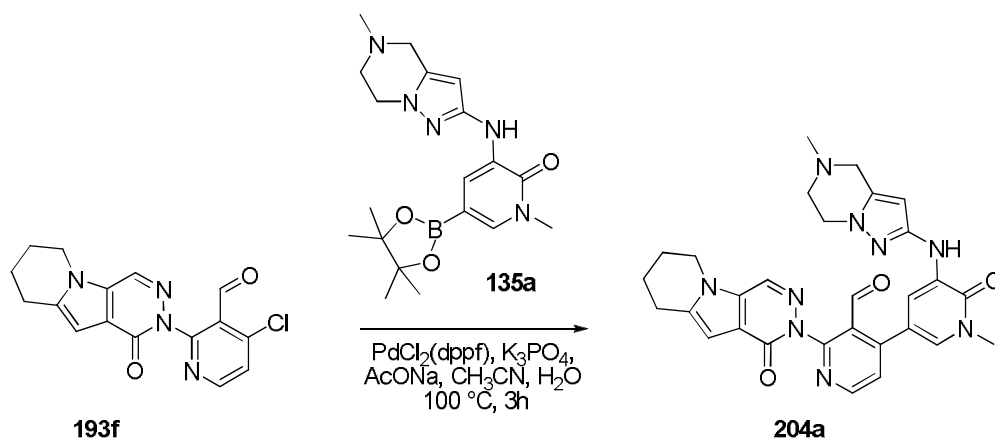
15 **Ejemplo 203c** 10-[3-(Acetoximetil)-4-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 203c

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 203b (178 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (200 mg, 0,50 mmol),  $K_3PO_4$  (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) (21 mg, 0,025 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de  $N_2$  durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 203c (135 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  584.

30 **Ejemplo 203** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 203

A una solución de 203c (140 g, 0,22 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (5/2/2 ml) se añadió LiOH (54 mg, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 203 (85 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  586. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,50 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,16 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 4H), 2,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 204a** 4-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 204a



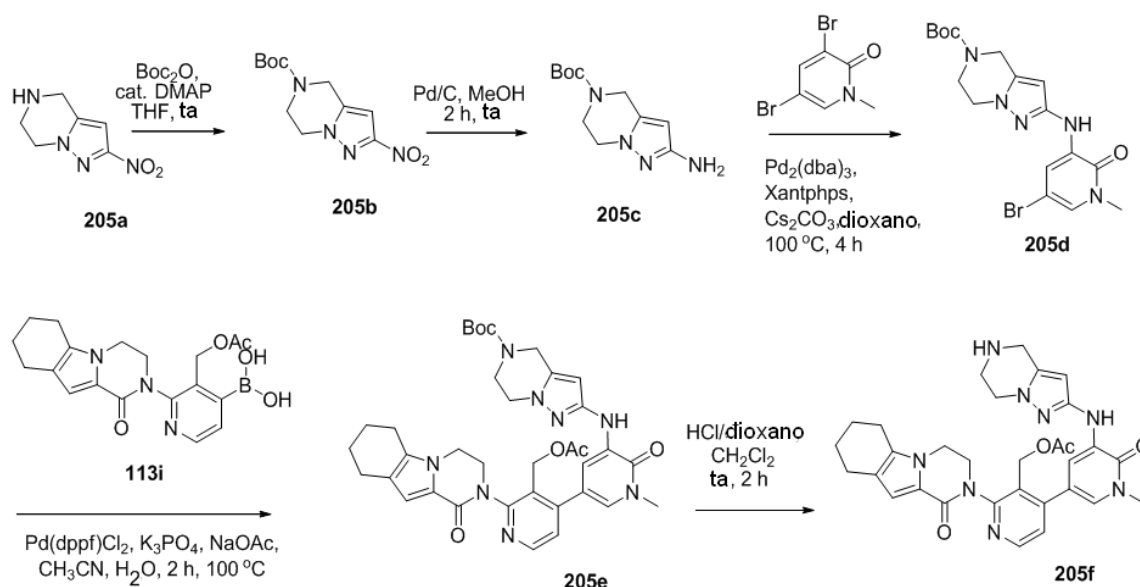
50 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 193f (200 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 135a (230 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,2 mmol),  $K_3PO_4$  (320 mg, 1,2 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante

durante 30 minutos, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 204a (185 mg, 55 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  552,3.

5 Ejemplo 204 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona 204

10 A una solución de 204a (160 mg, 0,29 mmol) en metanol (20 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (33,0 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se inactivó con agua. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 204 (120 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  554,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,27-4,25 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H).

15 Ejemplo 205a 2-Nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 205a



20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol 125c (3,0 g, 9,64 mmol) en THF (35 ml) y amoníaco acuoso (135 ml, 25-28 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h en atmósfera de nitrógeno. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con carbonato potásico al 10 % (2 × 100 ml) y salmuera (200 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 205a en forma de un sólido de color amarillo (1,23 g, 76 %). MS:  $[M+H]^+$  169.

30 Ejemplo 205b 2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo 205b

35 A una solución de 205a (504 mg, 3,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (785 mg, 3,60 mmol) y DMAP (74 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 205b en forma de un sólido de color blanco (750 mg, 80 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  269,3.

Ejemplo 205c 2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo 205c

40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 205b (0,75 g, 2,80 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 280 mg), y metanol (30 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 205c (524 mg, 79 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  239,1.

Ejemplo 205d 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo 205d

5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 205c (524 mg, 2,2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (201 mg, 0,22 mmol), Xantphos (254 mg, 0,44 mmol), carbonato de cesio (1434 mg, 4,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 205d (600 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 424,2.

Ejemplo 205e 2-(5-(3-(Acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo 205e

15 Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 205d (213 mg, 0,50 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (192 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41 mg, 0,050 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 205e (280 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 683,3.

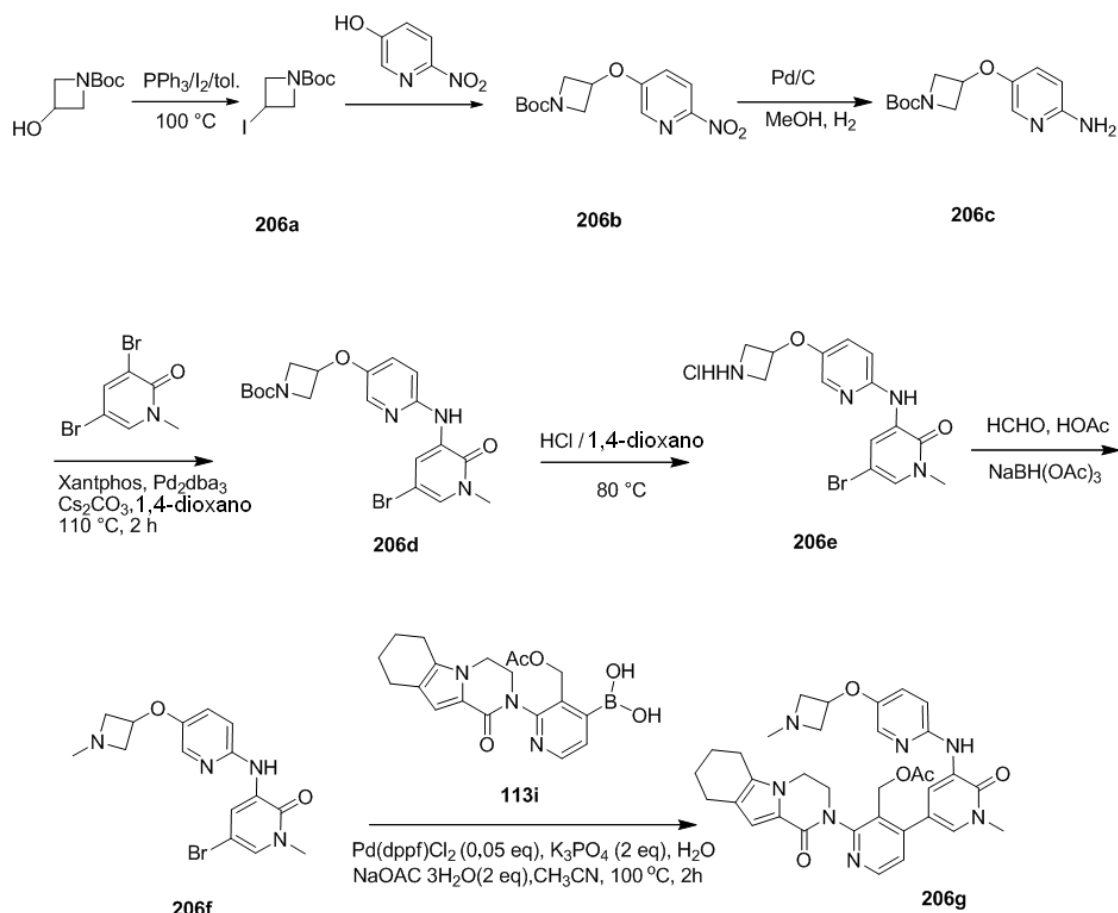
Ejemplo 205f Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 205f

25 Una mezcla de 205e (280 mg, 0,41 mmol), HCl/dioxano 4,0 M (4 ml), y diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 205f en forma de un sólido de color amarillo (165 mg, 66 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 583,3.

30 Ejemplo 205 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 205

Una mezcla de 205f (165 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de litio (67 mg, 2,80 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 205 (70 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 541,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,16-3,99 (m, 6H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,30 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 3H).

Ejemplo 206a 3-Yodoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 206a



Una solución de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 0,020 mol) en tolueno (200 ml) se trató con imidazol (4,08 g, 0,060 mol), trifetilfosfina (0,60 g, 0,040 mol), y yodo (7,62 g, 0,030 mol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). El exceso de trifetilfosfina se destruyó mediante la adición de yodo hasta que persistió la coloración de yodo en la fase orgánica. La mezcla se lavó con solución al 5 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 206a (5,31 g, 93 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 284.

#### Ejemplo 206b 3-(6-Nitropiridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 206b

Una mezcla de 206a (2,24 g, 7,9 mmol), 6-nitropiridin-3-ol (1,0 g, 7,2 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 g, 7,9 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 125 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar 206b (1,25 g, 59 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 296.

#### Ejemplo 206c 3-(6-Aminopiridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 206c

Un frasco de hidrogenación de Parr de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 206b (1,07 g, 3,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 0,30 g), y metanol (60 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 25 psi (172 kPa), y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación de Parr. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 206c (0,95 g, 99 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 266.

#### Ejemplo 206d 3-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 206d

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 206c (950 mg, 3,6 mmol), Xantphos (125 mg, 0,29 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (260 mg, 0,29 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,03 g, 3,9 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g, 7,2 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. A continuación se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se retiró por

filtración y se lavó con metanol (100 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar 206d (1,46 g, 90 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  451.

**Ejemplo 206e** Clorhidrato de 3-(5-(azetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 206e

Una mezcla de 206d (1,46 g, 3,2 mmol) y HCl/1,4-dioxano (3,2 ml, 4 M, 12,8 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 206e (1,24 g, 99 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  351.

**Ejemplo 206f** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 206f

Una mezcla de 206e (1,24 g, 3,2 mmol), solución acuosa al 37 % de formaldehído (15 ml), ácido acético (1 ml), y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,36 g, 6,4 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar 206f (940 mg, 80 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  365.

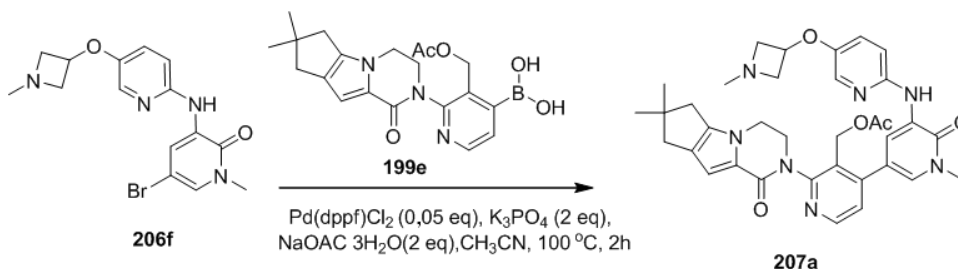
**Ejemplo 206g** Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 206g

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 206f (108 mg, 0,30 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (115 mg, 0,30 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (15 mg, 0,015 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (135 mg, 0,60 mmol), trihidrato de acetato sódico (90 mg, 0,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 206g (90 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  624,2.

**Ejemplo 206** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 206

Una mezcla de 206g (93,6 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (65 mg, 1,5 mmol) en THF/i-propanol (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 206 (35 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  582,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81-6,80 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,77 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H).

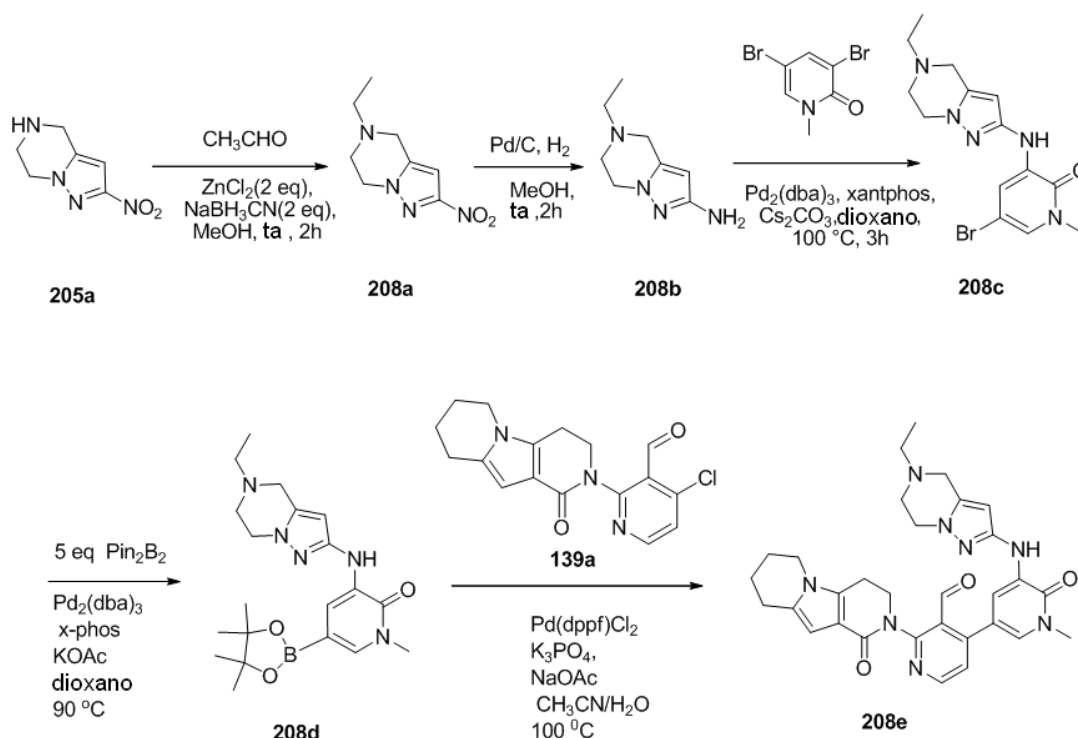
**Ejemplo 207a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-[[1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)amino)-6-oxopiridin-3-il]piridin-3-il)metilo 207a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 206f (108 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (240 mg, 0,60 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (20 mg, 0,02 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (180 mg, 0,80 mmol), trihidrato de acetato sódico (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 207a (100 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. LCMS-ESI:  $[M+H]^+$  638,4.

**Ejemplo 207** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 207

Una mezcla de 207a (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (65 mg, 1,5 mmol) en THF/*i*-propanol(5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 207 (30 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS:  $[M+H]^+$  596,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,77 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17-3,16 (m, 2H), 2,58 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 208a** 5-Etil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 208a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 150 ml equipado con un agitador magnético se cargó con metanol (60 ml), 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 205a (1,5 g, 8,9 mmol),  $ZnCl_2$  (2,43 g, 17,8 mmol), acetaldehído (784 mg, 17,8 mmol), y  $NaBH_3CN$  (1,12 g, 17,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 208a (1,4 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  197.

**Ejemplo 208b** 5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 208b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 208a (1,4 g, 7,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 208 mg), metanol (30 ml), y gas hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 208b (1,0 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  167.

**Ejemplo 208c** 5-Bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 208c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 208b (1,0 g, 6,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,6 g, 6,0 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (274 mg, 0,30 mmol), Xantphos (347 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (3,9 g, 12,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 208c (630 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  352.

**Ejemplo 208d** 3-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 208d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), 208c (350 mg, 0,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,31 g, 4,99 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (45 mg, 0,050 mmol), X-phos (58 mg, 0,10 mmol) y acetato potásico (291 mg, 2,97 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 90 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar 208d (120 mg, 30 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 400,2.

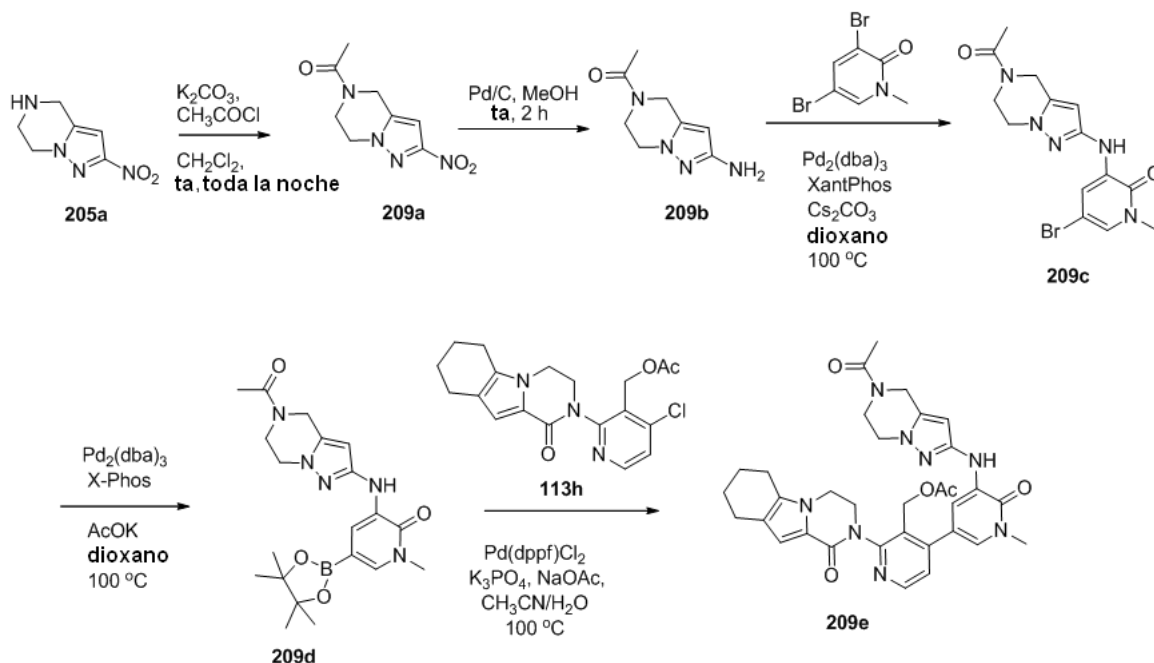
**Ejemplo 208e** 4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 208e

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 208d (120 mg, 0,30 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 139a (99 mg, 0,30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (13 mg, 0,015 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 208e (95 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 567,2.

**Ejemplo 208** 2-[4-[5-[(5-Etil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona 208

A una mezcla de 208e (95 mg, 0,16 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (19 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua (2,0 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 208 (8 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,69-3,68 (m, solapado, 5H), 3,06-2,90 (m, 4H), 2,81 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,66 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 209a** 1-(2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona 209a



A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 205a (672 mg, 4,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de acetilo (936 mg, 12,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1104 mg, 8,0 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 209a en forma de un sólido de color blanco (500 mg, 60 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 211,2.



Ejemplo 209b 1-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona 209b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 209a (492 mg, 2,34 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 234 mg), y metanol (20 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 209b (380 mg, 80 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 181,1.

Ejemplo 209c 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 209c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (481 mg, 1,8 mmol), 209b (270 mg, 1,5 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137 mg, 0,15 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 209c (540 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 368,0.

Ejemplo 209d 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 209d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 209c (365 mg, 1,0 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1,26 g, 5,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91 mg, 0,10 mmol), X-phos (92 mg, 0,20 mmol), AcOK (294 mg, 3,0 mmol), y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 209d en forma de un sólido de color pardo (330 mg, 80 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 414,2.

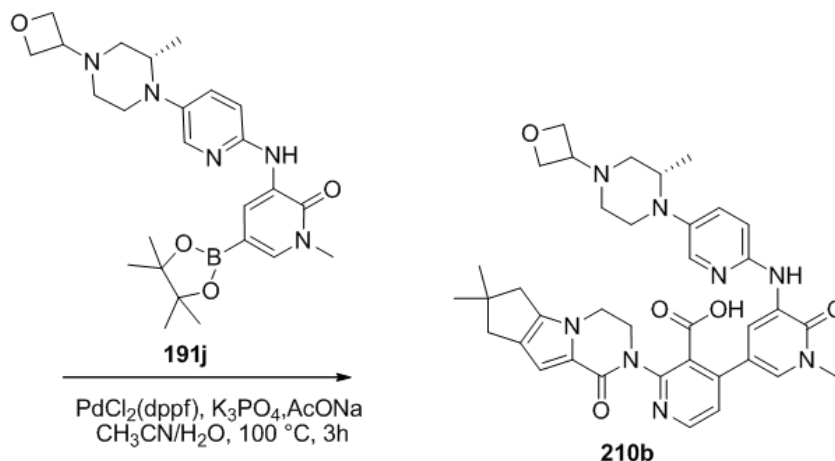
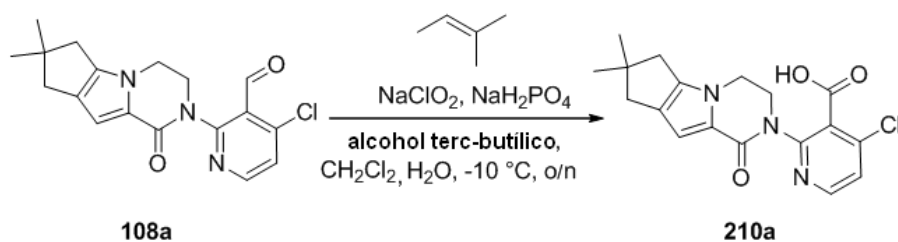
Ejemplo 209e Acetato de (4-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 209e

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 209d (185 mg, 0,50 mmol), acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo 113h (192 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41 mg, 0,050 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 209e (150 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 625,4.

Ejemplo 209 2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 209

Una mezcla de 209e (150 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de litio (58 mg, 2,4 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 209 (75 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 583,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, T = 80 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,72-4,63 (m, 3H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 3H), 3,99-3,86 (m, solapado, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 210a Ácido 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carboxílico 210a



A una mezcla de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (500 mg, 1,46 mmol), alcohol *terc*-butílico (20 ml), y diclorometano (5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (3066 mg, 43,8 mmol). Se añadió gota a gota una solución acuosa (8 ml) de NaClO<sub>2</sub> (263 mg, 2,92 mmol) y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (683 mg, 4,38 mmol) a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante una noche. Se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (4 × 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 210a (315 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 360,1.

**Ejemplo 210b** Ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il} -4-[1-metil-5-((2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carboxílico 210b

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 210a (400 mg, 1,1 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j (536 mg, 1,1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (81 mg, 0,11 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (466 mg, 2,2 mmol), acetato sódico (216 mg, 2,2 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 210b en forma de un sólido de color amarillo (306 mg, 41 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679,3.

**Ejemplo 210** 2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida 210

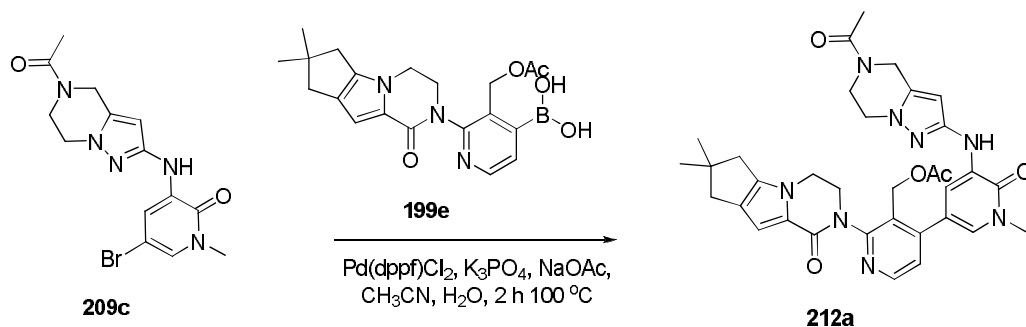
Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 210b (300 mg, 0,44 mmol), trietilamina (1 ml), DMAP (5 mg, 0,040 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se añadió lentamente amoniaco acuoso al 37 % (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. La mezcla se trató con 20 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 210 (98 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 678,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,12-4,11 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 211** 2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida 211

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-{{5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carboxílico 210b (300 mg, 0,44 mmol), trietilamina (1 ml), DMAP (5 mg, 0,040 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se añadió lentamente CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (27 mg, 0,88 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. La mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 211 (106 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 692,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,08-4,07 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,66-3,65 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,37-2,36 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 212a** Acetato de {4-[5-((5-acetil-4H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo 212a

20



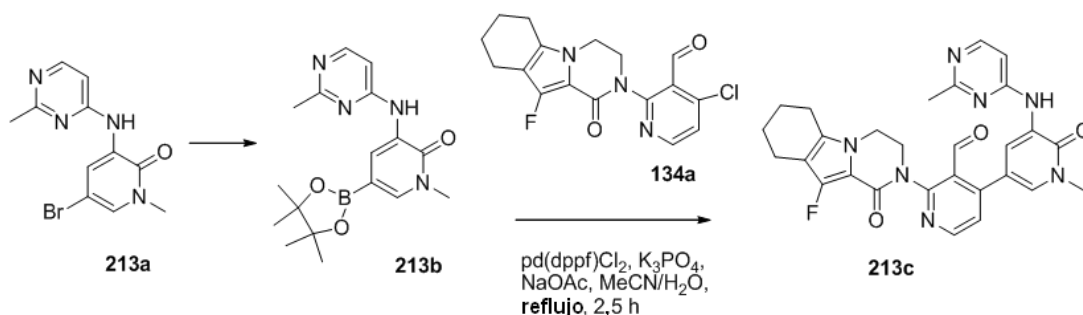
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 209c (185 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (200 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41 mg, 0,050 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 212a (180 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 639,3.

**Ejemplo 212** 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 212

Una mezcla de 212a (180 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de litio (67 mg, 2,8 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 212 (70 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 597,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, T = 80 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,66 (s a, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 3H), 4,00-3,99 (m, 3H), 3,92-3,88 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

**Ejemplo 213a** 5-Bromo-1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 213a

45



5 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 196, la reacción de 2-metilpirimidin-4-amina (2,0 g, 18,3 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (9,6 g, 36 mmol) proporcionó 213a en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 43,4 %). MS:  $[M+H]^+$  295. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

10 Ejemplo 213b 1-Metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 213b

15 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con bis(pinacolato)diboro (689 mg, 2,61 mmol), 1,4-dioxano (30 ml), 213a (307 mg, 1,04 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (47 mg, 0,050 mmol), X-phos (48 mg, 0,10 mmol) y acetato potásico (305 mg, 3,12 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 6 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 213b (300 mg, 84 %) en forma de un sólido de color pardo. MS:  $[M+H]^+$  342,2.

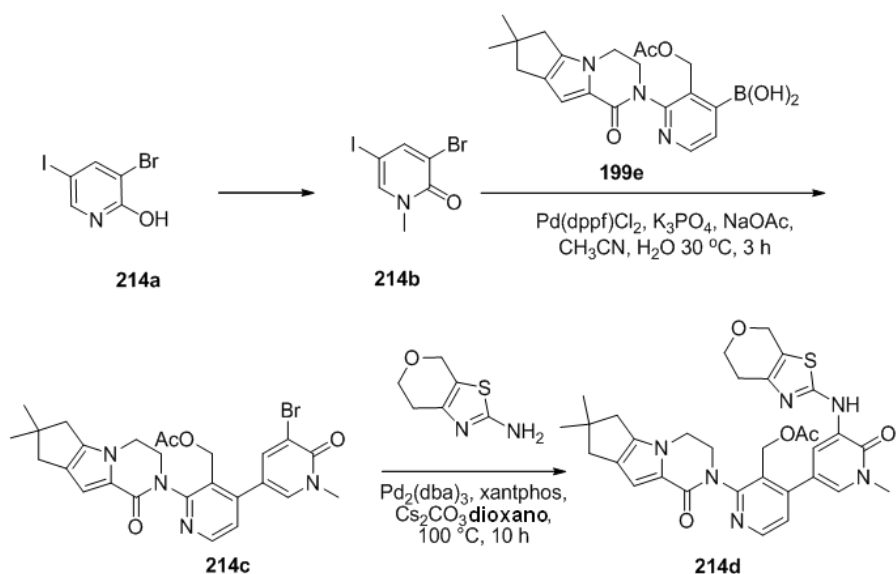
20 Ejemplo 213c 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 213c

25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (150 mg, 0,43 mmol), 213b (147 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,043 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (182 mg, 0,86 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 213c en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, 57 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  528,2.

30 Ejemplo 213 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 213

35 A una solución de 213c (120 mg, 0,23 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (26 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se inactivó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 213 (62 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  530,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,93 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 4,96 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,42 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H).

40 Ejemplo 214a 3-Bromo-5-yodopiridin-2-ol 214a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetonitrilo (50 ml), ácido trifluoroacético (10 ml), 3-bromopiridin-2-ol (4,0 g, 11,56 mmol) y N-yodosuccinimida (5,2 g, 11,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración para proporcionar 214a (6,6 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.

#### Ejemplo 214b 3-Bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 214b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con DMF (50 ml), 214a (6,0 g, 20,0 mmol), yodometano (4,26 g, 30,0 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,52 g, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con agua (200 ml). El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración para proporcionar 214b (5,97 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  314.

#### Ejemplo 214c Acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 214c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 214b (1,57 g, 5,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (1,98 g, 5,0 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (205 mg, 0,25 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,12 g, 10,0 mmol), acetato sódico (820 mg, 10,0 mmol), acetonitrilo (45 ml), y agua (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 214c (580 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  539,2. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

#### Ejemplo 214d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-({4H,6H,7H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-il)amino]-1,6-dihidro-piridin-3-il]piridin-3-il]metilo 214d

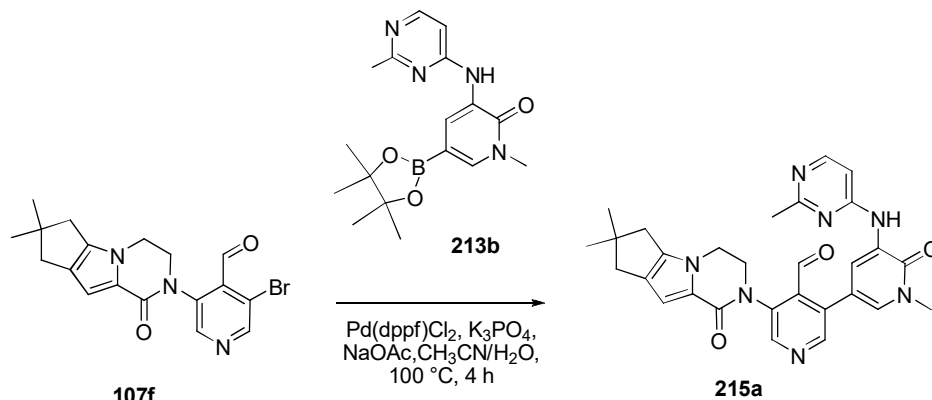
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), 214c (150 mg, 0,28 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27 mg, 0,030 mmol), Xantphos (35 mg, 0,060 mmol) y carbonato de cesio (183 mg, 0,56 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 10 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 214d (89 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  615,2.

#### Ejemplo 214 3-[4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 214

Una mezcla de 214d (89 mg, 0,14 mmol), hidróxido de litio (35 mg, 1,45 mmol) y agua/THF/*i*-propanol (3 ml/5 ml/5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 214 (45 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  573,2. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,01 (s, 1H), 8,67 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,59 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 3H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 4H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 215a** 3-[4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-4-carbaldehído 215a

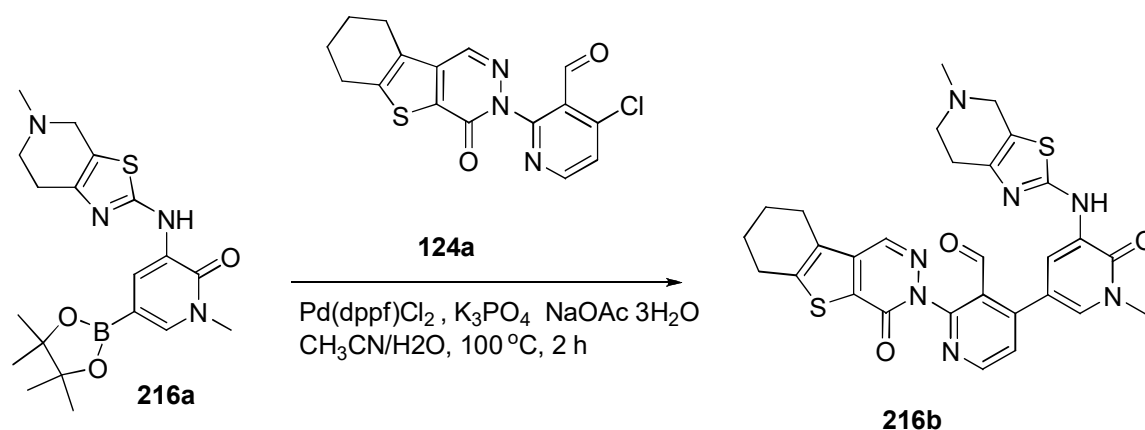


Un tubo de cierre hermético se cargó con 3-bromo-5-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-piridina-4-carbaldehído 107f (210 mg, 0,54 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona 213b (177 mg, 0,54 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,050 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (210 mg, 1,0 mmol) y acetato sódico (85 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 215a (150 mg, 53 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  524,2.

**Ejemplo 215** 3-[4-(Hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 215

Una mezcla de 215a (150 mg, 0,28 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0,50 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 25 °C durante 0,2 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 215 (80 mg, 53 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  526,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 3H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

**Ejemplo 216a** 1-Metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 216a



Se disolvió 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 203b (997 mg, 2,8 mmol) en dioxano (50 ml), seguido de la adición de bis(pinacolato)diboro (3,0 g, 12,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (128 mg, 0,14 mmol), X-phos (134 mg, 0,28 mmol) y acetato potásico (823 mg, 8,4 mmol). Después de tres ciclos de

vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se lavó con éter de petróleo (2 × 10 ml) para proporcionar 216a en forma de un sólido de color amarillo (968 mg, 86 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  403,2.

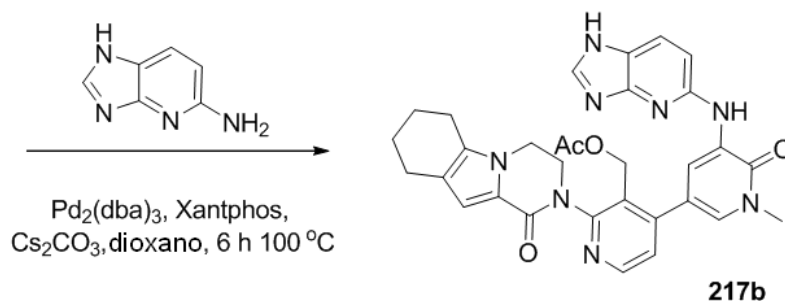
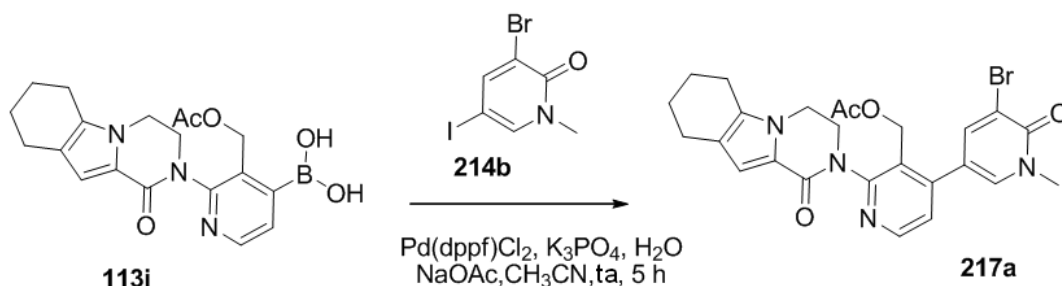
5 **Ejemplo 216b** 4-[1-Metil-5-((5-metil-4H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino)-6-oxopiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 216b

10 Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridina-3-carbaldehído 124a (138 mg, 0,40 mmol), 216a (240 mg, 0,60 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20 mg, 0,020 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,80 mmol), trihidrato de acetato sódico (120 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 216b en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 45 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  586,2.

20 **Ejemplo 216** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona 216

A una solución de 216b (100 mg, 0,15 mmol) en metanol (6 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (18 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h y se inactivó con salmuera (10 ml). A continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 216 en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 40 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  588,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 4H).

30 **Ejemplo 217a** Acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 217a



35 Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (766 mg, 2,0 mmol), 3-bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 214b (626 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (164 mg, 0,20 mmol), acetato sódico (328 mg, 4,0 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (848 mg, 4,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 217a (700 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  525,2.

40

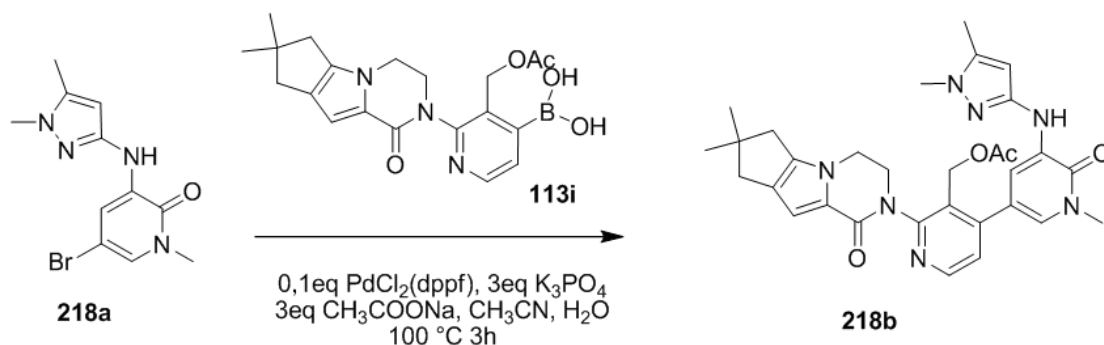
**Ejemplo 217b** Acetato de (4-(5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 217b

5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 217a (158 mg, 0,30 mmol), 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (80 mg, 0,60 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,030 mmol), Xantphos (35 mg, 0,061 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 217b (40 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 579,4.

**Ejemplo 217** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 217

15 Una mezcla de 217b (40 mg, 0,070 mmol) e hidróxido de litio (26 mg, 0,70 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase de agua se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 217 (15 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 537,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,62 (s, 1H), 8,91-8,64 (m, 2H), 8,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,19-8,06 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,5-4,40 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

25 **Ejemplo 218a** 5-Bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 218a



30 Una solución de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona (2,8 g, 9,9 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se trató con dispersión al 60 % de NaH en aceite mineral (0,51 g, 13 mmol) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. Después de efervescencia, la reacción se agitó durante un periodo adicional de 30 minutos. En este momento, la reacción se trató con yodometano (0,98 g, 7,0 mmol) con agitación continuada en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadió lentamente agua (50 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 218a (0,70 g, 24 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 297.

**Ejemplo 218b** Acetato de (4-{5-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 218b

40 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 218a (130 mg, 0,44 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclo-penta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (175 mg, 0,44 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,044 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (343 mg, 1,32 mmol), acetato sódico (108 mg, 1,32 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 218b en forma de un sólido de color rojo (103 mg, 42 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 570,2.

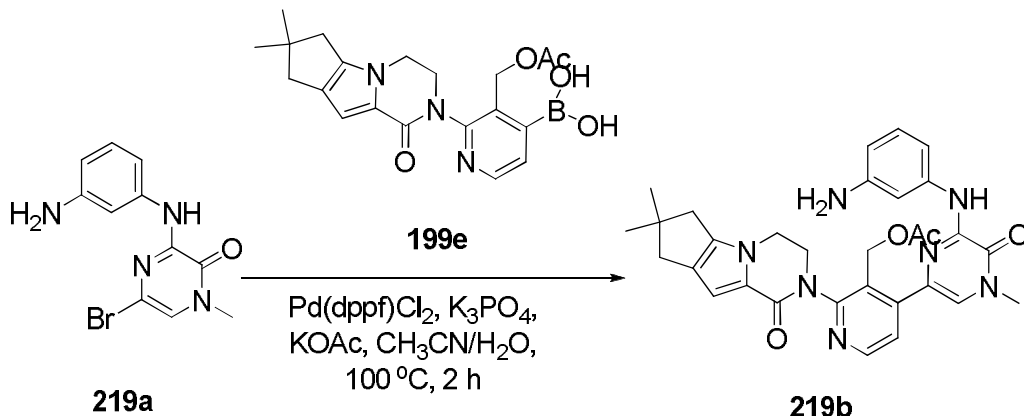
50 **Ejemplo 218** 3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 218

Una mezcla de 218b (103 mg, 0,17 mmol), hidróxido de litio (42 mg, 1,75 mmol), THF (3 ml), *i*-propanol (2 ml), y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y



se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (10 ml x 2) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 218 (29 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  528,4. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,02 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 7,38 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,48-4,39 (m, 2 H), 4,24-4,16 (m, 3 H), 3,86-3,84 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,62-2,56 (m, 2 H), 2,42 (s, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

**Ejemplo 219a** 3-(3-Aminofenilamino)-5-bromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona 219a



A una solución de 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (536 mg, 2,0 mmol) y benceno-1,3-diamina (324 mg, 3,0 mmol) en isopropanol (18 ml) se añadió trietilamina (2,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. A continuación la mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar 219a (480 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  295,0.

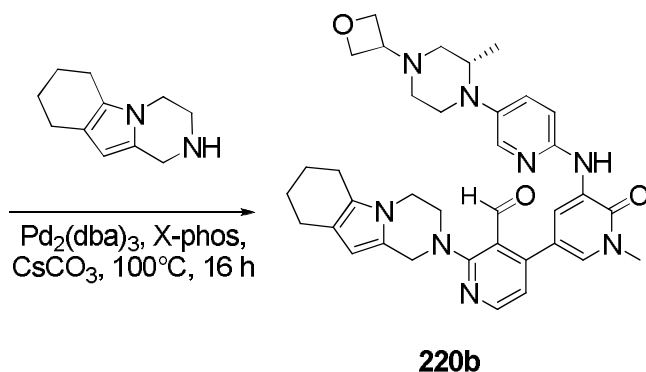
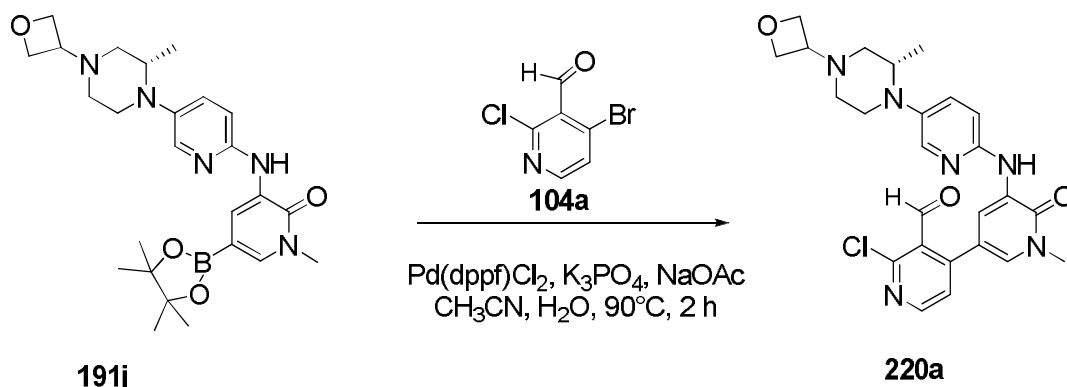
**Ejemplo 219b** Acetato de (4-{6-[(3-aminofenil)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 219b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 219a (480 mg, 1,62 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (1,61 g, 4,05 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (134 mg, 0,162 mmol), acetato potásico (318 mg, 3,24 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (706 mg, 3,24 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (8 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 219b (354 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  568,3.

**Ejemplo 219** 3-[4-{6-(3-Aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il}-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 219

Una mezcla de 219b (283,5 mg, 0,50 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (630 mg, 15,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 219 (170 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI:  $[M+H]^+$  526,4. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,92-6,91 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,24-6,22 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,20-4,19 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

**Ejemplo 220a** (S)-2-Cloro-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 220a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j (1,5 g, 1,0 eq., 3,11 mmol), 4-bromo-2-cloronicotinaldehído 104a (1,02 g, 1,5 eq., 4,67 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (130 mg, 0,05 eq., 0,16 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,32 g, 2 eq., 6,22 mmol), acetato sódico (510 mg, 2,0 eq., 6,22 mmol), acetonitrilo (35 ml), y agua (1,0 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/etanol para proporcionar 220a (1,1 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 495,3.

**Ejemplo 220b** (S)-2-(3,4,6,7,8,9-Hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 220b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 220a (300 mg, 1,0 eq., 0,61 mmol), 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirazino[1,2-a]indol (128 mg, 1,2 eq., 0,73 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55 mg, 0,1 eq., 0,060 mmol), X-Phos (30 mg, 0,1 eq., 0,060 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 mg, 2,0 eq., 1,22 mmol), y dioxano (15,0 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/EtOH para proporcionar 220b (100 mg, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 635,3.

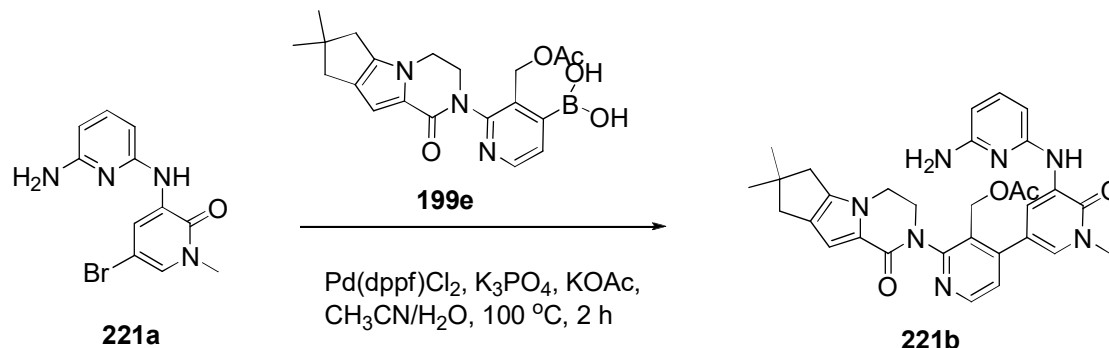
**Ejemplo 220** 5-[2-(3,4,6,7,8,9-Hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona 220

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml se cargó con 220b (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmol), NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 5,0 eq., 0,75 mmol), metanol (5 ml), y diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se inactivó con agua (5 ml). A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637,5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 6H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,40-3,37 (m, 2H),

3,09-3,07 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 4H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,75-1,74 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 0,92 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

**Ejemplo 221a** 3-[(6-Aminopiridin-2-il)amino]-5-bromo-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona 221a

5



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,06 g, 4,0 mmol), piridina-2,6-diamina (872 mg, 8,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (732 mg, 0,80 mmol), Xantphos (462,4 mg, 0,80 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 221a (570 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 295,0.

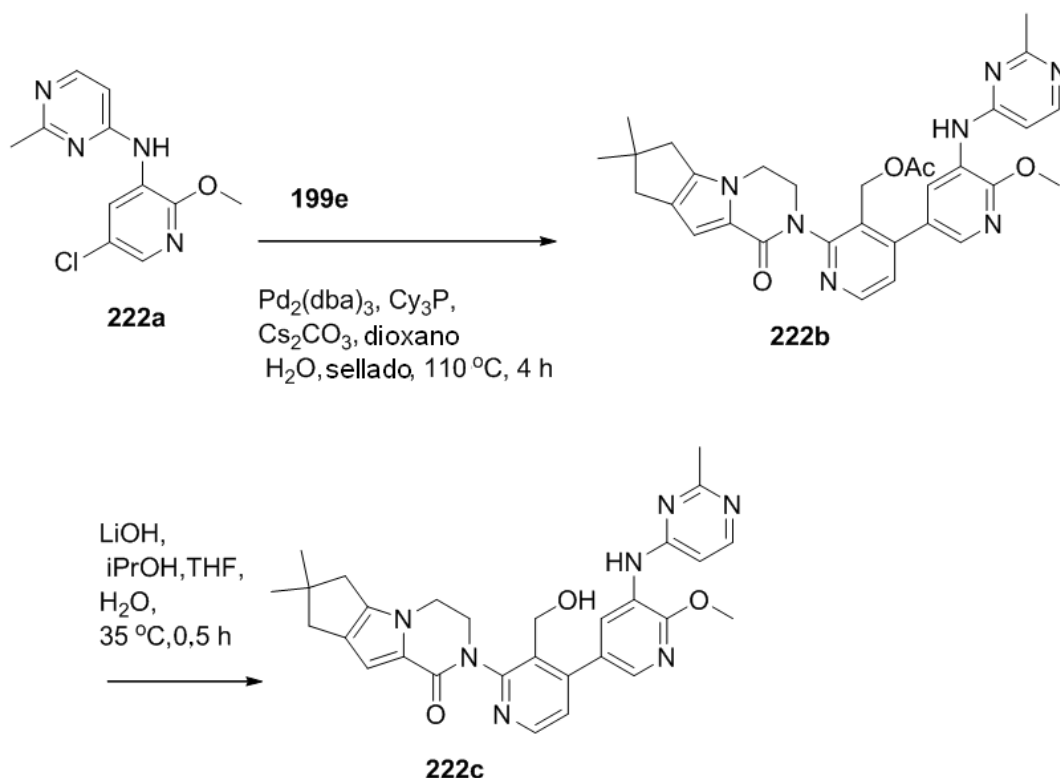
**Ejemplo 221b** Acetato de (4-{5-[(6-aminopiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 221b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 221a (354 mg, 1,2 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclo-penta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (1,20 g, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (99 mg, 0,12 mmol), acetato potásico (235 mg, 2,4 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (532 mg, 2,4 mmol), acetonitrilo (12 ml), y agua (10 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 221b (210 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 568,3.

**Ejemplo 221** 3-[4-{5-[(6-Amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 221

Una mezcla de 221b (181 mg, 0,32 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (148 mg, 3,2 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 6 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 221 (82 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,36 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,91 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,79 (s a, 2H), 5,07 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,90 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 222a** N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina 222a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (865 mg, 3,9 mmol), 2-metilpirimidin-4-amina (327 mg, 3,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (275 mg, 0,30 mmol), Xantphos (173,4 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (1,96 g, 6,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 222a (555 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 251,0.

**Ejemplo 222b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il} -4-{6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-3-il}piridin-3-il)metilo 222b

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 222a (550 mg, 2,2 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (2,18 g, 5,5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (201 mg, 0,22 mmol), triciclohexilfosfina (84 mg, 0,30 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,43 g, 4,4 mmol), dioxano (12 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 222b (310 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 568,6.

**Ejemplo 222c** 10-[3-(Hidroximetil)-4-{6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-3-il}piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 222c

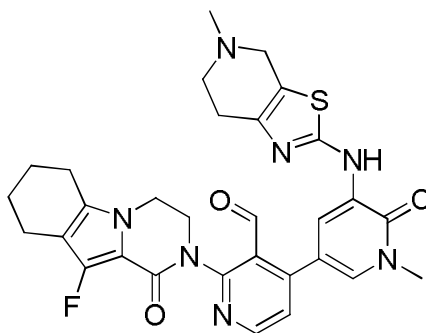
Una mezcla de 222b (283,5 mg, 0,50 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (630 mg, 15,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida para proporcionar 222c (240 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526,2.

**Ejemplo 222** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 222

A una solución de 222c (226 mg, 0,43 mmol) en dioxano (8 ml) se añadió HCl concentrado (1,1 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación la mezcla se ajustó a pH 7,0 por introducción de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y el extracto combinado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 222 (30 mg, 14 %) en forma de un

sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  512,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,96 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

5 Ejemplo 223a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 223a



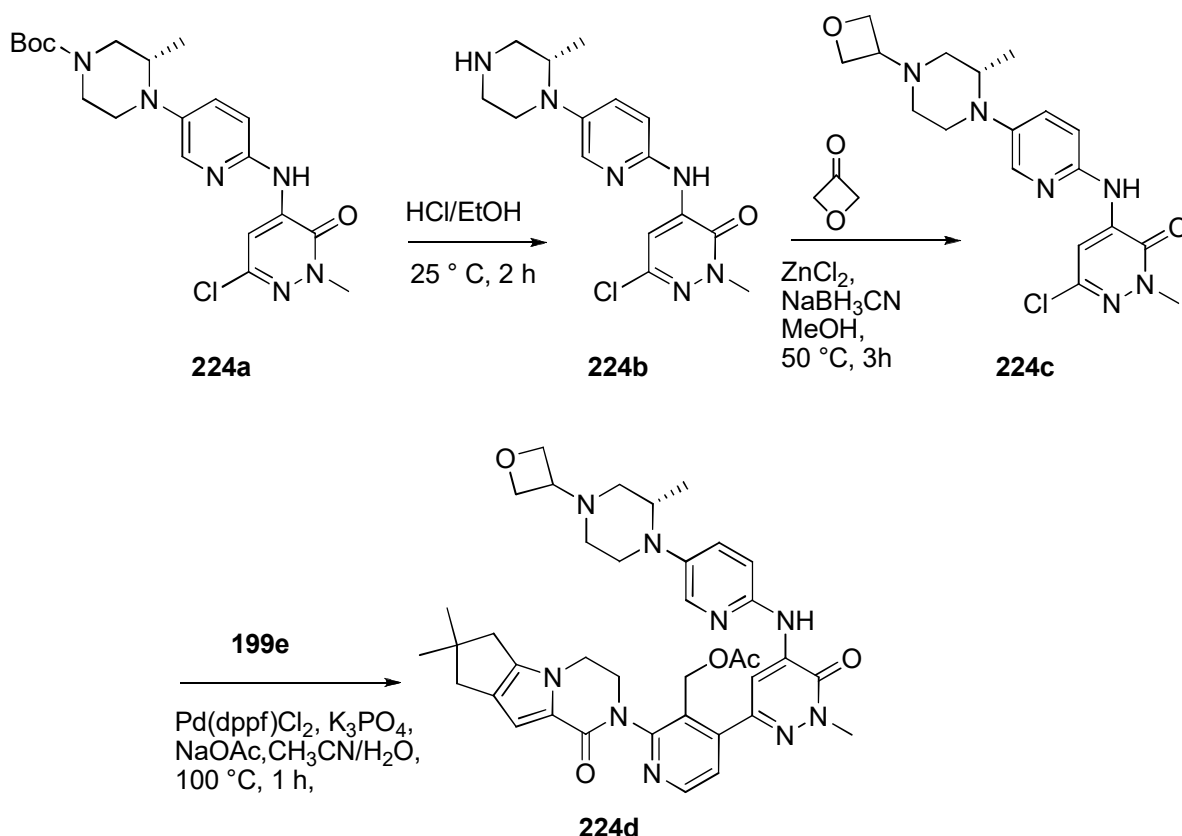
223a

10 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 216a (200 mg, 0,50 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (174 mg, 0,50 mmol),  $K_3PO_4$  (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (21 mg, 0,025 mmol) y acetonitrilo/agua (15/1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 1 h con protección de  $N_2$ . El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (70/1 a 30/1) para proporcionar 223a (167 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  588,1.

25 Ejemplo 223 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 223

30 Se disolvió el compuesto 223a (160 mg, 0,27 mmol) en metanol (30 ml), seguido de la adición de  $NaBH_4$  (31 mg, 0,82 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se inactivó con agua (10 ml). Se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 223 (56 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  590,2. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,92 (s, 1H), 8,64 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 4,93 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,63-2,58 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H).

35 Ejemplo 224a (S)-4-(6-(6-Cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 224a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 191f (2,5 g, 8,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,2 g, 10,0 mmol), Xantphos (240 mg, 0,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (360 mg, 0,40 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 g, 17 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1 a 30:1) para proporcionar 224a en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,2 g, 86 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 435,1.

**Ejemplo 224b** (S)-6-Cloro-2-metil-4-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 224b

Una mezcla de 224a (3,0 g, 6,9 mmol) y HCl/etanol 4,0 M (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 224b en bruto en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 98 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 335,1.

**Ejemplo 224c** (S)-6-Cloro-2-metil-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 224c

Una mezcla de 224b (2,3 g, 6,8 mmol), oxetan-3-ona (1,4 g, 20,0 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (620 mg, 10 mmol) y cloruro de cinc (1,36 g, 10 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se añadió a agua (40 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 224c (2,0 g, 75 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 391,2.

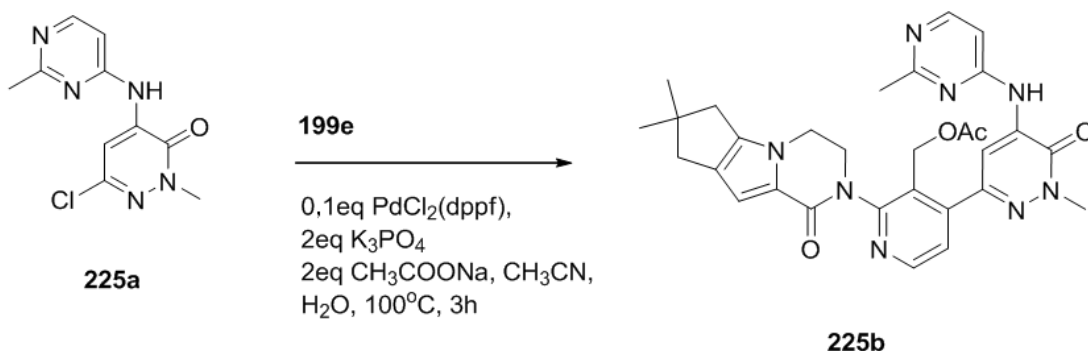
**Ejemplo 224d** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-((2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo 224d

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 224c (200 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0,025 mmol), acetato sódico (74 mg, 0,90 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (191 mg, 0,90 mmol) y acetonitrilo/agua (6:1, 3,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 224d (180 mg, 51 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 708,3.

**Ejemplo 224** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 224

Una mezcla de 224d (180 mg, 0,25 mmol) e hidróxido de litio (72 mg, 3,0 mmol) en *i*-propanol/THF (5/3 ml) y agua (2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa eluyendo con 0,3 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/acetonitrilo para proporcionar 224 (54 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 666,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,40-7,39 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 3H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 3H), 2,26-2,25 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 225a** 6-Cloro-2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 225a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-metilpirimidin-4-amina (330 mg, 3,03 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (675 mg, 3,03 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (274 mg, 0,30 mmol), Xantphos (143 mg, 0,30 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2960 mg, 9,09 mmol), y dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 225a en forma de un sólido de color amarillo (560 mg, 73 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 252,1.

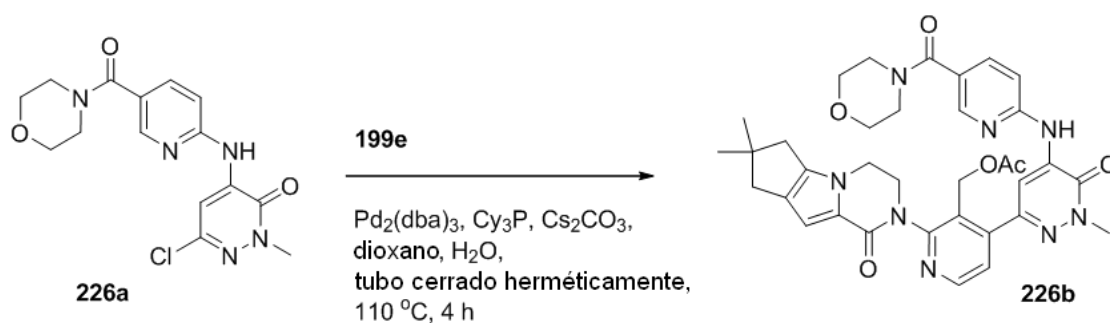
**Ejemplo 225b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il)-4-{1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo 225b

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 225a (200 mg, 0,80 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (318 mg, 0,80 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (65,3 mg, 0,080 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (624 mg, 2,4 mmol), acetato sódico (200 mg, 2,4 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 225b en forma de un sólido de color rojo (150 mg, 47 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569,3.

**Ejemplo 225** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 225

Una mezcla de 225b (120 mg, 0,21 mmol), hidróxido de litio (59 mg, 2,11 mmol), THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 225 en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 48 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 527,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,82 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 4,87 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 4,42 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 4,20 (s a, 2 H), 3,93 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,62-2,58 (m, 2 H), 2,50-2,49 (m, debajo del pico de disolvente, 2H), 2,40 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

**Ejemplo 226a** 6-Cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona 226a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona 111a (2,07 g, 10,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (3,35 g, 15,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (915 mg, 1,0 mmol), Xantphos (578 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 8 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 226a (2,45 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 350,1.

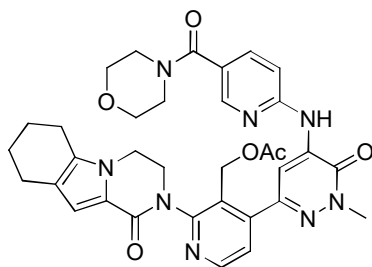
**Ejemplo 226b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-(morfolin-4-il)carbonil)piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]piridin-3-il)metilo 226b

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 226a (279 mg, 0,80 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 199e (1,53 g, 3,2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (73,2 mg, 0,080 mmol), triciclohexil-fosfina (44,6 mg, 0,16 mmol), carbonato de cesio (521,6 mg, 1,6 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), y agua (8 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 226b en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 23 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667,3.

**Ejemplo 226** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazino-4-ona 226

Una mezcla de 226b (120 mg, 0,18 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (227 mg, 5,4 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (3 ml/3 ml/2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 226 en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 47 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 625,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,45 (m, solapado, 8H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 227a** Acetato de {4-[1-metil-5-((5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-2-[1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]piridin-3-il}metilo 227a



227a

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 6-cloro-2-metil-4-((5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona 226a (244 mg, 0,70 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (558 mg, 1,5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (64 mg, 0,070 mmol), triciclohexilfosfina (39 mg, 0,14 mmol), carbonato de cesio (456 mg, 1,4 mmol), 1,4-dioxano (7 ml), y agua (6 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre

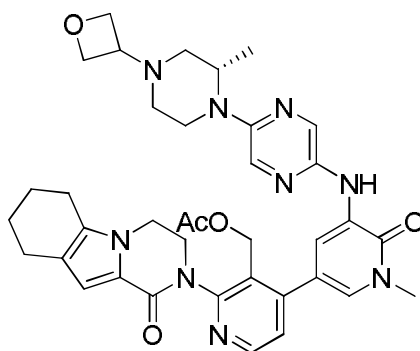


gel de sílice eluyendo con 40:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 227a en forma de un sólido de color amarillo (290 mg, 63 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  653,3.

**Ejemplo 227** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 227

Una mezcla de 227a (131 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio·1H<sub>2</sub>O (120 mg, 2,0 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (4 ml/4 ml/2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 227 en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 62 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  611,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, solapado, 8H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 4H).

**Ejemplo 228a** Acetato de (S)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 228a



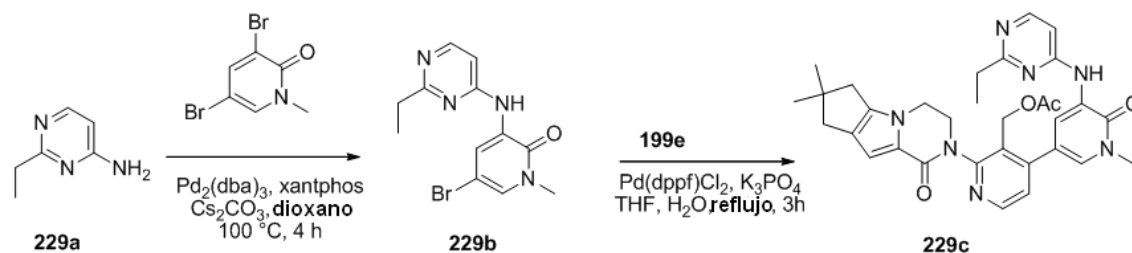
**228a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il-amino)piridin-2(1H)-ona (90 mg, 0,21 mmol) 191i, ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (80,4 mg, 0,21 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17,2 mg, 0,021 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (89 mg, 0,42 mmol), acetato sódico (57,1 mg, 0,42 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar 228a en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 42 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  694,3.

**Ejemplo 228** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 228

Una mezcla de 228a (50 mg, 0,070 mmol) e hidróxido de litio (43 mg, 1,8 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 228 (10 mg, 21 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  652,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, solapado, 4H) 4,25-4,17 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, solapado, 3H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,70-1,69 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 229a** 2-Etilpirimidin-4-amina 229a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-cloropirimidin-4-amina (2,60 g, 20,0 mmol), trietilborano (20,0 ml, 1,0 M en THF, 20,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (816 mg, 1,0 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (13,0 g, 40,0 mmol), agua (2 ml), y tetrahidrofurano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 229a en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 24 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 124,3.

#### Ejemplo 229b 5-Bromo-3-(2-etilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 229b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 229a (246 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (534 mg, 2,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (182 mg, 0,20 mmol), Xantphos (231 mg, 0,40 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 229b en forma de un sólido de color blanquecino (308 mg, 50 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 309,1.

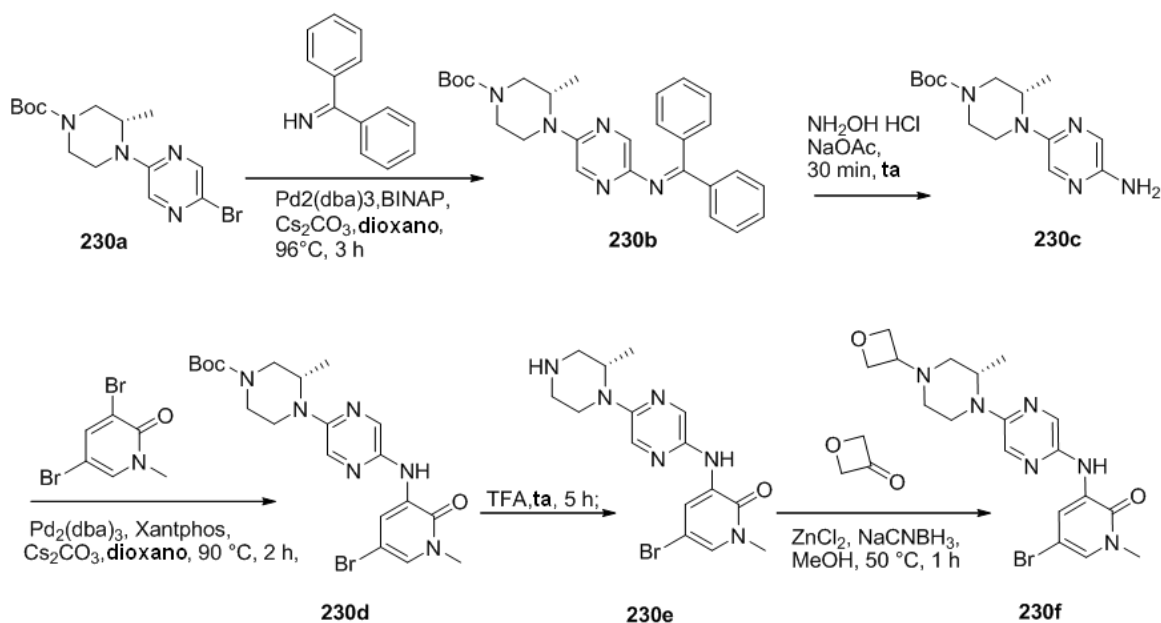
#### Ejemplo 229c Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta-[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-5-((2-etilpirimidin-4-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo 229c

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 229b (277 mg, 0,90 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (358 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (74 mg, 0,090 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381 mg, 1,80 mmol), agua (2 ml), y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 229c en forma de un sólido de color blanco (291 mg, 50 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 582,4.

#### Ejemplo 229 3-[4-[5-[(2-Etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 229

A una solución de 229c (291 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 229 (165 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 540,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,12 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, solapado, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22-1,20 (m, solapado, 9H).

#### Ejemplo 230a (S)-4-(5-Bromopirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 230a



Una mezcla de (S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,0 g, 30 mmol) y 2,5-dibromopirazina (14,1 g, 60 mmol) se agitó a 80 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1 a 2:1) para proporcionar 230a en forma de un sólido de color amarillo (1,14 g, 19 %). MS:  $[M+H]^+$  359,1.

**Ejemplo 230b** (S)-4-(5-(Difenilmetilnamino)pirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 230b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 230a (2,6 g, 7,3 mmol), difenilmetanimina (1,3 g, 7,3 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (669 mg, 0,73 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosino)-1,1'-binaftilo (968 mg, 1,46 mmol),  $Cs_2CO_3$  (4,7 g, 14,6 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 96 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1 a 3:1) para proporcionar 230b en forma de un aceite de color rojo (3,3 g, 75 %). MS:  $[M+H]^+$  458,3.

**Ejemplo 230c** (S)-4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 230c

A una solución de 230b (3,3 g, 7,2 mmol) en metanol (25 ml) se añadieron acetato sódico (708 mg, 8,6 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (907 mg, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar 230c en forma de un aceite de color amarillo (1,35 g, 64 %). MS:  $[M+H]^+$  294,3.

**Ejemplo 230d** (S)-4-(5-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 230d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 230c (1,25 g, 4,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,4 g, 12,9 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (394 mg, 0,43 mmol), Xantphos (497 mg, 0,86 mmol),  $Cs_2CO_3$  (4,7 g, 14,6 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar 230d (1,9 g, 72 %). MS:  $[M+H]^+$  481,2.

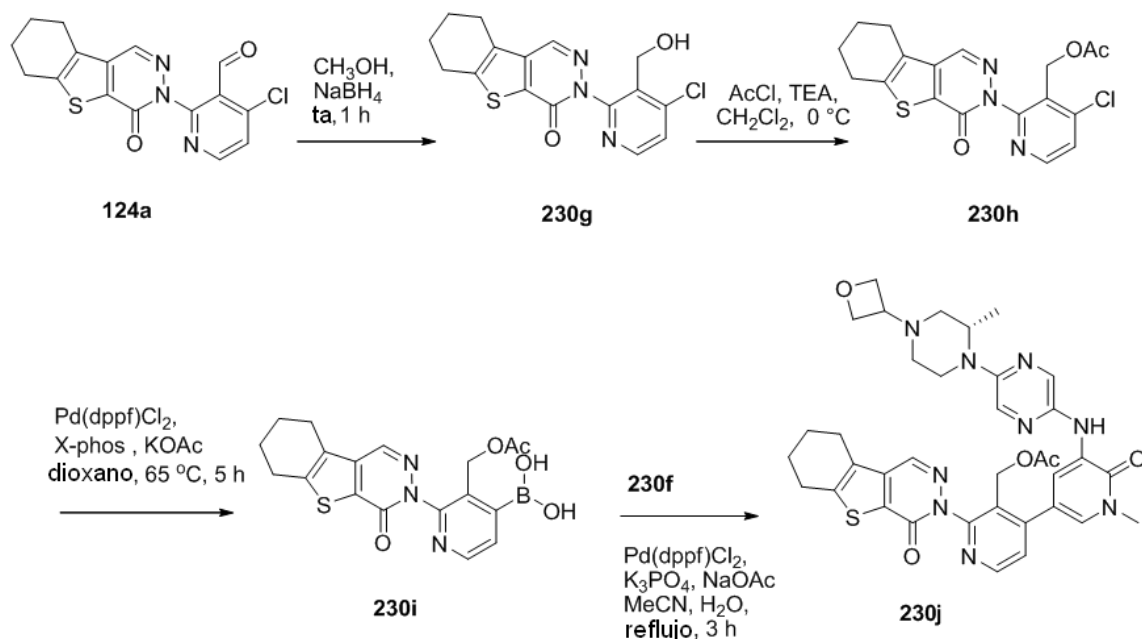
**Ejemplo 230e** (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 230e

Una mezcla de 230d (1,9 g, 3,97 mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 230e en bruto (1,45 g, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS:  $[M+H]^+$  381,2.

**Ejemplo 230f** (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 230f

Una mezcla de 230e (2,0 g, 5,3 mmol), oxetan-3-ona (763 mg, 10,6 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (835 mg, 13,3 mmol) y cloruro de cinc (1,8 g, 13,3 mmol) en metanol (60 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar 230f en forma de un aceite de color amarillo (1,6 g, 70 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 437,2.

**Ejemplo 230g** 5-[4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona 230g



Una mezcla de 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124a (797 mg, 2,31 mmol), NaBH<sub>4</sub> (263 mg, 6,92 mmol), y CH<sub>3</sub>OH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre de sílice eluyendo con 5:1 para proporcionar 230g (649 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348,1.

**Ejemplo 230h** Acetato de (4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo 230h

Un matraz de fondo redondo se cargó con 230g (597 mg, 1,72 mmol), diclorometano (50 ml), y trietilamina (5 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió lentamente cloruro de acetilo (135 mg, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otra 2,5 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 230h (602 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 390,1.

**Ejemplo 230i** Acetato de 4-(dihidroxiboranil)-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo 230i

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 230h (595 mg, 1,53 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1,94 g, 7,65 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (65 mg, 0,080 mmol), X-Phos (73 mg, 0,15 mmol), acetato potásico (304 mg, 3,1 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar 230i (409 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 400,1.

**Ejemplo 230j** Acetato de {4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo 230j

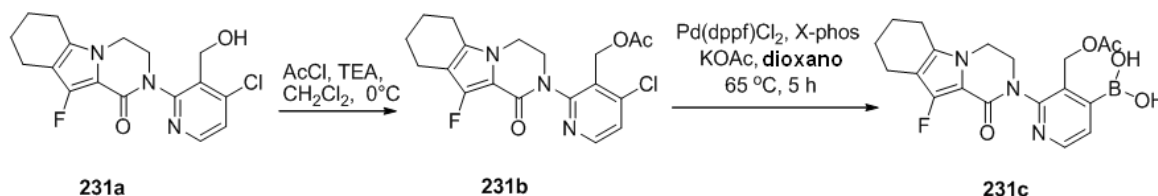
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 230f (100 mg, 0,23 mmol), 230i (140 mg, 0,35 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,023 mmol), acetato

sódico (63 mg, 0,46 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (98 mg, 0,46 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar 230j en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 55 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 710,2.

**Ejemplo 230** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona 230

Una mezcla de 230j (80 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de litio (27 mg, 1,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 230 (34 mg, 45 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, solapado, 4H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,02-3,0 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, solapado, 5H), 1,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 231a** 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona 231a



Una mezcla de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (800 mg, 2,31 mmol), NaBH<sub>4</sub> (263 mg, 6,92 mmol) y metanol (50 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 231a (650 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 340,1.

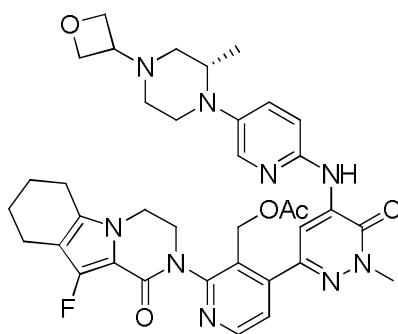
**Ejemplo 231b** Acetato de (4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 231b

Un matraz de fondo redondo se cargó con 231a (600 mg, 1,72 mmol), diclorometano (50 ml), y trietilamina (5 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió lentamente cloruro de acetilo (135 mg, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otra 2,5 h. A continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 231b (605 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 392,1.

**Ejemplo 231c** Ácido 3-(acetoximetil)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*] indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 231c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 231b (600 mg, 1,53 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1,94 g, 7,65 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (65 mg, 0,080 mmol), X-Phos (73 mg, 0,15 mmol), acetato potásico (304 mg, 3,1 mmol), y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar 231c (412 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 402,1.

**Ejemplo 231d** Acetato de (S)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo 231d



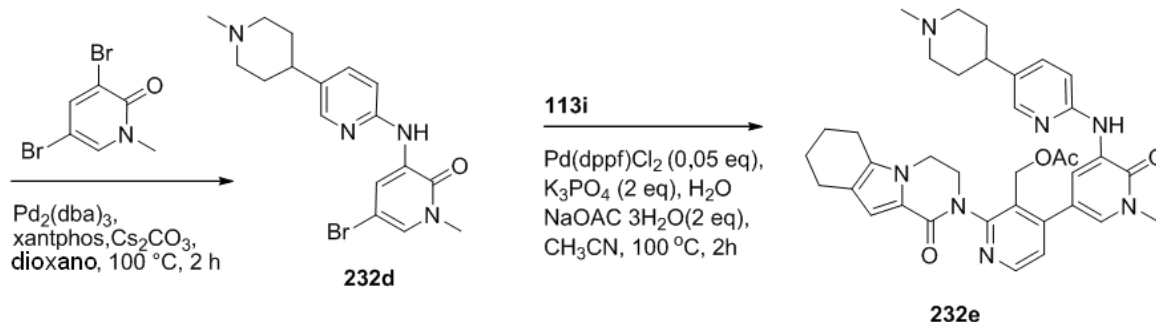
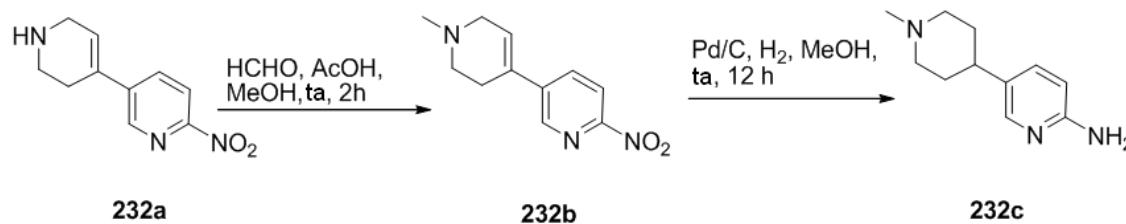
231d

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 231c (200 mg, 0,50 mmol), (S)-6-cloro-2-metil-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 224c (195 mg, 0,50 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg, 0,030 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (30 ml), y agua (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 231d en forma de un sólido de color amarillo (213 mg, 60 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 712,3.

**Ejemplo 231** 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 231

Una mezcla de 231d (150 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (51 mg, 2,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 231 (83 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 670,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 4,60-4,54 (m, 3H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 2H), 4,21-4,56 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 3H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 4H), 0,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 232a** 2-Nitro-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina 232a



Una mezcla de 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo 200a (2,0 g, 6,6 mmol) en HCl/dioxano (20 ml, 4 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (3 x 7 ml) para proporcionar 232a en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 74 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 206.

Ejemplo 232b 5-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-nitropiridina 232b

A una solución de 232a (1,2 g, 5,8 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (25 ml) se añadió HCHO (1 ml, 35 mmol) y ácido acético (1 ml), seguido de la adición de NaBHCHN<sub>3</sub> (1,0 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa eluyendo con 0,3 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/acetonitrilo para proporcionar 232b en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 78 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 220.

Ejemplo 232c 5-(1-Metilpiperidin-4-il)piridin-2-amina 232c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 232b (2,0 g, 9,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 200 mg), y metanol (40 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 232c (1,6 g, 92,5 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 192.

Ejemplo 232d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 232d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 232c (1,5 g, 7,9 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 7,9 mmol), carbonato de cesio (5,0 g, 16 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (455 mg, 0,79 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (718 mg, 0,79 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 232d en forma de un sólido de color pardo (1,5 g, 50 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 377.

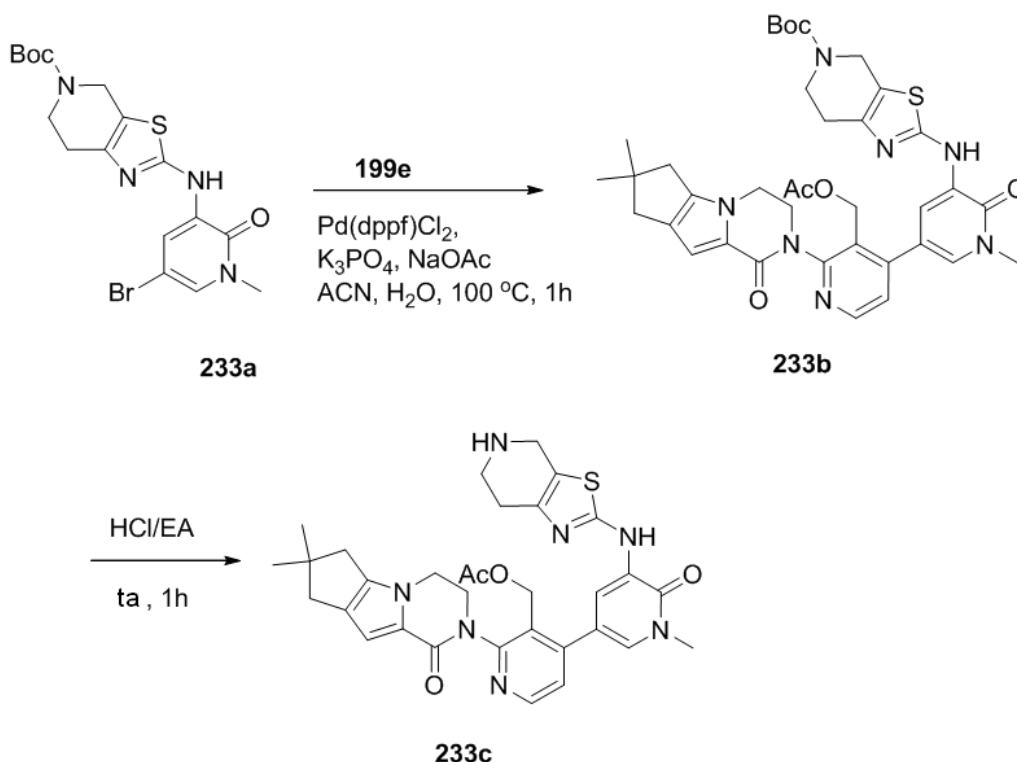
Ejemplo 232e Acetato de (4-(1-etil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 232e

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 232d (160 mg, 0,40 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (191 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,024 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,80 mmol), trihidrato de acetato sódico (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/CH<sub>3</sub>OH para proporcionar 232e en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 55 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 636,3.

Ejemplo 232 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 232

Una mezcla de 232e (180 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (130 mg, 3,0 mmol) en THF/*i*-propanol (6:3, 9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 232 (55 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 594,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, solapado, 8H).

Ejemplo 233a 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo 233a



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-amino-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 2,35 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (942 mg, 3,53 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (214 mg, 0,235 mmol), Xantphos (270,5 mg, 0,47 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,53 g, 4,7 mmol), y dioxano (30 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 110 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 12 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo para proporcionar 233a (600 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 441,1.

**Ejemplo 233b** 2-[(5-{3-[(Acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo 233b

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 233a (300 mg, 0,68 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (1,8 g, 2,72 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27,7 mg, 0,034 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (288,3 mg, 1,36 mmol), acetato sódico (111,5 mg, 1,36 mmol), agua (10 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 233b (220 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 714,3.

**Ejemplo 233c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-(4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo 233c

A una solución de 233b (220 mg, 0,308 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió una solución de HCl en acetato de etilo (0,123 ml, 2,5 M, 0,308 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 233c (180 mg, en bruto), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 614,3.

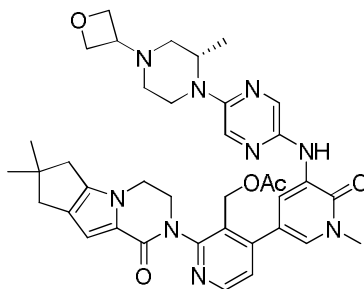
**Ejemplo 233** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 233

A una solución de 233c (180 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) y propan-2-ol (3 ml) se añadió agua (1 ml) e hidróxido de litio (14,0 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para



proporcionar 233 (28,6 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  572,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,85 (s, 1H), 8,63 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 5H), 1,21 (s, 6H).

5 **Ejemplo 235a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo 235a



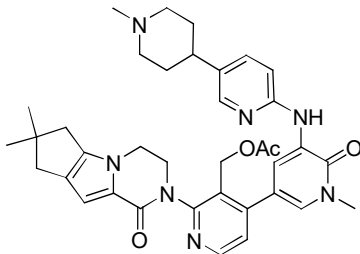
235a

10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 230f (200 mg, 0,46 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-  
15 dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (366 mg, 0,92 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$  (38 mg, 0,046 mmol), acetato sódico (126 mg, 0,92 mmol), K $_3$ PO $_4$  (196 mg, 0,92 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar 235a en forma de un sólido de color pardo (100 mg, 31 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  708,5.

20 **Ejemplo 235** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 235

25 Una mezcla de 235a (90,0 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio (36,4 mg, 3,25 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 235 (18,2 mg, 22 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  666,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,39 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, solapado, 4H), 4,22-4,18 (m, solapado, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

35 **Ejemplo 236a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxopiridin-3-il)piridin-3-il)metilo 236a



236a

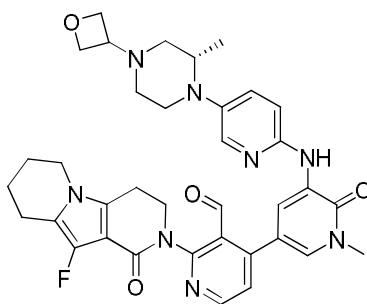
40 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 232d (160 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$  (20 mg, 0,020 mmol), K $_3$ PO $_4$  (180 mg, 0,80 mmol), trihidrato de acetato sódico (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 236a en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 38 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  650,3.

**Ejemplo 236** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 236

Una mezcla de 236a (150 mg, 0,25 mmol) e hidróxido de litio (105 mg, 2,5 mmol) en THF/*i*-propanol (6:3, 9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 236 (40 mg, 30 %) en forma de un sólido de color verde claro. MS-ESI:  $[M+H]^+$  608,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,90-3,89 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, solapado, 8H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,29 (s, 6H).

**Ejemplo 237a** 2-[10-Fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il]-4-[1-metil-5-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído 237a



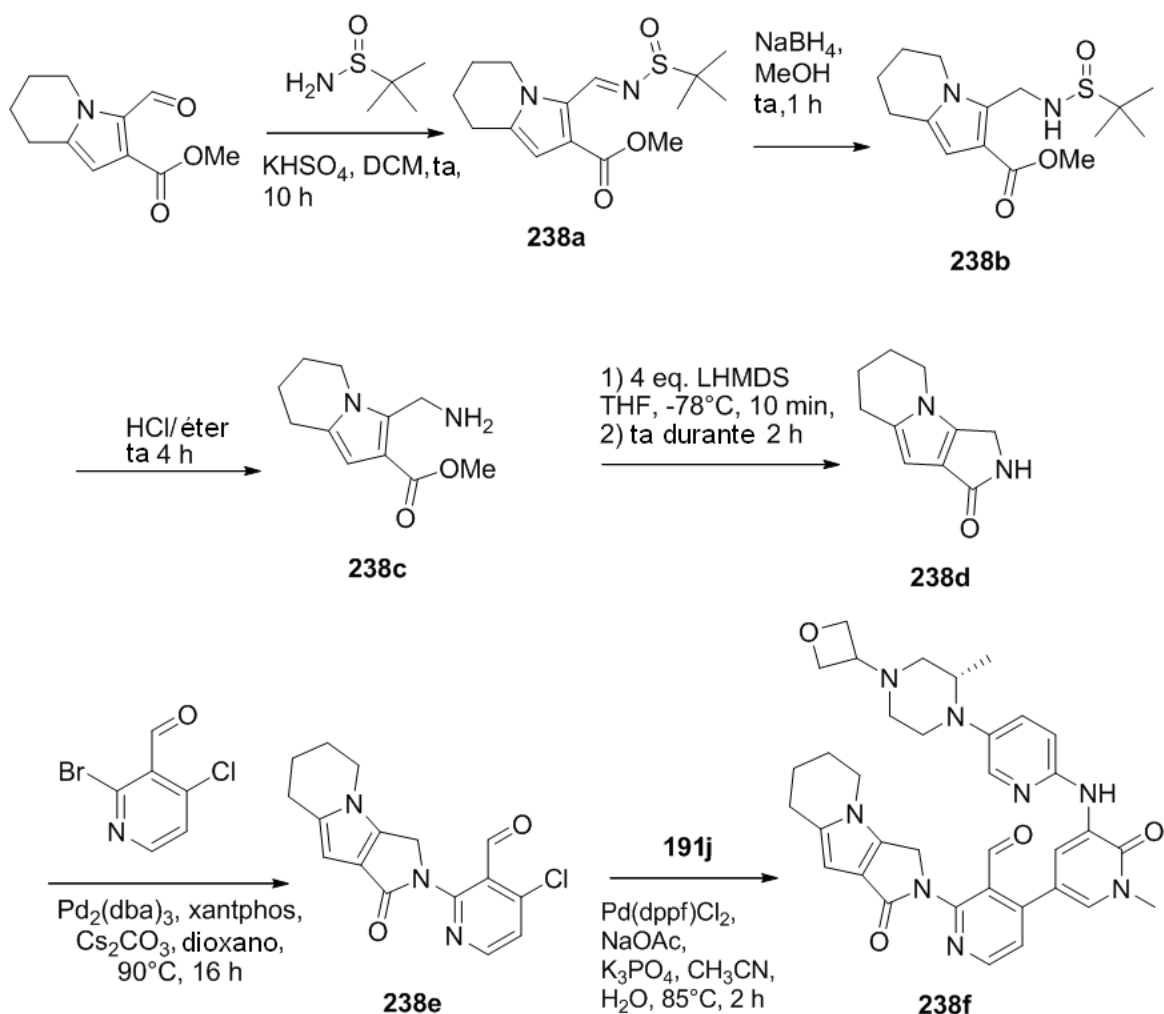
**237a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (70 mg, 0,20 mmol), 1-metil-3-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona 191j (192 mg, 0,40 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (33 mg, 0,040 mmol), acetato potásico (39 mg, 0,40 mmol),  $K_3PO_4$  (87 mg, 0,40 mmol), acetonitrilo (7 ml), y agua (6 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 237a (286 mg, pureza: 46 %, rendimiento: 98 %) en forma de un sólido. MS-ESI:  $[M+H]^+$  667,3.

**Ejemplo 237** 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona 237

A una solución de 237a (131 mg, 0,197 mmol) en metanol (7 ml) se añadió borohidruro sódico (59,8 mg, 1,57 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0-25 °C durante 1,5 h. A continuación se inactivó con agua (1,5 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 237 (36 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  669,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,66 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,84 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 5H), 4,39-4,30 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,10-3,09 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,22-2,21 (s, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,01 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

**Ejemplo 238a** (*E*)-3-((*terc*-Butilsulfinilimino)metil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 238a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 48,3 mmol, 1,0 eq.), 2-metilpropano-2-sulfamida (11,7 g, 96,6 mmol, 2,0 eq.), KHSO<sub>4</sub> (32,8 g, 241,5 mmol, 5 eq.), y diclorometano (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 238a (12,4 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 311,3.

10 **Ejemplo 238b** 3-((1,1-Dimetiletilsulfamido)metil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 238b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 238a (4,0 g, 12,8 mmol, 1,0 eq.), NaBH<sub>4</sub> (2,9 g, 76,9 mmol, 6,0 eq.), y metanol (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo se añadió agua (50 ml) a la reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para proporcionar 238b (3,9 g, 96 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: [M-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NOS]<sup>+</sup> 192,3.

20 **Ejemplo 238c** 3-(Aminometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo 238c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 238b (3,5 g, 11,2 mmol), solución saturada de HCl/éter dietílico (15 ml), y diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se completara la reacción, se añadió solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para proporcionar 238c (2,2 g, 94 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 192,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 6,28 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

30 **Ejemplo 238d** 2,3,5,6,7,8-Hexahidropirrol[3,4-b]indolizina-1-ona 238d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 238c (1,3 g, 6,25 mmol, 1,0 eq.) y THF (20 ml). A -78 °C, se añadió a la solución hexametildisilazano de litio/THF (18,7 ml, 18,7 mmol, 3,0 eq.). A continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 238d (585 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 177,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,38 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 238e 4-Cloro-2-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)nicotinaldehído 238e

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 238d (400 mg, 2,27 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (1,50 g, 6,90 mmol, 3,0 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (208 mg, 0,227 mmol, 0,1 eq.), Xantphos (131 mg, 0,227 mmol, 0,1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 g, 4,54 mmol, 2,0 eq.) y dioxano (30 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 238e (300 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 316,1.

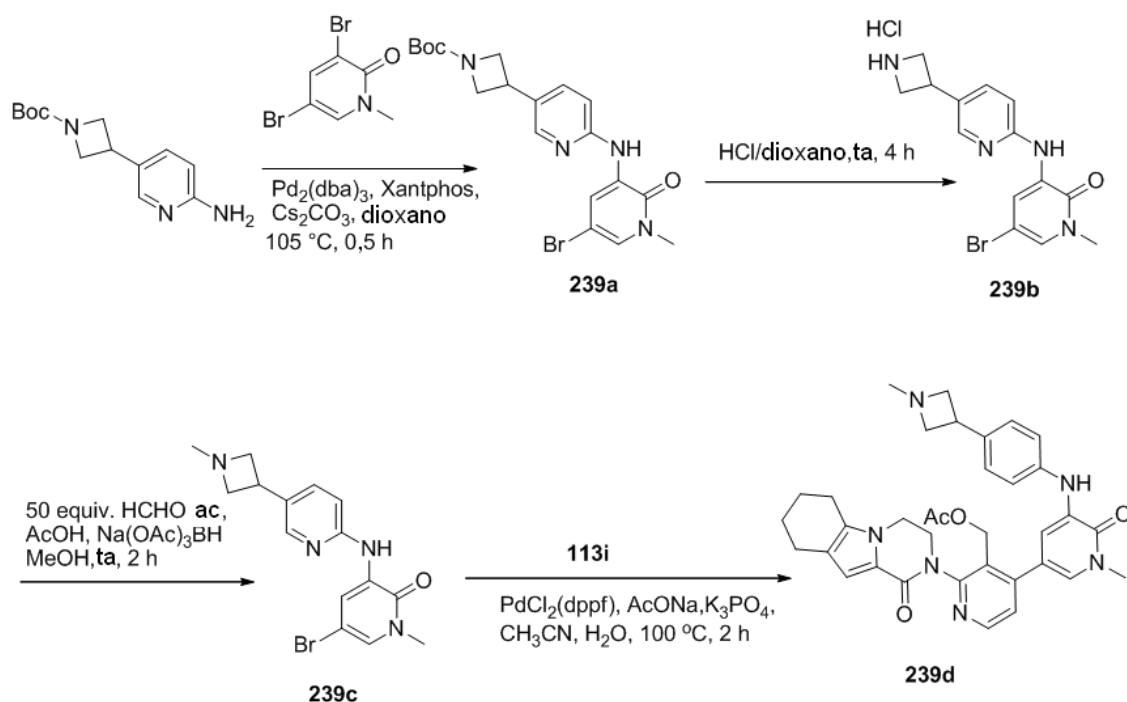
Ejemplo 238f (S)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)nicotinaldehído 238f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 238e (150 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq.), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j (459 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39 mg, 0,048 mmol, 0,1 eq.), acetato sódico (78 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (202 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (10 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/etanol para proporcionar 238f (90 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 635,3.

Ejemplo 238 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-b]indolizin-3-ona 238

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 238f (90 mg, 1,0 eq., 0,14 mmol), NaBH<sub>4</sub> (23 mg, 5 eq., 0,60 mmol) y metanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se inactivó con agua. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 238 (60 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,71 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,72-4,63 (m, 4H), 4,52-4,51 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 239a 3-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 239a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 3-(6-aminopiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,8 g, 7,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol) y carbonato de cesio (4,7 g, 14,4 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (418 mg, 0,72 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (661 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 105 °C durante 0,5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (120 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 239a en forma de un sólido de color amarillo (3,06 g, 98 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435.

#### Ejemplo 239b 3-(5-(Azetidina-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 239b

El compuesto 239a (1,0 g, 2,3 mmol) se suspendió en HCl/dioxano 4 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con NaOH acuoso y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar 239b en forma de un sólido de color amarillo (650 mg, 84 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  335.

#### Ejemplo 239c 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidina-3-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 239c

Una mezcla de 239b (469 mg, 1,4 mmol), formaldehído acuoso al 37 % (4,0 g, 50 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (261 mg, 4,2 mmol) y cloruro de cinc 1 M en etoxietano (4 ml, 4,2 mmol) en metanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se añadió a agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 239c en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 83 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  349.

#### Ejemplo 239d Acetato de (4-(1-metil-5-(4-(1-metilazetidina-3-il)fenilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 239d

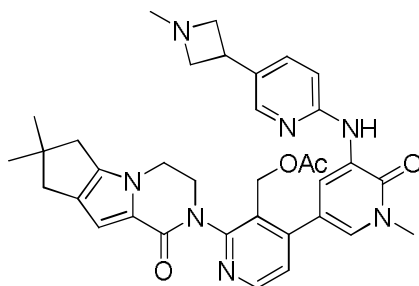
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 239c (106 mg, 0,30 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (115 mg, 0,30 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (25 mg, 0,030 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (127 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), agua (1 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

eluyendo con 15:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 239d en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 49 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  607,3.

**Ejemplo 239** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 239

A una solución de 239d (100 mg, 0,16 mmol) en propan-2-ol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (38 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 239 (22,5 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  566,4. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,75 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, solapado, 5H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

**Ejemplo 240a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxopiridin-3-il)piridin-3-il)metilo 240



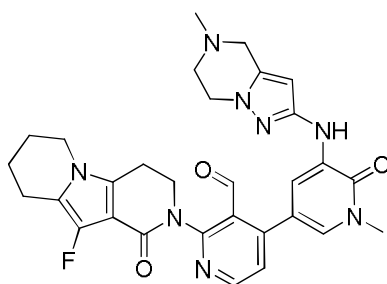
**240a**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona 239c (106 mg, 0,30 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (119 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,031 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 240a en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 48 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  622,7.

**Ejemplo 240** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 240

A una solución de 240a (80 mg, 0,130 mmol) en propan-2-ol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (38 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 240 (24,3 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  580,4. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,59 (dd,  $J = 1,5, 8,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, solapado, 5H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,60 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

**Ejemplo 241a** 2-{10-Fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizín-2-il}-4-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído 241a

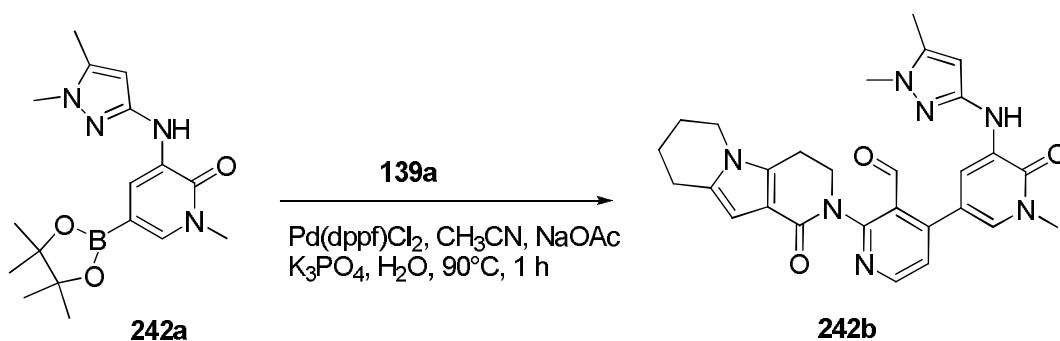
**241a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (59,6 mg, 0,17 mmol), 1-metil-3-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona 135a (261,8 mg, 0,68 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25,0 mg, 0,030 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54,1 mg, 0,51 mmol), DMF (6 ml), y agua (0,75 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 241a (100 mg, pureza: 54 %, rendimiento: 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 571,3.

**Ejemplo 241** 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona 241

A la solución de 241a (54,0 mg, 0,095 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (28,9 mg, 0,76 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0-25 °C durante 1,5 h. A continuación se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 241 (8,0 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 573,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

**Ejemplo 242a** 3-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 242a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 218a (800 mg, 2,69 mmol, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,73 mmol, 2,5 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (123 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq.), X-Phos (128 mg, 0,27 mmol, 0,1 eq.), acetato potásico (528 mg, 5,38 mmol, 2,0 eq.), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:70 de metanol/diclorometano para proporcionar 242a (740 mg, 79 %) en forma de un sólido de color verde. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 345,3.

**Ejemplo 242b** 4-(5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 242b

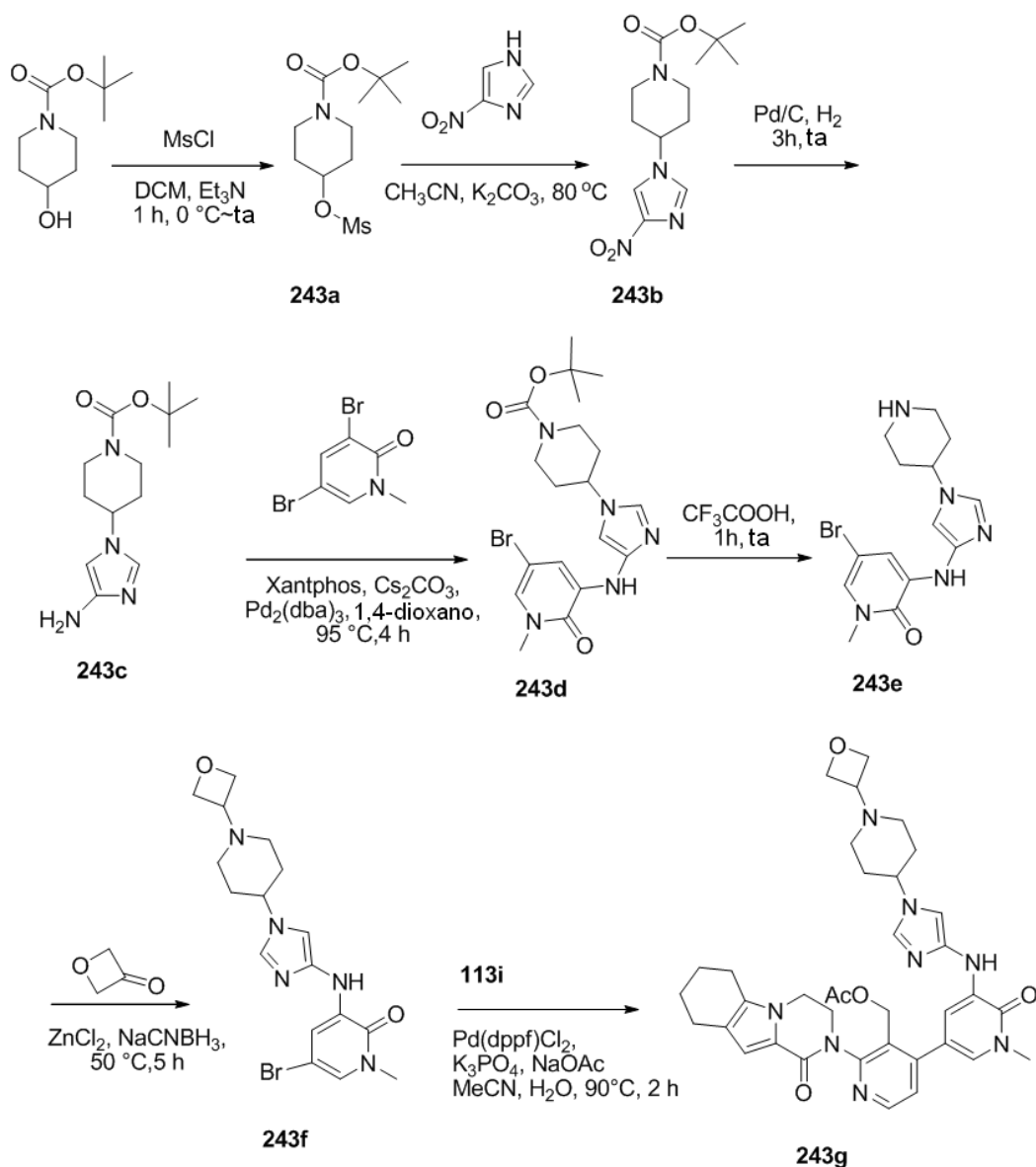
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 242a (282 mg, 0,82 mmol, 1,5 eq.), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-

2(1H-il)nicotinaldehído 139a (180 mg, 0,55 mmol, 1,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45 mg, 0,055 mmol, 0,1 eq.), acetato sódico (90 mg, 1,25 mmol, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (232 mg, 1,25 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (20 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 242b (150 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,3.

**Ejemplo 242** 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona 242

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 242b (150 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.), NaBH<sub>4</sub> (55 mg, 1,46 mmol, 5,0 eq.), y metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 242 (100 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04-8,03 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H).

**Ejemplo 243a** 4-(Metilsulfonilo)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo 243a





A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,0 g, 70,0 mmol) a 0 °C en trietilamina (9,9 g, 98 mmol) y diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (11,2 g, 98,0 mmol). La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 243a, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (19,5 g, 100 %). MS-ESI: [M-t-Bu]<sup>+</sup> 224,1.

Ejemplo 243b 4-(4-Nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 243b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 243a (7,0 g, 25,1 mmol), DMF (120 ml), 4-nitro-1H-imidazol (2,80 g, 25,1 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,9 g, 50,2 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:2:1 de acetato de etilo/éter de petróleo/diclorometano para proporcionar 243b (2,4 g, 32,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 297,3.

Ejemplo 243c 4-(4-Amino-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 243c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 243b (2,3 g, 7,8 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 230 mg), y etanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 243c (2,0 g, 95 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 267,2.

Ejemplo 243d 4-(4-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 243d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 243c (2,3 g, 8,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,3 g, 8,6 mmol), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (789 mg, 0,86 mmol), Xantphos (994 mg, 1,72 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,6 g, 17,2 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar 243d en forma de un aceite sólido de color amarillo (2,3 g, 59 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 452,3.

Ejemplo 243e 5-Bromo-1-metil-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 243e

Una mezcla de 243d (2,2 g, 4,88 mmol) y ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 243e en bruto (1,5 g, 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 352,2.

Ejemplo 243f 5-Bromo-1-metil-3-(1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 243f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 243e (2,2 g, 6,3 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (995 mg, 15,8 mmol), oxetan-3-ona (907 mg, 12,6 mmol), cloruro de cinc (2,1 g, 15,8 mmol) y metanol (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1 % de trietilamina en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 243f en forma de un sólido de color amarillo (800 mg, 62 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 408,2.

Ejemplo 243g Acetato de (4-(1-metil-5-(1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 243g

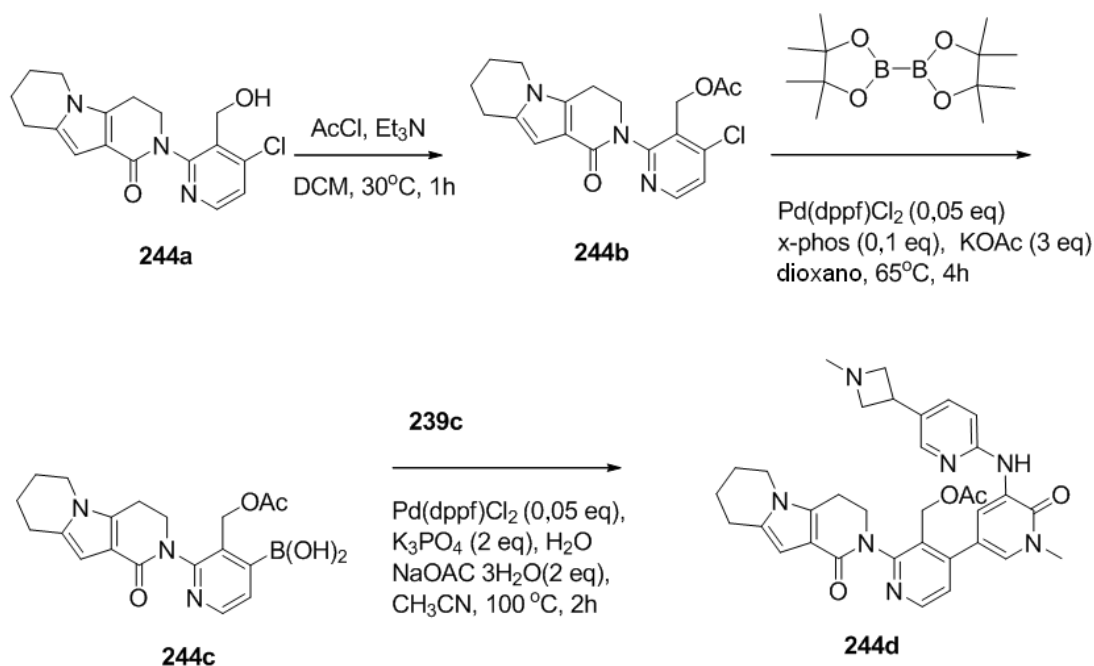
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 243f (300 mg, 0,74 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 113i (567 mg, 1,48 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60,5 mg, 0,074 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (314 mg, 1,48 mmol), acetato sódico (201 mg, 1,48 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de diclorometano/metanol que contenía un 0,5 % de trietilamina para proporcionar 243g en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 20 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667,4.

**Ejemplo 243** 2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 243

Una mezcla de 243g (80 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de litio (100 mg, 2,4 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1, 8 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 243 (28,0 mg, 30 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  625,4. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,11 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,14 (s a, 1H), 4,54 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 4,43-4,40 (m, 4H), 4,23-4,11 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,77-2,76 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 6H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H).

**Ejemplo 244a** 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1(2H)-ona 244a

15



A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)nicotinaldehído 139a (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (30 ml) se añadió borohidruro sódico (380 mg, 9,0 mmol) a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h y se inactivó con agua (10 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar 244a en forma de un sólido de color amarillo (920 mg, 92 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  332,3.

**Ejemplo 244b** Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 244b

A una mezcla de 244a (900 mg, 2,7 mmol) y trietilamina (810 mg, 8,1 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió cloruro de acetilo (630 mg, 8,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar 244b en forma de un sólido de color blanco (900 mg, 90 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  374,2.

**Ejemplo 244c** Ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico 244c

35

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 244b (900 mg, 2,4 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (3,05 g, 12 mmol),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (98 mg, 0,12 mmol), X-phos (114 mg, 0,24 mmol), acetato potásico (720 mg, 7,2 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (10 ml) para proporcionar 244c en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, pureza: 60 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  384,1.

40

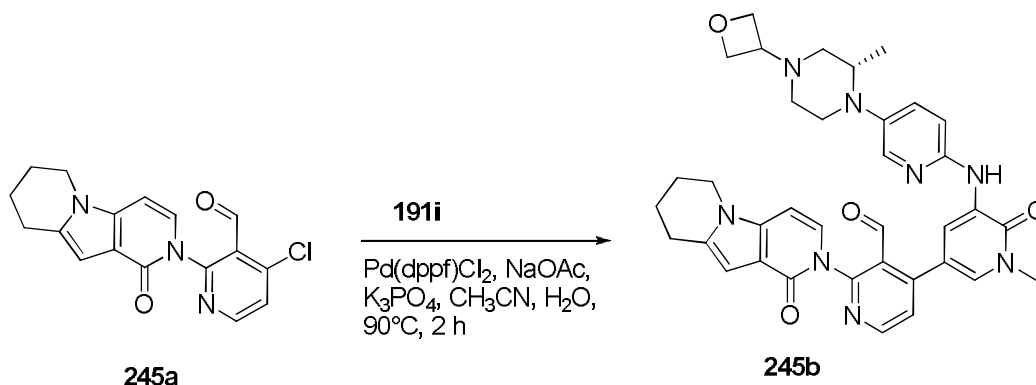
**Ejemplo 244d** Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizín-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 244d

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 239c (140 mg, 0,40 mmol), 244c (230 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,020 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,80 mmol), acetato sódico·3H<sub>2</sub>O (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 244d en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 43 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 608,3.

**Ejemplo 244** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizín-1-ona 244

Una mezcla de 244d (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (60 mg, 1,5 mmol) en THF/*i*-propanol (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 244 (25 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 566,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H).

**Ejemplo 245a** 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizín-2(1H)-il)nicotinaldehído 245a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizín-1(2H)-ona 112d (1,48 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (3,48 g, 15,8 mmol, 2,0 eq.), CuI (1,50 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (2,13 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,18 g, 15,8 mmol, 2,0 eq.) y dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:2 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 245a (550 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 328,1.

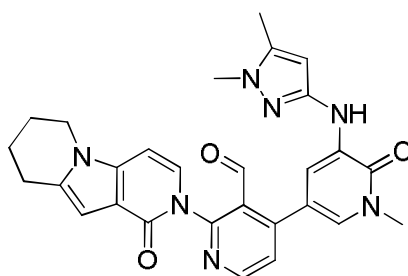
**Ejemplo 245b** 4-Fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizín-2(3H)-il)benzaldehído 245b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 245a (140 mg, 0,42 mmol, 1,0 eq.), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191i (308 mg, 0,63 mmol, 1,5 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,042 mmol, 0,1 eq.), acetato sódico (70 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (175 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (20 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 245b (100 mg, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 647,4.

**Ejemplo 245** (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizín-1(2H)-ona 245

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 245b (100 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.), NaBH<sub>4</sub> (29 mg, 0,77 mmol, 5,0 eq.), y metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 245 (80 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69-8,68 (m, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,94 (d, J = 5,5 Hz, 3H).

Ejemplo 246a 4-(5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H-il)nicotinaldehído 246a



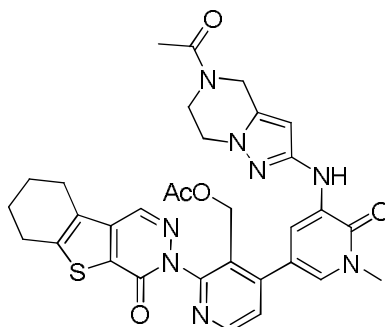
246a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H-il)nicotinaldehído 245a (130 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.), 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 218a (600 mg, 1,75 mmol, 4,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0,040 mmol, 0,1 eq.), acetato sódico (64 mg, 0,78 mmol, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (165 mg, 0,78 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (15 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/etanol para proporcionar 246a (38 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 510,3.

Ejemplo 246 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona 246

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 246a (38 mg, 0,074 mmol, 1,0 eq.), NaBH<sub>4</sub> (29 mg, 0,37 mmol, 5,0 eq.), y metanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,58-6,57 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 247a Acetato de {4-[5-({5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridin-3-il}metilo 247a



247a

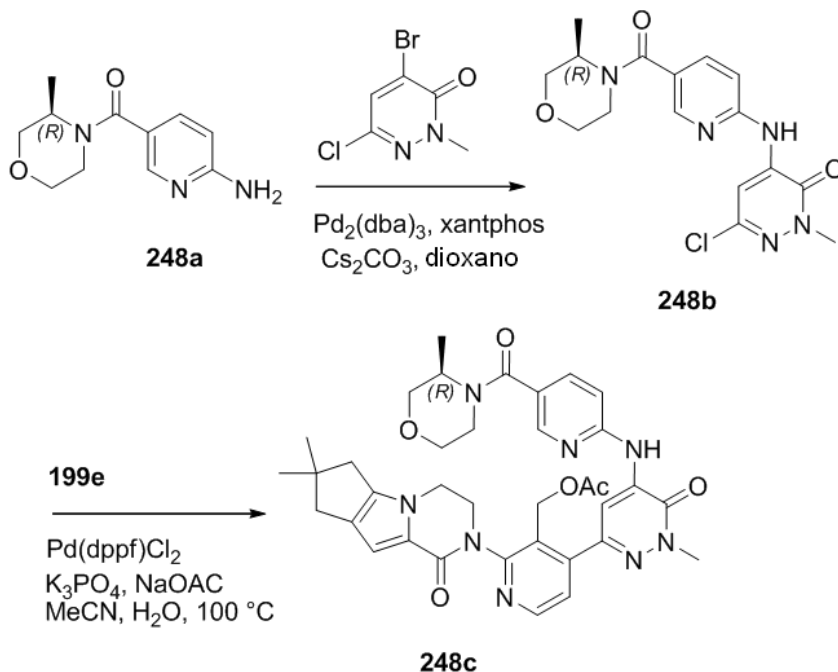
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 209c (183 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)piridin-4-il}borónico 230i (200 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (37 mg, 0,05 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar 247a en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 31 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 641,2.

**Ejemplo 247** 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona 247

Una mezcla de acetato de {4-[5-[(5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)piridin-3-il}metilo 247a (100 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de litio (96 mg, 4,0 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1, 10 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 247 (51 mg, 53 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 599,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 80 °C) δ 8,54-8,51 (m, 1H), 8,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 4H).

**Ejemplo 248a** (*R*)-(6-Aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona 248a

A una solución de (*R*)-3-metilmorfolina (2,02 g, 20 mmol) en etanol (25 ml) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (3,33 g, 17,4 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBt) (2,35 g, 17,4 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (2,0 g, 14,5 mmol). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la suspensión de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 248a en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, 36 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 222,3.



**Ejemplo 248b** 6-Cloro-2-metil-4-[(5-[(*R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil)piridin-2-il)amino]-2,3-dihidropiridazin-3-ona 248b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 248a (330 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (446 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol), Xantphos (88 mg, 0,15 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (68 mg, 0,075 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:2) para proporcionar 248b (430 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  364,3.

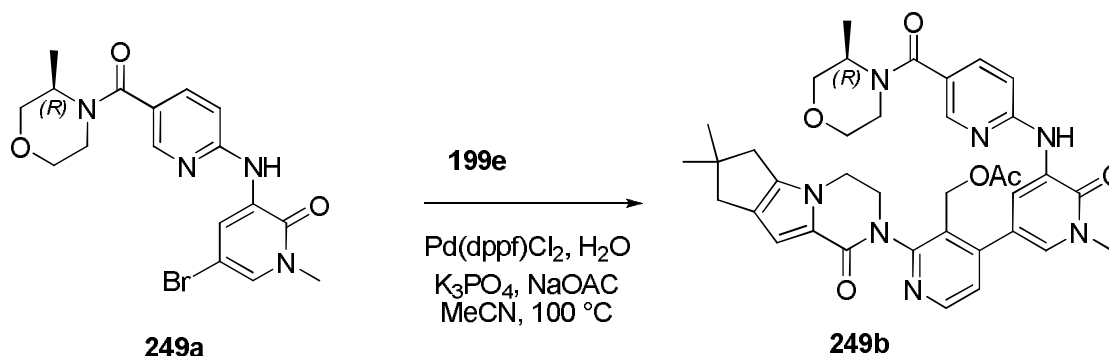
**Ejemplo 248c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-  
5 {{{(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo 248c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 248b (364 mg, 1,0 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (596 mg, 1,5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropaladio (II) (73 mg, 0,10 mmol), acetato sódico (164 mg, 2,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 50:1) para proporcionar 248c (250 mg, 37 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  681,3.

**Ejemplo 248** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3*R*)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 248

A una solución de 248c (250 mg, 0,37 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (2,5/2/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (86 mg, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 248 (110 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  639,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 4,02-3,88 (m, solapado, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 249a** (*R*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 249a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), (*R*)-(6-aminopiridin-3-il) (3-metilmorfolino)metanona 248a (332 mg, 1,5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (480 mg, 1,8 mmol) y carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 3 minutos, se añadieron Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (69 mg, 0,075 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:2) para proporcionar 249a (430 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  407,3.

**Ejemplo 249b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-  
5 {{{(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 249b

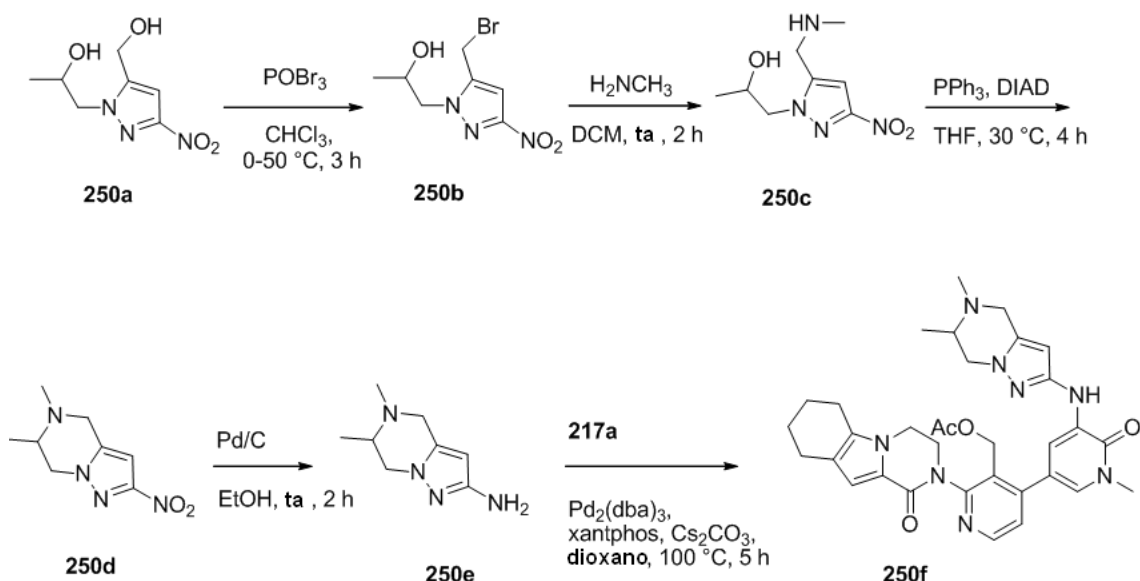
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 249a (407 mg, 1,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (800 mg, 2,0 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropaladio (II) (73 mg, 0,1 mmol), acetato sódico (164 mg, 2,0 mmol),

acetonitrilo (8 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 249b (200 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 680,1.

**Ejemplo 249** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 249

A una solución de 249b (204 mg, 0,30 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(3/3/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (72 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua, B: acetonitrilo) para proporcionar 249 (85 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 638,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,40-4,27 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, solapado, 4H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 250a** 1-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol 250a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol (0,57 g, 4,0 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (261 mg, 0,8 mmol) y 2-metiloxirano (20 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 250a (0,40 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 202,3.

**Ejemplo 250b** 1-(5-(Bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol 250b

A una mezcla de 250a (4,0 g, 20,0 mmol) en cloroformo (100 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de POBr<sub>3</sub> (22,9 g, 80 mmol) en cloroformo (20 ml) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. A continuación se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua. La fase orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 250b (3,3 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 264,1.

**Ejemplo 250c** 1-(5-((Metilamino)metil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol 250c

A una solución de 250b (3,0 g, 11,4 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió una solución de CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (3,0 g, 34,2 mmol, 35 % en agua). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 250c (1,9 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 215,3.

**Ejemplo 250d** 5,6-Dimetil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 250d

A una mezcla de 250c (1,129 g, 5,27 mmol) y trifetilfosfina (4,14 g, 15,8 mmol) en THF anhidro (40 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD) (3,19 g, 15,8 mmol) en THF (15 ml) durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 h. A continuación la mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar 250d (0,83 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 197,2.

**Ejemplo 250e** 5,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 250e

A una solución de 250d (550 mg, 2,8 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Ni Raney (aproximadamente 600 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 250e en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, 86 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 167,3.

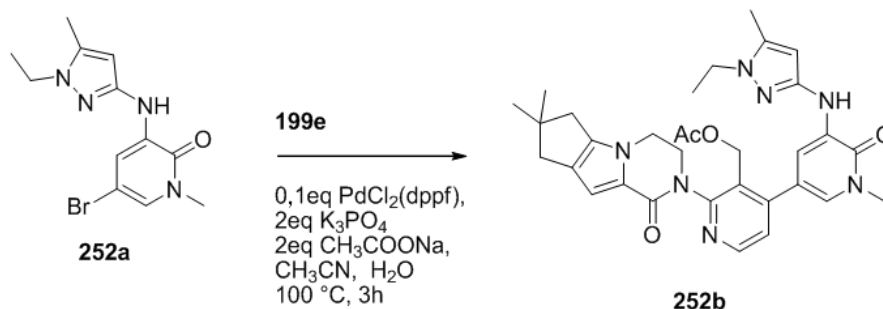
**Ejemplo 250f** Acetato de (4-(5-(5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 250f

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 217a (525 mg, 1,0 mmol), 250e (166 mg, 1,0 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (116 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar 250f (80 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611,4.

**Ejemplo 250** 2-[4-[5-[(5,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 250

A una solución de 250f (75 mg, 0,123 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (4/2/2 ml) se añadió hidróxido de litio (15 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 250 en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 57 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,03 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 252a** 5-Bromo-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 252a





Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 115a (800 mg, 2,83 mmol), bromoetano (216 mg, 1,98 mmol),  $K_2CO_3$  (780 mg, 5,66 mmol) y DMF (20 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante una noche. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 252a en forma de un sólido de color rojo (298 mg, 37 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  311,0. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

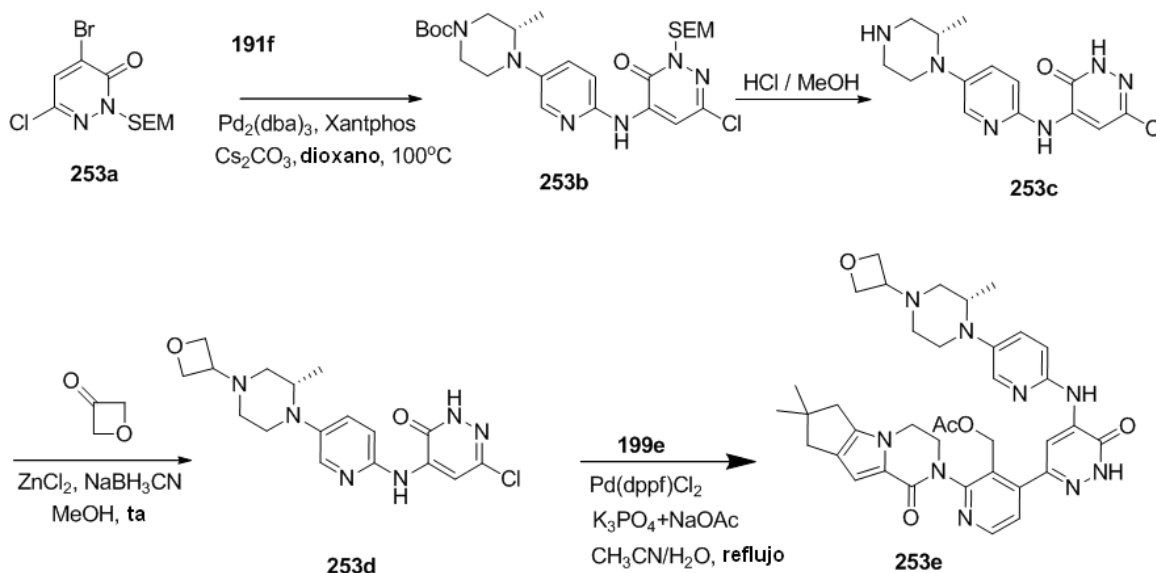
**Ejemplo 252b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 252b

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 252a (200 mg, 0,64 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (309 mg, 0,64 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (52,5 mg, 0,060 mmol),  $K_3PO_4$  (333 mg, 1,29 mmol), acetato sódico (105 mg, 1,29 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 252b en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 27,6 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  584,3.

**Ejemplo 252** 3-[4-{5-[(1-Etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 252

Una mezcla de 252b (120 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (23 mg, 0,82 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 252 (52 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  542,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,06 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,97 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,27-1,23 (m, solapado, 9H).

**Ejemplo 253a** 4-Bromo-6-cloro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-ona 253a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con DMF anhidra (150 ml) y 4-bromo-6-cloro-piridazin-3(2H)-ona (10,0 g, 47,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico. La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Después de este tiempo, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (11,9 g, 71,6 mmol) y el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó a continuación con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 253a con un 56 % de rendimiento (9,00 g) en forma de un aceite de color amarillo: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,79 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 0,96 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 0,01 (s, 9H).

Ejemplo 253b (S)-4-(6-(6-Cloro-3-oxo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 253b

5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 191f (580 mg, 2,0 mmol), 253a (1,36 g, 4,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (180 mg, 0,20 mmol), Xantphos (230 mg, 0,40 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 4,0 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por  
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 253b (1,0 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551,2.

Ejemplo 253c (S)-6-Cloro-4-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 253c

15 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 253b (551 mg, 1,0 mmol), HCl concentrado (2 ml), y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 253c, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 321,1.

Ejemplo 253d (S)-6-Cloro-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 253d

20 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 253c (321 mg, 1,0 mmol), 3-oxetanona (142 mg, 2,0 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (125 mg, 2,0 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (272 mg, 2,0 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se  
25 concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 253d (210 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 377,3.

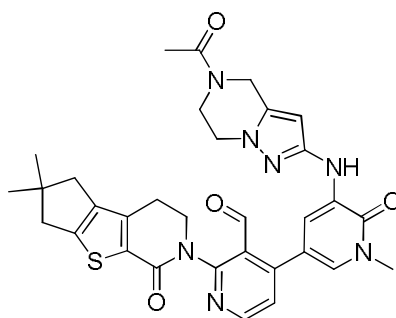
Ejemplo 253e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il)-4-[5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo 253e

30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 253d (172 mg, 0,46 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (0,91 g, 2,29 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg, 0,050 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (195 mg, 0,92 mmol), acetato sódico (75 mg, 0,050 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A  
35 continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 253e (100 mg, 31 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 694,3.

Ejemplo 253 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 253

40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 253e (92 mg, 0,13 mmol), hidróxido de litio (16 mg, 0,65 mmol), THF (2 ml), *i*-propanol (2 ml), y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se concentró a  
45 presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 253 (22 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 652,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 3,0 Hz, 5,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 3H), 4,65-4,58 (m, 3H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,40-2,33 (m, 2H),  
50 1,29 (s, 6H), 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 254a 4-[5-({5-Acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il]piridina-3-carbaldehído 254a



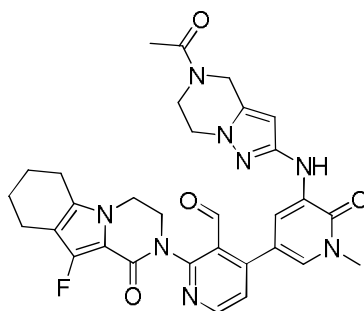
254a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 209d (344 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 109a (202 mg, 0,56 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,028 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (235 mg, 1,11 mmol), acetato sódico (91 mg, 1,11 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 254a (400 mg, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612,3.

**Ejemplo 254** 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona 254

A una solución de 254a (98 mg, 0,16 mmol) en metanol y diclorometano se añadió NaBH<sub>4</sub> (13 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se inactivó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 254 (53 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 613,9. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, T = 80 °C) δ 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 3H), 4,46-4,45 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

**Ejemplo 255a** 4-(5-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 255a



255a

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 246, y partiendo de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (200 mg, 0,575 mmol) y 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 209d (356 mg, 0,863 mmol), se obtuvo 255a en forma de un aceite de color rojo (320 mg, 93 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 599,3.

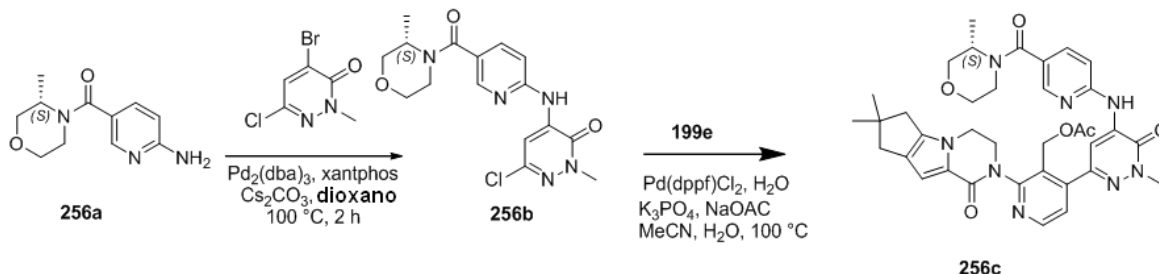
**Ejemplo 255** 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 255

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 254, y partiendo de 255a (200 mg, 0,334 mmol), se obtuvo 255 en forma de un sólido de color blanco (55,5 mg, 28 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 601,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, T = 80 °C) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz,

1H), 5,97 (s, 1H), 4,70-4,63 (m, 3H), 4,46 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 4,10-3,86 (m, solapado, 8H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,79-1,67 (m, 4H).

**Ejemplo 256a** (S)-(6-Aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona 256a

5



A una solución de (S)-3-metilmorfolina (1,5 g, 15,0 mmol) en etanol (20 ml) se añadió EDCI (3,33 g, 17,4 mmol), HOBT (2,35 g, 17,4 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (2,07 g, 15,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la suspensión resultante se filtró. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo hasta acetato de etilo solo para proporcionar 256a (1,0 g, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 222,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 256b** (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolina-4-carbonil piridina-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 256b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), 256a (111 mg, 0,50 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (134 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,025 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:2) para proporcionar 256b (140 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  364,3.

20

**Ejemplo 256c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo 256c

25

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 256b (140 mg, 0,38 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (159 mg, 0,40 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (85 mg, 0,40 mmol), acetato sódico (33 mg, 0,40 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina) ferrocenodichloropaladio (II) (15 mg, 0,020 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 256c (90 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  681,3.

30

35

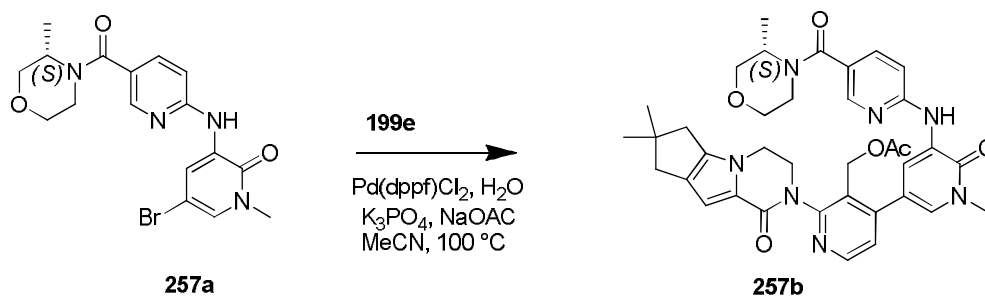
**Ejemplo 256** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino)-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 256

40

A una solución de 256c (90 mg, 0,13 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(2,0/1/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (31 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 256 (40 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  639,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 2,0, 6,5$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 4,02-3,88 (m, solapado, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

50

**Ejemplo 257** (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 257a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-6-(aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona (222 mg, 1,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (46 mg, 0,050 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:2) para proporcionar 257a (280 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 407,3.

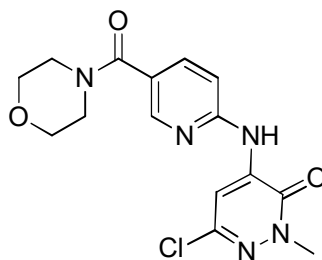
**Ejemplo 257b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 257b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 257a (203 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (640 mg, 1,6 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropaladio (II) (18 mg, 0,025 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 257b (160 mg, 47 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 680,1.

**Ejemplo 257** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 257

A una solución de 257b (157 mg, 0,23 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (2/2/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (55 mg, 2,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua; B: acetonitrilo) para proporcionar 257 (52 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, solapado, 5H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

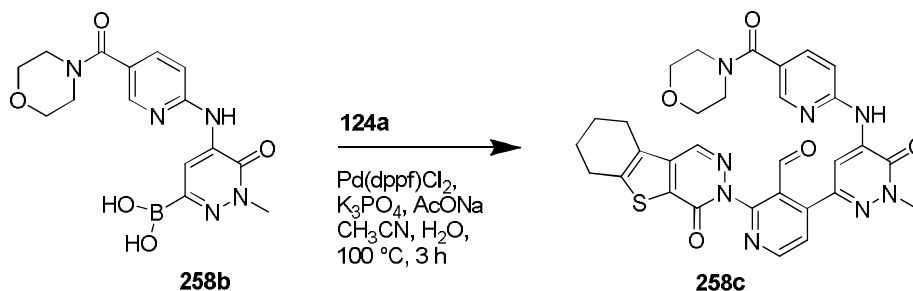
**Ejemplo 258a** 6-Cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona 258a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona (2,07 g, 10,0 mmol), 4-bromo-6-

cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 111a (3,35 g, 15,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (915 mg, 1,0 mmol), Xantphos (578 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 8 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 258a (2,45 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 350,1.

**Ejemplo 258b** Ácido 1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6- dihidropiridazin-3-ilborónico 258b



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 258a (2,0 g, 5,73 mmol, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,56 g, 28,6 mmol, 5,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (465 mg, 0,57 mmol, 0,1 eq.), X-Phos (461 mg, 1,14 mmol, 0,2 eq.), acetato potásico (1,11 g, 11,4 mmol, 2,0 eq.), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 258b (1,70 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: [M+H]<sup>+</sup> 360,1.

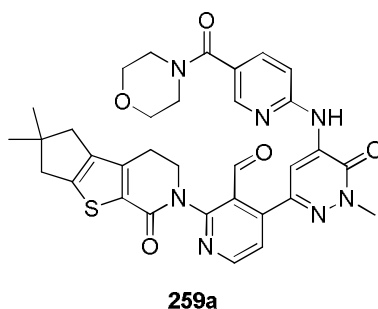
**Ejemplo 258c** 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il} piridina-3-carbaldehído 258c

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído 124a (100 mg, 0,29 mmol), 258b (128 mg, 0,36 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg, 0,031 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (123 mg, 0,58 mmol), acetato sódico (57 mg, 0,58 mmol), acetonitrilo (30 ml), y agua (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 258c en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, 25 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 625,2.

**Ejemplo 258** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona 258

Una mezcla de 258c (45 mg, 0,071 mmol), NaBH<sub>4</sub> (8 mg, 0,21 mmol) y metanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 258 (24 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 627,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,52-4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 8H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 4H).

**Ejemplo 259a** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridazin-3-il]piridina-3-carbaldehído 259a

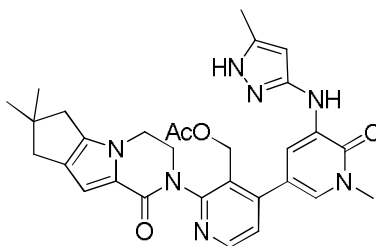


Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 109a (144 mg, 0,40 mmol), ácido 1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilborónico 258a (215 mg, 0,60 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16 mg, 0,020 mmol), trihidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (207 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 259a en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 30 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 640,3.

**Ejemplo 259** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona 259

Una mezcla de 259a (80 mg, 0,12 mmol), NaBH<sub>4</sub> (14 mg, 0,36 mmol) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se inactivó con salmuera (5 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 259 en forma de un sólido de color blanco (38 mg, 49 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 642,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 8H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

**Ejemplo 260a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 260a



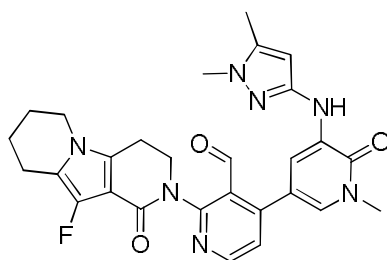
**260a**

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 218a (201 mg, 0,71 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (282 mg, 0,71 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (51 mg, 0,07 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (301 mg, 1,42 mmol), acetato sódico (116 mg, 1,42 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar 260a en forma de un sólido de color rojo (150 mg, 38 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,3.

**Ejemplo 260** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 260

Una mezcla de 260a (150 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (13 mg, 0,54 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 260 (28 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,76 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 3H), 3,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 261a** 4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{10-fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizina-2-il}piridina-3-carbaldehído 261a



261a

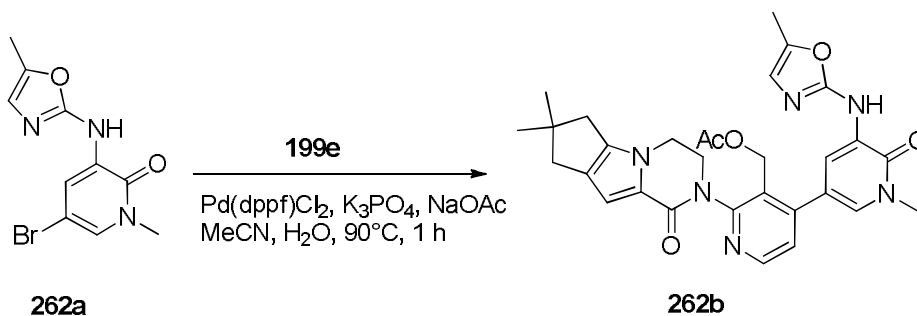
5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (97 mg, 0,28 mmol), 3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona 218a (192,6 mg, 0,56 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (54,9 mg, 0,060 mmol), tri(ciclohexil)fosfina (50,2 mg, 0,18 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (182,6 mg, 0,56 mmol), dioxano(8 ml), y agua (0,25 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 35:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 261a (90 mg, 61 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 530,2.

Ejemplo 261 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona 261

15 A una solución de 261a (90,0 mg, 0,17 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (64,6 mg, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación se inactivó con agua (2 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 261 (47,0 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 532,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 262a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metiloxazol-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 262a

25



262a

262b

30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metiloxazol-2-amina (276 mg, 2,82 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (753 mg, 2,82 mmol), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (256 mg, 0,28 mmol), Xantphos (324 mg, 0,56 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g, 5,64 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 92 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 262a en forma de un sólido de color blanco (702 mg, 88 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 284,1.

35

Ejemplo 262b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il)-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 262b

40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 262a (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (421 mg, 1,06 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (37 mg, 0,050 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (225 mg, 1,06 mmol), acetato sódico (87 mg, 1,06 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por

45

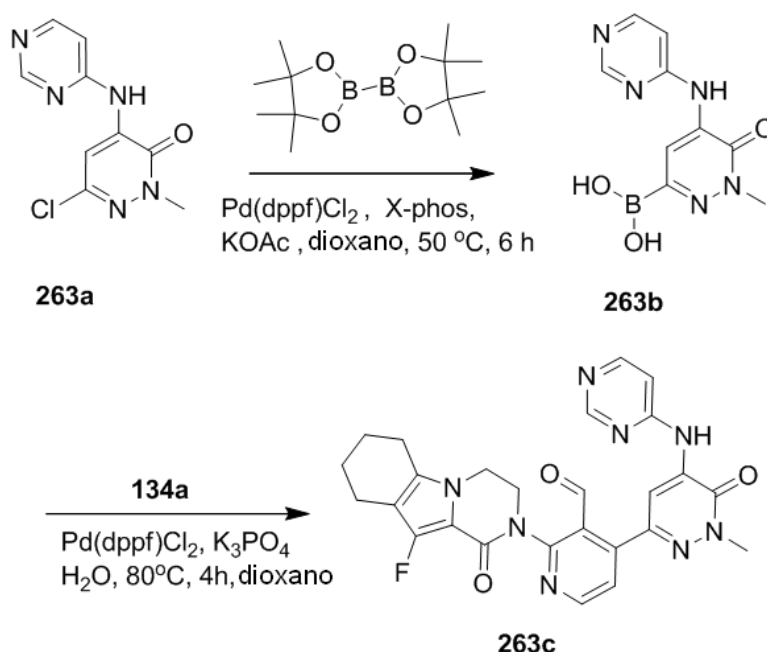


5 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar 262b en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 34 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  556,9.

**Ejemplo 262** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 262

10 Una mezcla de 262b (100 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio (108 mg, 4,5 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (4/4/2 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 262 en forma de un sólido de color blanco (21,0 mg, 23 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  515,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,49 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,24-4,14 (m, 3H), 3,84 (d,  $J$  = 10,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

15 **Ejemplo 263a** 6-Cloro-2-metil-4-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 263a



20 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (150 ml), pirimidin-4-amina (1,7 g, 18,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (4,0 g, 18,0 mmol) y carbonato de cesio (11,74 g, 36,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (1,04 g, 1,8 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (823 mg, 0,9 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). El filtrado combinado se concentró y el residuo se lavó con acetonitrilo (5 ml) para proporcionar 263a (2,99 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS:  $[M+H]^+$  238.

**Ejemplo 263b** Ácido 1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il-borónico 263b

30 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 263a (500 mg, 2,11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,68 g, 10,6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0,20 mmol), X-phos (170 mg, 0,40 mmol), acetato potásico (410 mg, 4,21 mmol), y dioxano (30 ml). El sistema se sometió a 3 ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se agitó a 50 °C durante 6 h. LCMS indicó que 263a se convirtió totalmente en 263b.

**Ejemplo 263c** 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il)nicotinaldehído 263c

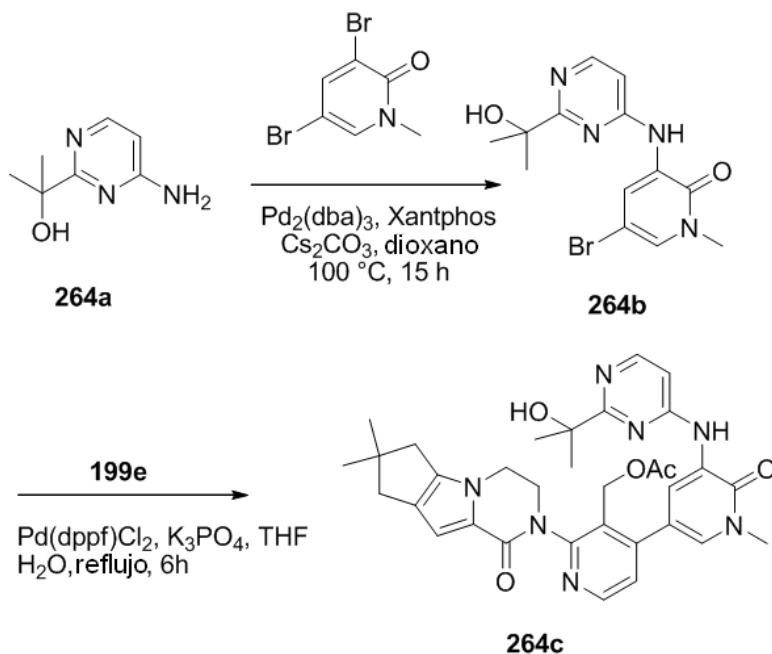
40 A una mezcla de 263b a temperatura ambiente se añadió 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (300 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0,20 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (103 mg, 0,40 mmol) y agua (2 ml). El sistema se sometió a 3 ciclos de vacío/lavado abundante con argón de nuevo y se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se

diluyó con agua (30 ml), y se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1 a 20:1) para proporcionar 263c en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 45 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  515,3.

5 Ejemplo 263 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 263

10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 263c (100 mg, 0,19 mmol),  $\text{NaBH}_4$  (30 mg, 0,78 mmol) y metanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se diluyó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 263 en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 68 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  517,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 1,0, 6,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,83 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 2H), 1,781,76 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H).

15 Ejemplo 264a 2-(4-Aminopirimidin-2-il)propan-2-ol 264a



20 A una solución de 4-aminopirimidina-2-carboxilato de etilo (840 mg, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) enfriada a  $-20^\circ\text{C}$  se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (8,5 ml, 25,0 mmol, 3,0 M) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante otras 2 h. A continuación se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (5 x 40 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar 264a en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 32 %) MS-ESI:  $[M+H]^+$  154,1.

30 Ejemplo 264b 5-Bromo-3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2-il)ona 264b

35 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 264a (300 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2-il)ona (800 mg, 3,0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (182 mg, 0,20 mmol), Xantphos (231 mg, 0,40 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol (40:1) y se purificó adicionalmente por Combiflash en fase inversa para proporcionar 264b en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 30 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  339,0.

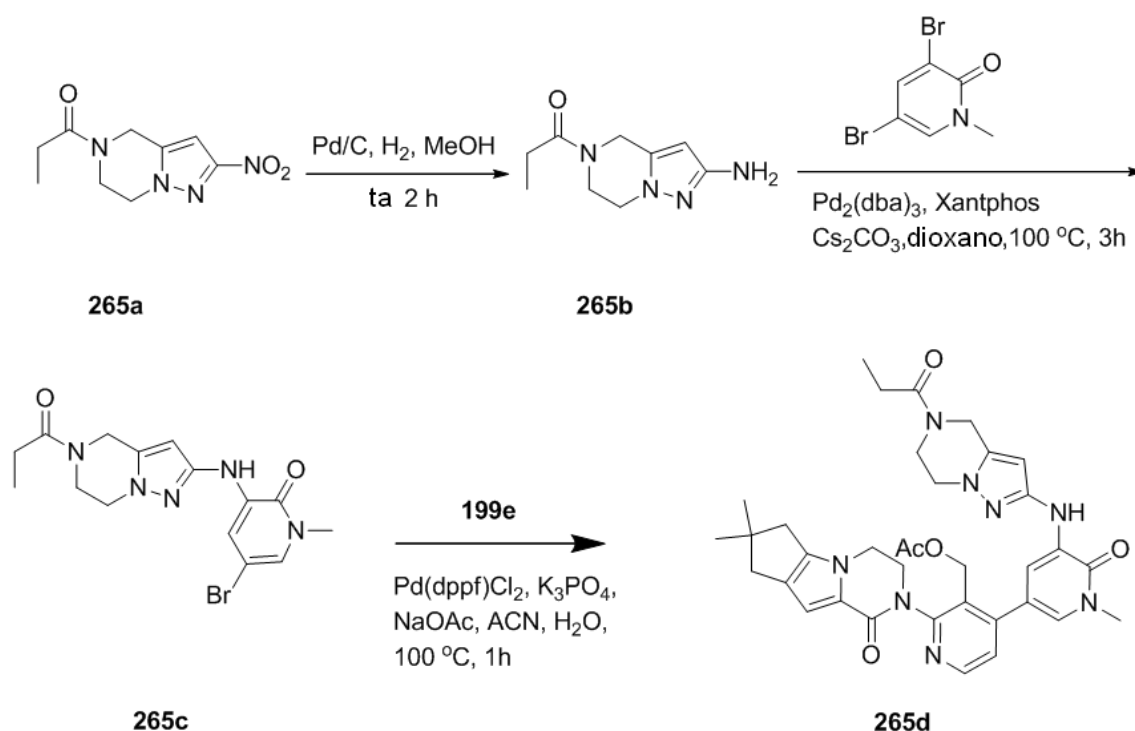
40 Ejemplo 264c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.0<sup>2,6</sup>]dodoca-2(6),7-dien-10-il)-4-(5-{[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)piridin-3-il)metilo 264c

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 264b (170 mg, 0,50 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico 199e (200 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,050 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y tetrahidrofurano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 264c en forma de un sólido de color pardo (200 mg, 54 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612,3.

**Ejemplo 264** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 264

A una solución de 264c (170 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (64 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 2 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 264 (86 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 570,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,14 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, solapado, 3H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, solapado, 6H).

**Ejemplo 265a** 1-(2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propan-1-ona 265a



A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 209a (200 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (240 mg, 2,38 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de cloruro de propionilo (121 mg, 1,31 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 265a (260 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 225,0.

**Ejemplo 265b** 1-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propan-1-ona 265b

A una solución de 265a (260 mg, 1,16 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd al 10 %/C (26 mg). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con H<sub>2</sub>. Después de agitar durante 2 h, el análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 265b en forma de un sólido de color amarillo (225 mg, 99 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 195,1.

**Ejemplo 265c** 5-Bromo-1-metil-3-(5-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 265c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 265b (200 mg, 1,03 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (414 mg, 1,55 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (47 mg, 0,052 mmol), Xantphos (60 mg, 0,103 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (671,6 mg, 2,06 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 80:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 265c (280 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 380,2.

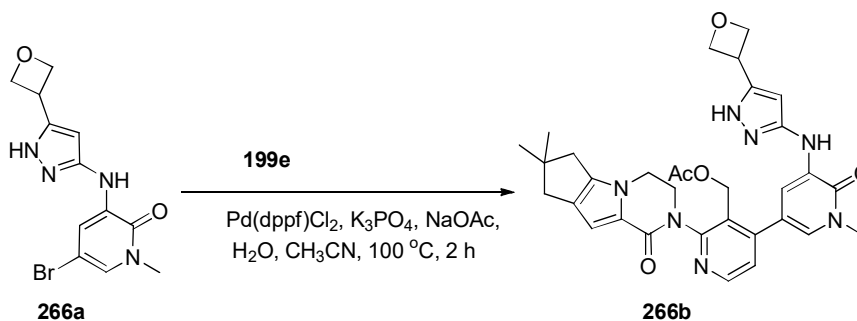
10 **Ejemplo 265d** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-((5-propanoil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo 265d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 265c (200 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (834 mg, 2,10 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,0263 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (223 mg, 1,052 mmol), acetato sódico (86 mg, 1,052 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 265d (100 mg, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 653,3.

25 **Ejemplo 265** 3-[3-(Hidroxi)metil]-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 265

25 A una solución de 265d (100 mg, 0,153 mmol) en THF (3 ml), *i*-propanol (3 ml), y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (37 mg, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 265 (50 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 80 °C) δ 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46-4,44 (m, 2H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, solapado, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 4H), 1,22 (s, 6H), 1,03 (t, J = 12,0 Hz, 3H).

35 **Ejemplo 266a** 5-Bromo-1-metil-3-((5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2(1H)-ona 266a



40 Siguiendo el esquema de reacción de la Figura 26, se preparó 266a.

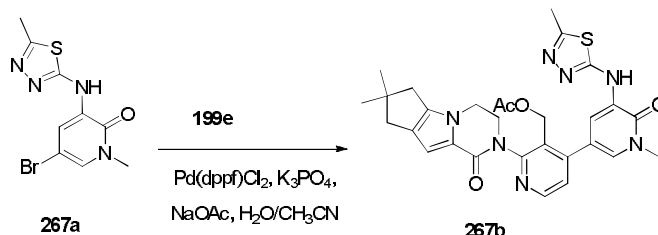
40 **Ejemplo 266b** Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-1-metil-5-((5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo 266b

45 Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 266a (33 mg, 0,10 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (60 mg, 0,15 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,010 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42 mg, 0,20 mmol), acetato sódico (16 mg, 0,20 mmol), acetonitrilo (6 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 266b en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 28 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598,4.

55 **Ejemplo 266** 3-[3-(Hidroxi)metil]-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 266

Una mezcla de 266b (15 mg, 0,025 mmol) e hidróxido de litio (6 mg, 0,25 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 266 (4,5 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  556,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 2H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,18 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 3H), 1,29 (s, 6H).

10 Ejemplo 267a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 267a



15 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amino (1,15 g, 10,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,00 g, 15,0 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (916 mg, 1,0 mmol), Xantphos (1,16 g, 2,0 mmol),  $Cs_2CO_3$  (6,52 g, 20,0 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 267a (2,2 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  301,2.

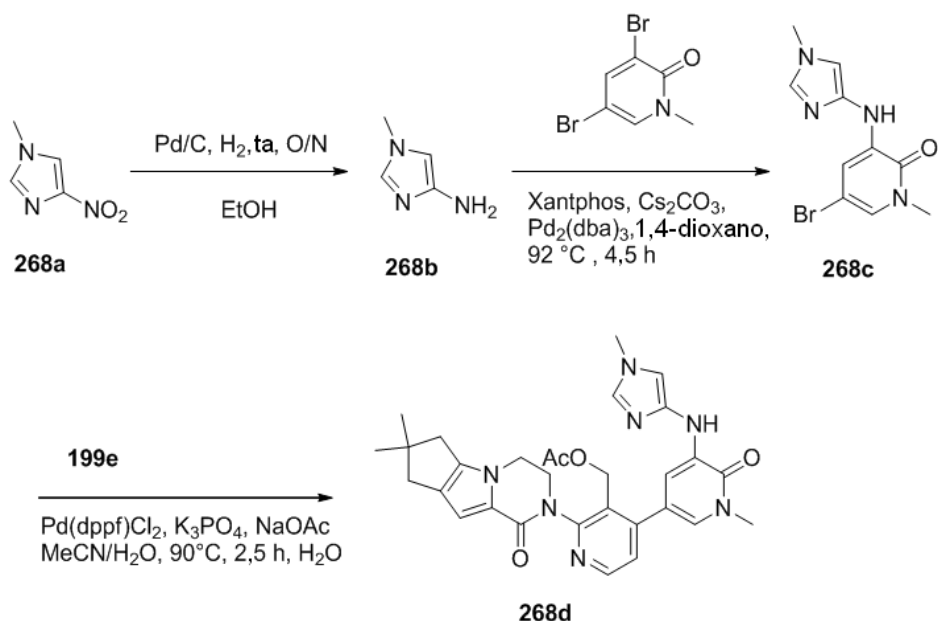
20 Ejemplo 267b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 267b

25 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 267a (150 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (640 mg, 1,5 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (37 mg, 0,050 mmol),  $K_3PO_4$  (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 267b (80 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  574,2.

35 Ejemplo 267 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 267

40 Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó 267b (80 mg, 0,14 mmol), hidróxido de litio (17 mg, 0,70 mmol), THF (2 ml), *i*-propanol (2 ml), y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con diclorometano (10 ml x 3) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 267 (32 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  532,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,92 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

45 Ejemplo 268a 1-Metil-4-nitro-1H-imidazol 268a



A una mezcla de 4-nitro-1H-imidazol (2,0 g, 17,7 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,67 g, 26,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió yodometano (1,3 ml, 3,0 g, 21,2 mmol) gota a gota mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 268a en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g, 82 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  128,1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

#### 10 Ejemplo 268b 1-Metil-1H-imidazol-4-amina 268b

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 268a (1,6 g, 12,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 160 mg), y etanol (15 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 268b (1,2 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  98,2.

#### 20 Ejemplo 268c 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 268c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 268b (1,1 g, 11,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 11,3 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,0 g, 1,13 mmol), Xantphos (1,3 g, 2,26 mmol) y carbonato de cesio (7,3 g, 22,6 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 92 °C durante 4,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100:1 a 50:1) para proporcionar 268c (2,4 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  283,1.

#### 30 Ejemplo 268d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 268d

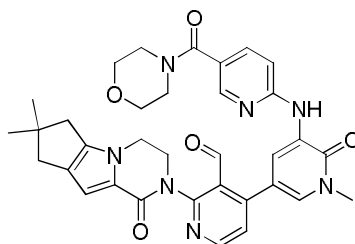
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 268c (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico 199e (80,4 mg, 0,21 mmol),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (17,2 mg, 0,021 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (89 mg, 0,42 mmol), acetato sódico (57,1 mg, 0,42 mmol), agua (0,2 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1 a 20:1) para proporcionar 268d (110 mg, 37,2 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  556,4.

#### 40 Ejemplo 268 3-[3-(Hidroxi)metil]-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridinil]-2-piridinil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 268

Una mezcla de 268d (100 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio (189 mg, 4,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua

(5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 268 (19,8 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  514,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 269a** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolina-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído 269a



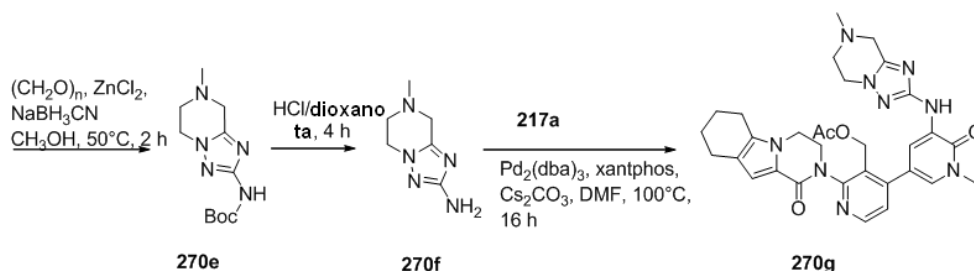
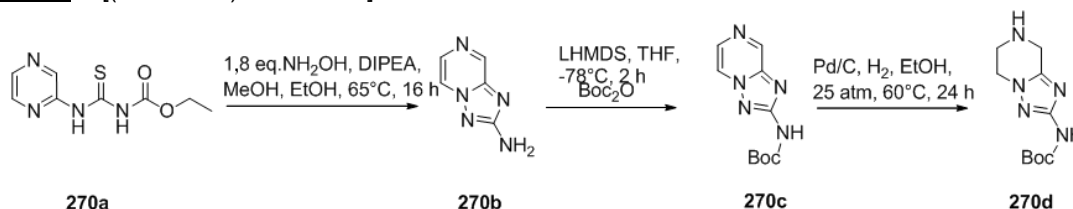
269a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 108a (100 mg, 0,29 mmol), 1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 111c (192 mg, 0,44 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,015 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (123 mg, 0,58 mmol), acetato sódico (47 mg, 0,58 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N<sub>2</sub>, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1) para proporcionar 269a (150 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  621,8.

**Ejemplo 269** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 269

A una solución de 269a (150 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (5 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (18,2 mg, 0,482 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida, y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 269 (114 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  624,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,79 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 2,0, 9,0$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,62-3,60 (solapado, m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,52-3,50 (m, 4H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 270a** N-[(Pirazin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo 270a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con pirazin-2-amina (7,6 g, 80,0 mmol, 1,0 eq.), carbonisotiocianatidato de O-etilo (12,5 g, 95,4 mmol, 1,2 eq.), y dioxano (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró hasta un volumen de aproximadamente 20 ml a presión reducida y la suspensión resultante se filtró. El sólido se recogió y se lavó con acetato de etilo (3 × 20 ml) para proporcionar 270a (14,0 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  227,3.

Ejemplo 270b [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 270b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 270a (6,00 g, 26,43 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de hidroxilamina (3,32 g, 47,52 mmol, 1,8 eq.), DIPEA (12 ml), etanol (40 ml), y metanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 20 ml a presión reducida. La suspensión resultante se recogió por filtración y el sólido se lavó con 60:1 de diclorometano/etanol (50 ml) para proporcionar 270b (3,3 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  136,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,70 (dd,  $J = 1,0, 4,0$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,47 (s, 2H).

Ejemplo 270c [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo 270c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 270b (2,00 g, 14,8 mmol, 1,0 eq.), Boc $_2$ O (3,87 g, 17,77 mmol, 1,2 eq.), y THF anhidro (60 ml). El sistema se evacuó y se relleno con N $_2$ . La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de LHMDs (37,0 ml, 37,0 mmol, 2,5 eq., 1,0 M en THF). Después de agitar la reacción a -78 °C durante 2 horas, se inactivó con solución acuosa saturada de NH $_4$ Cl (30 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 270c (1,87 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M-tBu]^+$  180,0. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 1,25 (s, 9H).

Ejemplo 270d 5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo 270d

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 270c (1,0 g, 4,25 mmol), 20 % paladio sobre carbono (10 % húmedo, 200 mg), y etanol (40 ml). A continuación se evacuó, se cargó con gas hidrógeno (25 atm), y se agitó a 60 °C durante 24 h. El hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 270d (700 mg, 68 %). MS-ESI:  $[M-tBu]^+$  184,0.

Ejemplo 270e 7-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-carbamato de *tert*-butilo 270e

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 191i, y partiendo de 270d (500 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq.), paraformaldehído (630 mg, 21,0 mmol, 10,0 eq.), ZnCl $_2$ /éter dietílico (2,1 ml, 2,1 mmol, 1,0 M), NaBH $_3$ CN (390 mg, 6,3 mmol, 3,0 eq.), y metanol (20 ml) se obtuvo 270e en forma de un sólido de color amarillo (500 mg, 94 %). MS-ESI:  $[M-tBu]^+$  198,0.

Ejemplo 270f 7-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 270f

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 131e, y partiendo de 270e (500 mg, 1,97 mmol), la desprotección de Boc con ácido proporcionó 270f en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 66 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  154,1.

Ejemplo 270g Acetato de (4-(1-metil-5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 270g

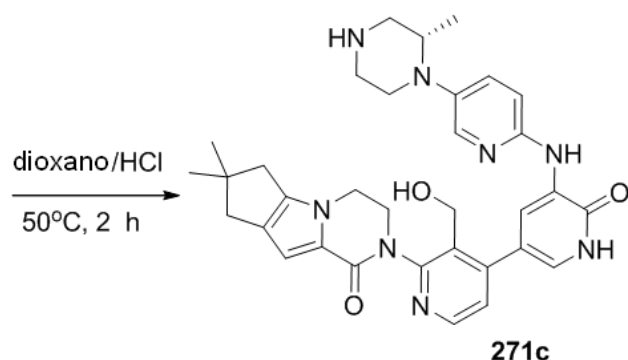
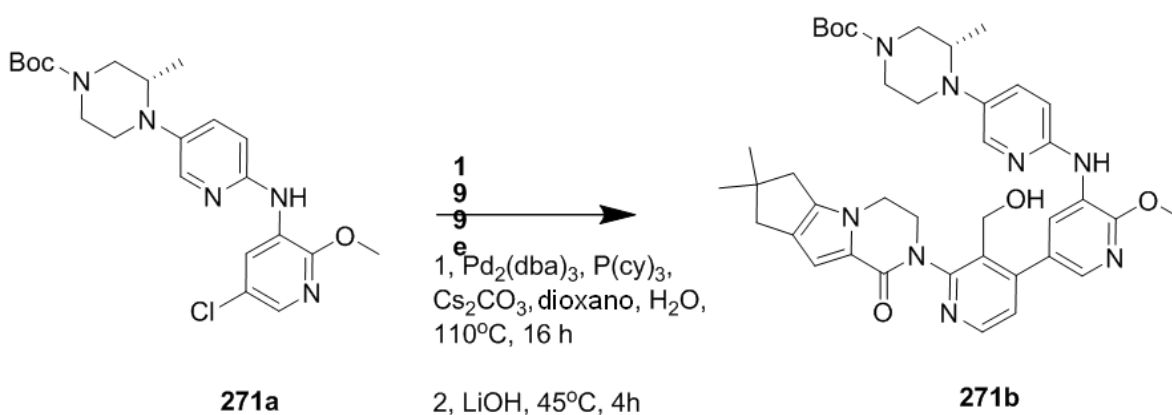
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 270f (100 mg, 0,65 mmol, 1,7 eq.), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 217a (200 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.), DMF (10 ml), y carbonato de cesio (499 mg, 1,52 mmol, 4,0 eq.). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (44 mg, 0,076 mmol, 0,20 eq.) y tris(dibencilideno)acetona) dipaladio (0) (35 mg, 0,038 mmol, 0,10 eq.). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 270g (90 mg, 41 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  598,3.

Ejemplo 270 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridin-2-piridin]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 270



5 Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 241, y partiendo de 270g (90 mg, 0,15 mmol), se obtuvo 270 en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 56 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  556,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,93 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,24-4,02 (m, 5H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, solapado, 5H), 2,87 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,69 (m, 4H).

**Ejemplo 271a** (S)-4-(6-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 271a



10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (S)-4-(6-amino piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 101h (2,04 g, 7,0 mmol), 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (2,8 g, 12,6 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (640 mg, 0,70 mmol), Xantphos (404,6 mg, 0,70 mmol) y carbonato de cesio (4,56 g, 14,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 271a (1,7 g, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  434,2.

20 **Ejemplo 271b** (3S)-4-(6-([5-(2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)-3-(hidroximetil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-il] amino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 271b

25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 271a (650 mg, 1,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (1,79 g, 4,5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137,2 mg, 0,15 mmol), P(cy)<sub>3</sub> (167,4 mg, 0,60 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978 mg, 3,0 mmol), dioxano (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron monohidrato de hidróxido de litio (1,89 g, 45 mmol) y agua (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 271b (290 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  709,3.

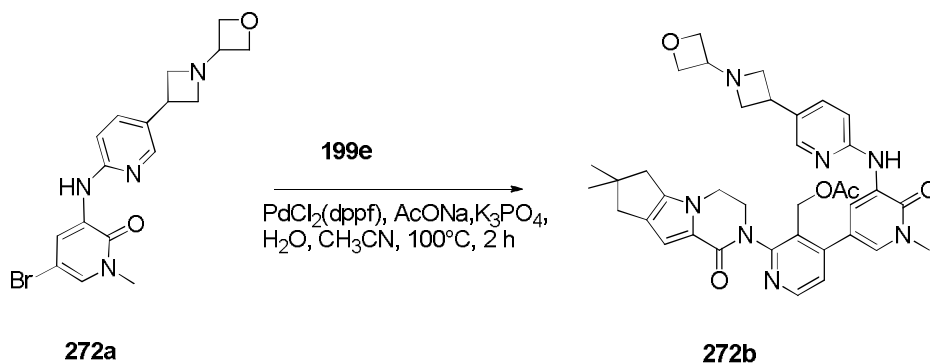
35 **Ejemplo 271c** 10-[3-(Hidroximetil)-4-[5-({5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 271c

Una solución de 271b (286,6 mg, 0,40 mmol) en dioxano/HCl (30 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. Se evaporó a presión reducida para proporcionar 271c (450 mg, en bruto) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI:  $[M+H]^+$  595,3.

5 **Ejemplo 271** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 271

A una solución de 271c (450 mg, 0,75 mmol) en metanol (10 ml) se añadió oxetan-3-ona (162 mg, 2,25 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (141,8 mg, 2,25 mmol) y ZnCl<sub>2</sub> (306 mg, 2,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 271 (23,0 mg, 8,8 %, en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  651,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,76 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 5H), 4,54-4,53 (m, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, solapado, 7H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 272a** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 272a



Una mezcla de 3-(5-(azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 239b (140 mg, 0,42 mmol), oxetan-3-ona (91 mg, 1,26 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (78 mg, 1,26 mmol) y cloruro de cinc (171 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua (5 ml) al residuo. A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 272a (145 mg, 85 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  390,8.

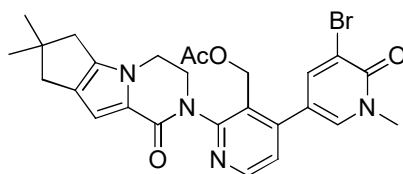
30 **Ejemplo 272b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il)-4-[1-metil-5-({5-[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridin-3-il]piridin-3-il)metilo 272b

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 272a (140 mg, 0,35 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (140 mg, 0,35 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28 mg, 0,035 mmol), acetato sódico (58 mg, 0,70 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (148 mg, 0,70 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (6 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 272b (114 mg, 46 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  664,4.

**Ejemplo 272** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 272

Una mezcla de 272b (114 mg, 0,17 mmol) e hidróxido de litio (41 mg, 1,7 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 272 (52 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  622,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

**Ejemplo 273a** Acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 273a



273a

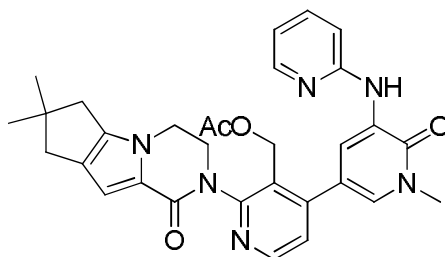
5

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3-bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 214b (1,57 g, 5,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (1,98 g, 5,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (205 mg, 0,25 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,12 g, 10,0 mmol), acetato sódico (820 mg, 10,0 mmol), acetonitrilo (45 ml), y agua (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 273a (580 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 539,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

10

15

**Ejemplo 273b** Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo 273b



273b

20

En un vial de 1 dram se añadieron 273a (40 mg, 0,074 mmol), 2-aminopiridina, (1,2 eq.), carbonato de cesio (1,5 eq.), Xantphos (10 % en moles) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (5 % en moles) en 1,4-dioxano seco (0,2 M). A continuación la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó a continuación con diclorometano (3 ml) y se lavó con agua (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto 273b en bruto se usó a continuación en la siguiente etapa sin purificación.

25

30

**Ejemplo 273** 3-[3-(Hidroxi)metil]-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 273

En un vial de 1 dram se añadió 273b (1 eq.) en una mezcla 4:1 de THF y agua (1 ml). A continuación se añadió hidróxido de litio (1,5 eq.) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó a continuación con diclorometano (3 ml) y se lavó con agua (2 x 3 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa para obtener 273. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,0, 5,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 - 4,93 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

35

40

**Ejemplo 274** 3-[3-(Hidroxi)metil]-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 274

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metilpirazina por 2-aminopiridina, se preparó 274. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,68 - 8,58 (m, 2H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m,

45

2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 275** 3-[4-[5-[(5-Fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 275

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-fluoropiridina por 2-aminopiridina, se preparó 275. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,65 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 7,58 (td,  $J = 8,7, 3,1$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 9,2, 3,9$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 276** 6-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridina-3-carbonitrilo 276

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-cianopiridina por 2-aminopiridina, se preparó 276. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,73 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 9,0, 2,4$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,97 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 277** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 277

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metoxipiridina por 2-aminopiridina, se preparó 277. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,61 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,94 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 3,87 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 278** 3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 278

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-ciclopropilpiridina por 2-aminopiridina, se preparó 278. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 2H), 8,01 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 8,6, 2,5$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 0,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 0,90 - 0,85 (m, 1H), 0,67 - 0,58 (m, 2H).

**Ejemplo 279** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 279

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-trifluorometilpiridina por 2-aminopiridina, se preparó 279. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,80 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,54 - 8,46 (m, 2H), 7,88 (dd,  $J = 8,7, 2,6$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

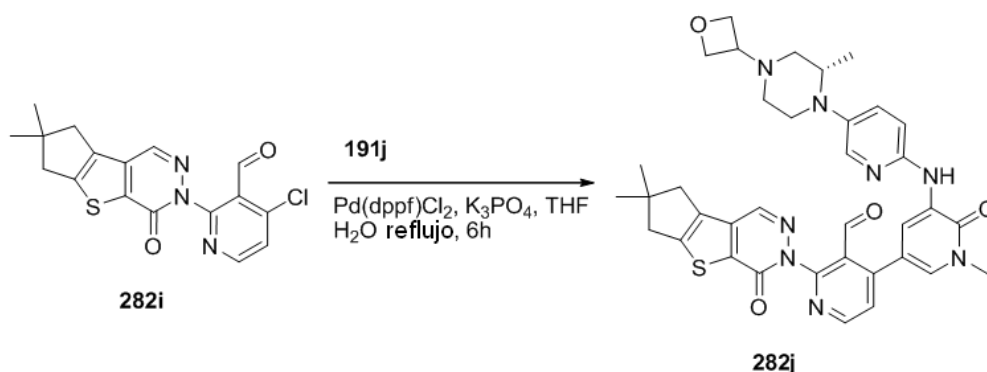
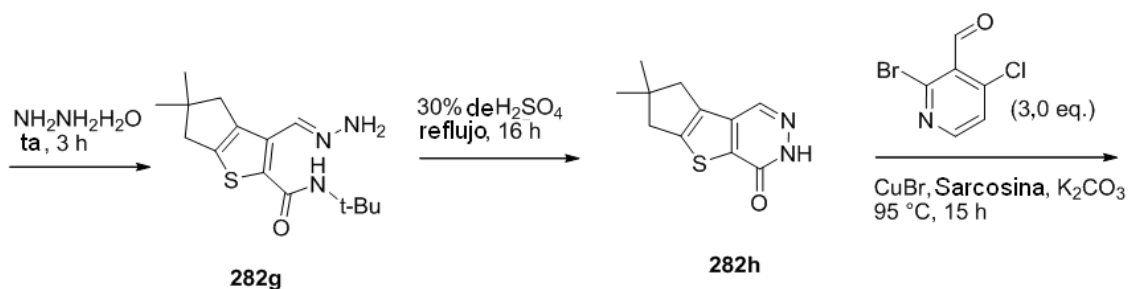
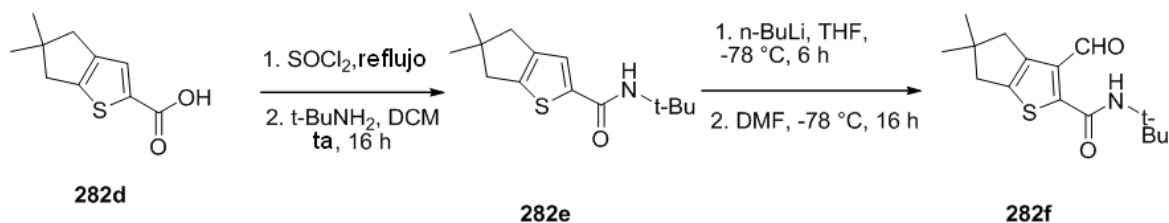
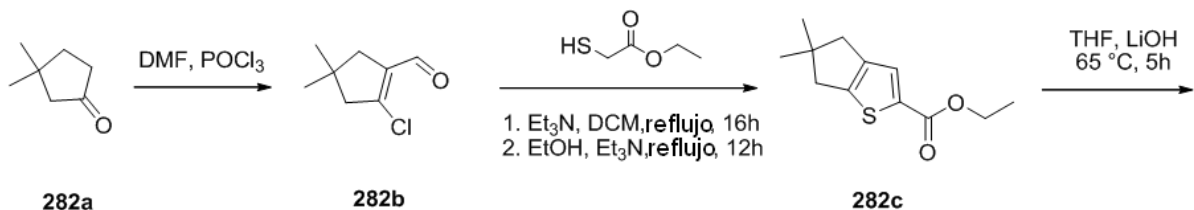
**Ejemplo 280** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolina-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 280

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolino)metanona por 2-aminopiridina, se preparó 280. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,23 - 4,15 (m, 7H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 281** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 281

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metilpiridina por 2-aminopiridina, se preparó 281. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 8,01 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,93 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

## Ejemplo 282a 3,3-Dimetilciclopentanona 282a



- 5 A una suspensión de CuI (81,0 g, 420 mmol) en etil éter anhidro (500 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de metillitio en etil éter (430 ml, 860 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. A la mezcla anterior se añadió 3-metilciclopent-2-enona (33,6 g, 350 mmol) gota a gota durante un periodo de 1 h a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante otras 2 h. A continuación se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (300 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con etil éter (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 282a en forma de un aceite incoloro (28 g, 71 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,12 (s, 6H).
- 10

## Ejemplo 282b 2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído 282b

- 15 A una solución de DMF (18,3 g, 250 mmol) en diclorometano (300 ml) enfriada a 0 °C se añadió POCl<sub>3</sub> (40,5 g, 250 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla anterior se añadió 282a (28,0 g, 250 mmol) gota a gota durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución de acetato sódico

(60 g) en hielo-agua (400 g). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 282b en forma de un aceite incoloro (33,0 g, en bruto). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,99 (s, 1H), 2,62 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 1,15 (s, 6H).

5 Ejemplo 282c 5,5-Dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo 282c

10 A una solución de 282b (33,0 g, en bruto) en diclorometano (400 ml) y trietilamina (60 g, 600 mmol) se añadió 2-mercaptoacetato de etilo (19,2 g, 160 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (400 ml) y trietilamina (60 g, 600 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Se concentró de nuevo a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 282c en forma de un sólido de color amarillo (18,0 g, 32 %, en dos etapas). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 225,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,49 (s, 1H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H).

15 Ejemplo 282d Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxílico 282d

20 A la solución de 282c (16,0 g, 71,0 mmol) en propan-2-ol (200 ml), tetrahidrofurano (200 ml), y agua (200 ml) se añadió hidróxido de litio (6,82 g, 284 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 5 h. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 1,0 con ácido clorhídrico (12 M). El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 282d (12,0 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 196,9.

25 Ejemplo 282e N-*terc*-Butil-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida 282e

30 Una suspensión de 282d (12,0 g, 61,0 mmol) en SOCl<sub>2</sub> (80 ml) se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml), que se añadió a la solución de 2-metilpropan-2-amina (4,45 g, 61,0 mmol) y trietilamina (18,0 g, 180 mmol) en diclorometano (180 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se diluyó con diclorometano (200 ml). Se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar 282e (15,0 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 252,0.

35 Ejemplo 282f N-*terc*-Butil-3-formil-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida 282f

40 A una solución de 282e (1,5 g, 6,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) enfriada a -70 °C se añadió la solución de n-butililitio (10,0 ml, 25 mmol, 2,5 M en hexano) durante un periodo de 5 minutos. Se agitó a -70 °C durante 6 h. Se añadió DMF (1,3 g, 18,0 mmol) durante un periodo de 5 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (40 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 282f en forma de un sólido de color amarillo (1,34 g, 80 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 280,3.

45 Ejemplo 282g N-*terc*-Butil-3-(hidrazonometil)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida 282g

50 A una solución de hidrazina acuosa al 85 % (10 ml) en THF (180 ml) se añadió 282f (5,6 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante un periodo de 5 minutos. Se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 282g en forma de un sólido de color negro (6,0 g, rendimiento: 95 %, pureza: 95 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 294,0.

55 Ejemplo 282h 4,4-Dimetil-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-9-ona 282h

Una solución de 282g (3,8 g, 13,0 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 30 % (100 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 282h en forma de un sólido de color amarillo (1,72 g, 60 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 221,0.

60 Ejemplo 282i 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído 282i

65 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 108a, y partiendo de 282h (330 mg, 1,5 mmol) y 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (950 mg, 4,5 mmol), se obtuvo 282i en forma de un sólido de color amarillo (260 mg, 48 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 359,9.

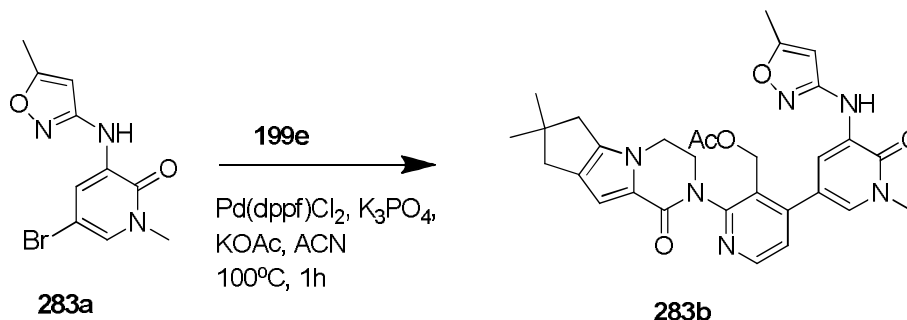
**Ejemplo 282j** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído 282j

5 Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 191k, y partiendo de 282i (216 mg, 0,60 mmol) y (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 191j (482 mg, 0,90 mmol), se obtuvo 282j en forma de un sólido de color amarillo (407 mg, 48 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 678,8.

10 **Ejemplo 282** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona 282

15 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 191, y partiendo de 282j (370 mg, 0,55 mmol), se obtuvo 282 en forma de un sólido de color amarillo (64 mg, 17 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46-8,45 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,4-4,37 (m, 3H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 283a** 5-Bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 283a



25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metilisoxazol-3-amina (1,0 g, 10,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,09 g, 15,3 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (467 mg, 0,51 mmol), Xantphos (598 mg, 1,02 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,65 g, 20,4 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se filtró cuando la mezcla aún estaba caliente. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar 283a (1,6 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 284,1.

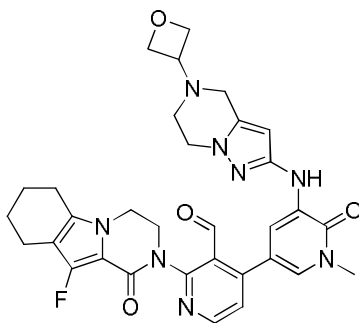
35 **Ejemplo 283b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il}metilo) 283b

40 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 283a (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (834 mg, 2,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0,026 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (224 mg, 0,053 mmol), acetato sódico (87 mg, 1,1 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N<sub>2</sub>, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo para proporcionar 283b (100 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 557,3.

45 **Ejemplo 283** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 283

50 A una solución de 283b (90 mg, 0,162 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (3,8 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 283 (65 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,9. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 284a** 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído 284a

**284a**

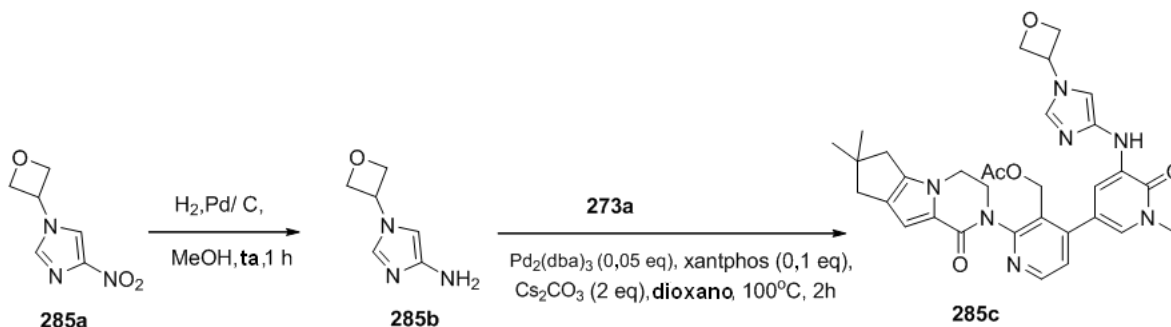
5 Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 163a (354 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído 134c (289 mg, 0,83 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (68 mg, 0,08 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (352 mg, 1,66 mmol), acetato sódico (136 mg, 1,66 mmol), acetonitrilo (50 ml), y agua (3 ml). El sistema se  
10 evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 284a (305 mg, 60 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>: 613,6.

15 **Ejemplo 284** 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona 284

A una suspensión de 284a (250 mg, 0,41 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (47 mg, 1,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se inactivó con agua (2 ml) y se concentró  
20 a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 284 (20 mg, 6,6 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 615,6. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,69-4,65-4,67 (m, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).

25

**Ejemplo 285a** 4-Nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol 285a



30 Un tubo de cierre hermético se cargó con 4-nitro-1H-imidazol (500 mg, 4,42 mmol), 3-yodooxetano (920 mg, 5,0 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,90 g, 8,84 mmol), y dioxano (12 ml). El tubo cerrado herméticamente se calentó a 120 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 285a en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 33 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 170,2.

35

**Ejemplo 285b** 1-(Oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-amina 285b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 285a (100 mg, 0,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 10 mg) y metanol (10 ml). El matraz se evacuó, se cargó  
40 con gas hidrógeno (a través de un globo), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 285b (70 mg, 85 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 140,3.



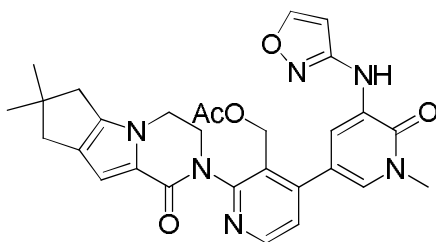
**Ejemplo 285c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo 285c

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 285b (40 mg, 0,28 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 273a (150 mg, 0,28 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg, 0,015 mmol), Xantphos (18 mg, 0,03 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,6 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 285c en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 47 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598,3.

**Ejemplo 285** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 285

Una mezcla de 285c (80 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio·H<sub>2</sub>O (55 mg, 1,3 mmol) en *i*-propanol/THF (3:2, 5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se añadió agua (5 ml) al residuo. A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 285 (36 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,27-5,19 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 2H), 4,94-4,91 (m, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

**Ejemplo 286a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[[1,2-oxazol-3-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 286a



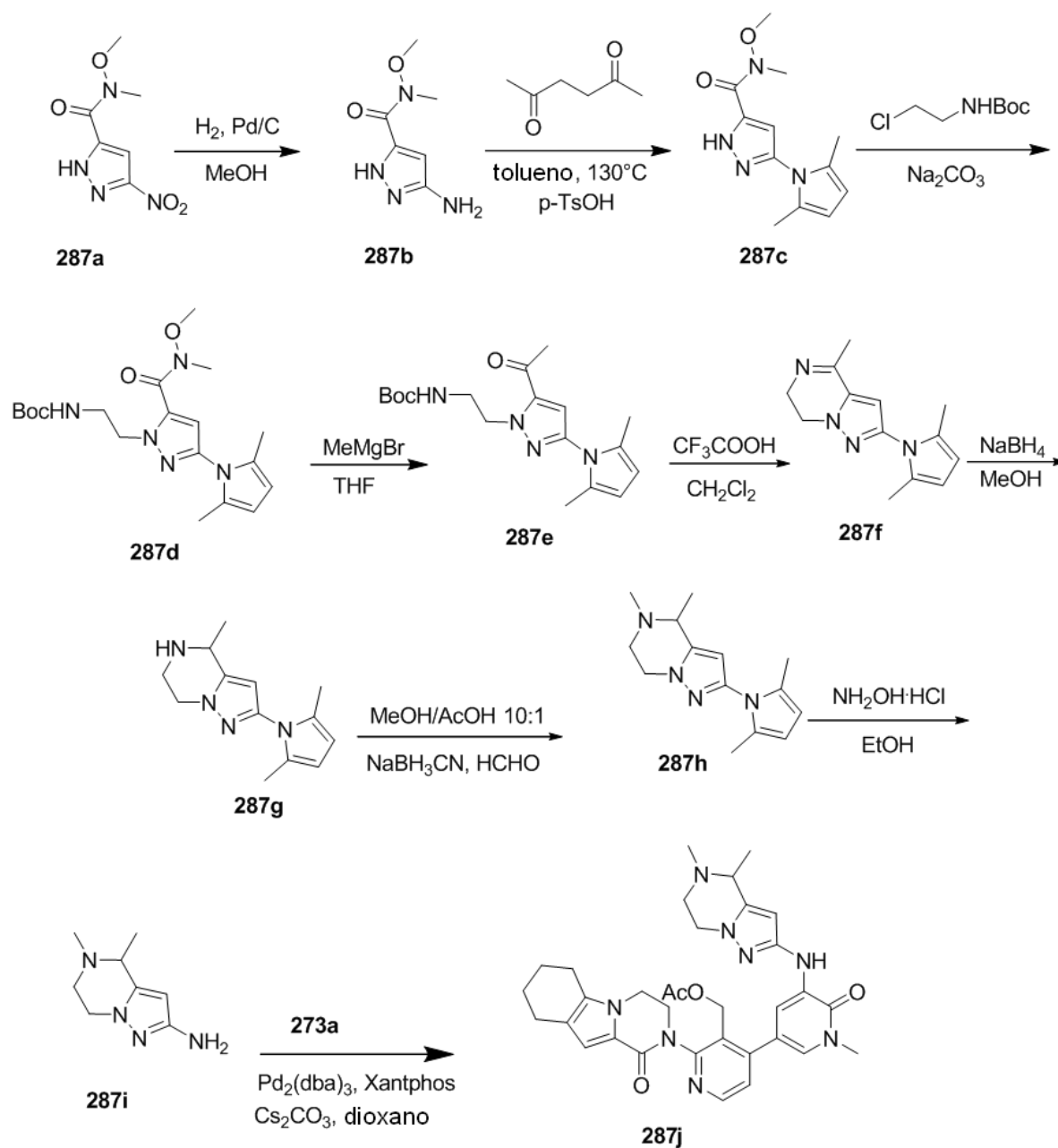
**286a**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 273a (161 g, 0,30 mmol), isoxazol-3-amina (25 mg, 0,30 mmol), carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (14,0 mg, 0,015 mmol) y Xantphos (17 mg, 0,030 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). El filtrado orgánico combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 286a (96 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,8.

**Ejemplo 286** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 286

A una solución de 286a (96 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(5/3/2 ml) se añadió hidróxido de litio (21 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se evaporó a presión y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 286 en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 85 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 501,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,12-5,11 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 287a** N-Metoxi-N-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida 287a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético se cargó con ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (15,7 g, 1,0 eq., 100 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (19,5 g, 2,0 eq., 200 mmol), HATU (76,0 g, 2,0 eq., 200 mmol), trietilamina (40,4 g, 4,0 eq., 400 mmol), y diclorometano (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 287a (16,0 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 201,1.

#### Ejemplo 287b 3-Amino-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida 287b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 287a (16,0 g, 1,0 eq., 80,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 800 mg), y metanol (100 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 287b (11,0 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 171,1.

#### Ejemplo 287c 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida 287c

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un purgador Dean-Stark se cargó con 287b (11,0 g, 1,0 eq., 64,7 mmol), hexano-2,5-diona (11,1 g, 1,5 eq., 97,2 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (558 mg, 0,05 eq., 3,24 mmol) y tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:2 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 287c (10,4 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  249,0.

Ejemplo 287d 2-(3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo 287d

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 287c (10,4 g, 1,0 eq., 41,9 mmol), 2-cloroetilcarbamato de *terc*-butilo (37,7 g, 5,0 eq., 210,0 mmol),  $Na_2CO_3$  (22,3 g, 5,0 eq., 210,0 mmol) y DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 287d (10,8 g, 66 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  392,0.

Ejemplo 287e 2-(5-Acetil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo 287e

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 287d (7,82 g, 1,0 eq., 20,0 mmol) y THF (100 ml) con protección de  $N_2$ . Se añadió una solución de MeMgBr (3,0 M en éter) (17 ml, 2,5 eq., 50,0 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$ . A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 287e en forma de un aceite incoloro (5,40 g, 78 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  347,0. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,57 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,71 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,62 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 287f 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina 287f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 287e (5,40 g, 1,0 eq., 15,6 mmol),  $CF_3COOH$  (10 ml), y diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida para proporcionar 287f en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  229,1.

Ejemplo 287g 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 287g

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 287f (3,56 g, 1,0 eq., 15,6 mmol),  $NaBH_4$  (2,96 g, 5,0 eq., 78,0 mmol) y metanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 287g en forma de un aceite incoloro (1,54 g, 43 % en dos etapas). MS-ESI:  $[M+H]^+$  231,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,91 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,50 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Ejemplo 287h 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 287h

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 287g (1,54 g, 1,0 eq., 6,70 mmol), formaldehído (37 % en agua) (1,09 g, 2,0 eq., 13,4 mmol),  $NaBH_3CN$  (2,11 g, 5,0 eq., 33,5 mmol), HOAc (3 ml), y metanol (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar 287h en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  245,0.

Ejemplo 287i 4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 287i

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 287h (1,63 g, 1,0 eq., 6,70 mmol),  $NH_2OH \cdot HCl$  (2,33 g, 5,0 eq., 33,5 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 287i en forma de un sólido de color amarillo (211 mg, 19 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  167,1. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,36 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,30 (c,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

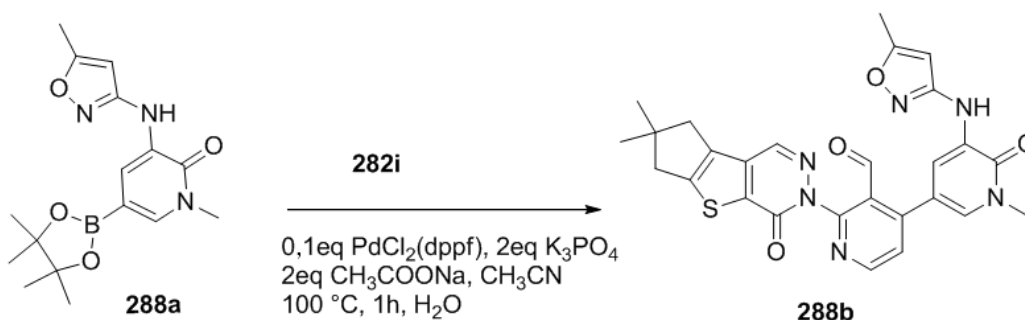
**Ejemplo 287i** Acetato de (4-(5-(4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 287j

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 287i (20 mg, 1,0 eq., 0,12 mmol), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo 273a (127 mg, 2,0 eq., 0,24 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,0 mg, 0,1 eq., 0,010 mmol), Xantphos (11 mg, 0,2 eq., 0,020 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 mg, 2,0 eq., 0,24 mmol), y dioxano (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N<sub>2</sub>, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 287j en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 82 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 610,9.

**Ejemplo 287** 2-[4-[5-[(4,5-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona 287

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 287j (60 mg, 1,0 eq., 0,098 mmol), hidróxido de litio (12 mg, 5,0 eq., 0,49 mmol), *i*-propanol/THF (4/4 ml), y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 287 en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, 43 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 568,9. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,74 (d, s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 288a** 1-Metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 288a



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 283a (330 mg, 1,16 mmol), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (442 mg, 1,74 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (53 mg, 0,058 mmol), X-Phos (55 mg, 0,116 mmol), acetato potásico (227 mg, 2,32 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N<sub>2</sub>, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar 288a (300 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 332,3.

**Ejemplo 288b** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}piridina-3-carbaldehído 288b

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído 282i (72 mg, 0,20 mmol), 288a (102 mg, 0,30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16 mg, 0,020 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85 mg, 0,40 mmol), acetato sódico (33 mg, 0,40 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, se unió un condensador de reflujo al matraz y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 288b, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 529,3.

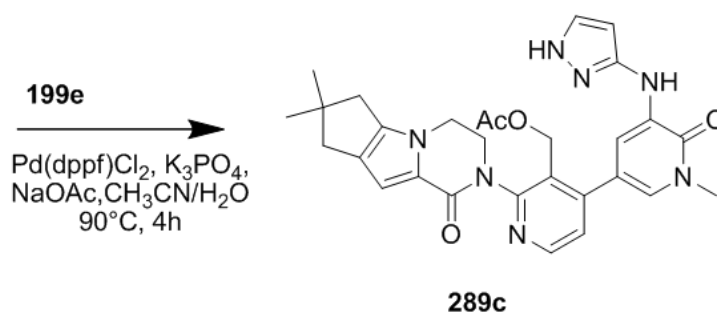
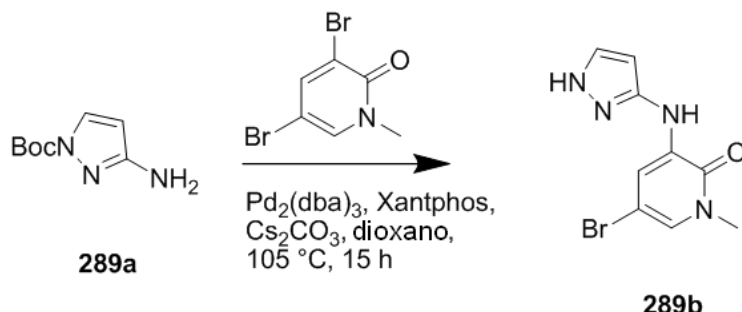
**Ejemplo 288** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona 288

Una mezcla de 288a (82 mg, 0,16 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (18,1 mg, 0,48 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo por diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 288 (54 mg, dos etapas: 34 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 531,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,0 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s,

1H), 8,00 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 289a** 3-Amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo 289a

5



A una mezcla de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (3,0 g, 36 mmol) y trietilamina (7,6 g, 75 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (7,8 g, 36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 289a en forma de un sólido de color blanco (3,4 g, 52 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 184,1.

**Ejemplo 289b** 3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 289b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 289a (2,2 g, 12 mmol), Xantphos (0,69 g, 1,2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,1 g, 1,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (6,4 g, 24 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,6 g, 48 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se calentó a 105 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo de la mezcla se lavó con metanol (8 ml) para proporcionar 289b en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,2 g, 37 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 269,1.

**Ejemplo 289c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(1H-pirazol-3-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 289c

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 289b (200 mg, 0,74 mmol), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (360 mg, 0,90 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41 mg, 0,050 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1,5 mmol), acetato sódico (123 mg, 1,5 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N<sub>2</sub>. A continuación se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 289c en forma de un sólido de color amarillo pálido (150 mg, 38 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,3.

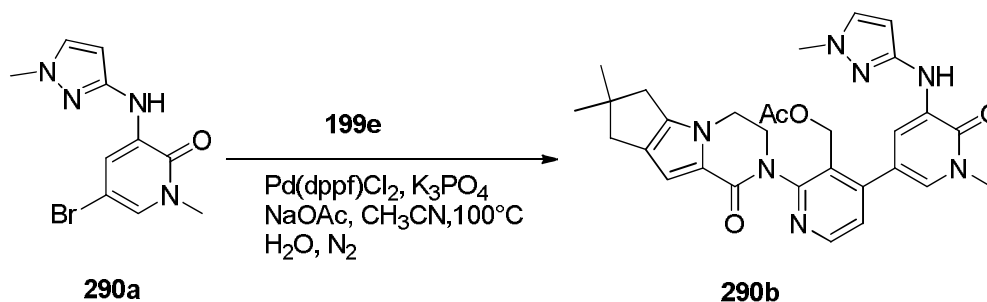
**Ejemplo 289** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 289

Una mezcla de 289c (150 mg, 0,28 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (236 mg, 5,6 mmol) en THF (4 ml), *i*-propanol (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 289 en forma de un

sólido de color amarillo pálido (25 mg, 18 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  499,9. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,07 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

5

**Ejemplo 290a** 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 290a



10 Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (970 mg, 10,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2-(1H)-ona (2,9 g, 11 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (457 mg, 0,50 mmol) y Xantphos (587 mg, 1,0 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 50 ml) y el filtrado orgánico combinado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 290a en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 32 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  283,1.

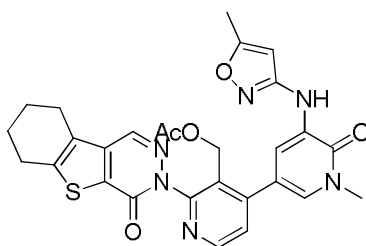
20 **Ejemplo 290b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 290b

25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (595 mg, 1,5 mmol), 290a (282 mg, 1,0 mmol),  $K_3PO_4$  (424 mg, 2,0 mmol), acetato sódico (164 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (82 mg, 0,1 mmol) y acetonitrilo/agua (15/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con  $N_2$ , la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 50/1) para proporcionar 290b (300 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  556,1.

35 **Ejemplo 290** 3-[3-(Hidroximetil)-4-{1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 290

40 A una solución de 290b (139 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml), propan-2-ol (5 ml), y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 290 (30 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  514,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,07 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,97 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 291a** Acetato de (4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo 291a



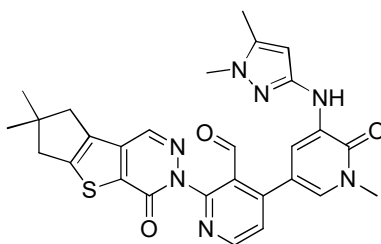
291a

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 230i  
 5 (150 mg, 0,31 mmol), 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridina-2(1H)-ona 283a (88 mg, 0,31 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg, 0,031 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (131 mg, 0,62 mmol), acetato sódico (61 mg, 0,62 mmol), agua (0,2 ml), y acetonitrilo (10 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase de agua se extrajo con diclorometano (2 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 291a (104 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 559,1.

15 Ejemplo 291 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona 291

A una solución de 291a (100 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (10/5/5 ml) se añadió hidróxido de litio (43 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, MS indicó que la reacción se había completado.  
 20 A continuación la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (15 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 291 (56 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 517,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 4H).

30 Ejemplo 292a 4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro- piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído 292a



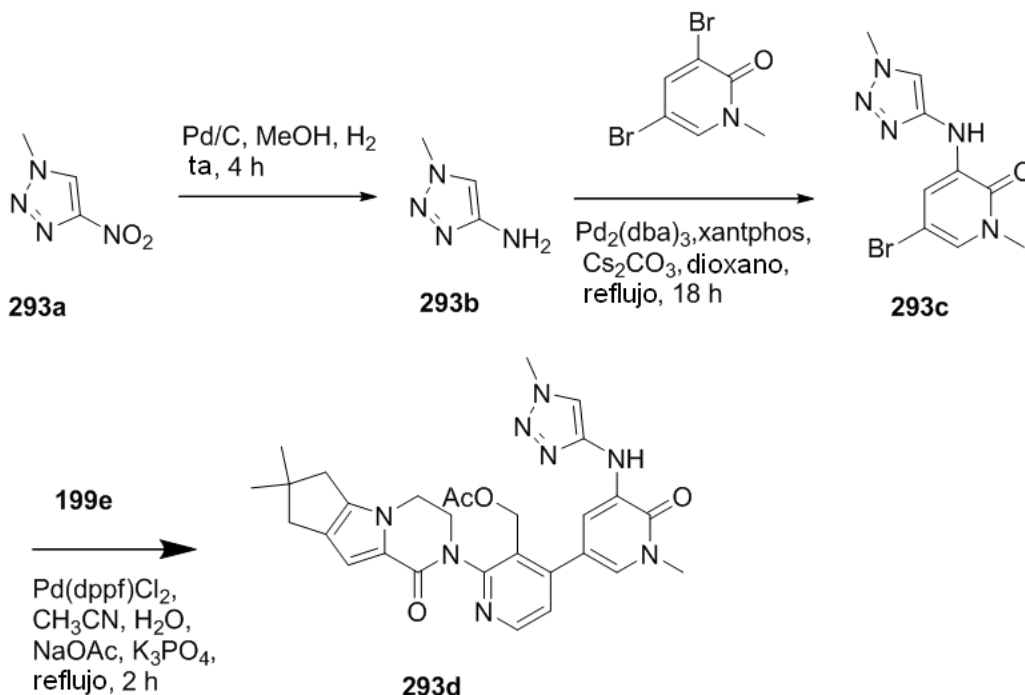
292a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 242a (344 mg, 1,0 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído 282i (538,5 mg, 1,5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91,5 mg, 0,10 mmol), triciclohexilfosfina (112 mg, 0,40 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar 292a (300 mg, en bruto) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,2.

40 Ejemplo 292 3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona 292

A una solución de 292a (162,6 mg, 0,30 mmol) en metanol (6 ml) se añadió borohidruro sódico (114 mg, 3,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A continuación se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 292 (35 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  543,8. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,40 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,92 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

10 Ejemplo 293a 1-Metil-4-nitro-1H-1,2,3-triazol 293a



15 A un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml que contenía 4-nitro-2H-1,2,3-triazol (2,0 g, 17,5 mmol) y THF (10 ml) a 0 °C se añadió NaH (1,7 g, 35,0 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió una solución de yodometano (3,68 g, 26,3 mmol, 1,5 eq.) en acetona (40 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con agua (20 ml) a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (100 ml). A continuación se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 6:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 293a (800 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo claro y el regioisómero 1-metil-5-nitro-1H-1,2,3-triazol (1,34 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 4,26 (s, 3H).

25 Ejemplo 293b 1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-amino 293b

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 130b, y partiendo de 293a (800 mg, 6,25 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 160 mg) se obtuvo 293b en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 98 %). RMN  $^1H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,91 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (s a, 2H).

30 Ejemplo 293c 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 293c

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 130c, y partiendo de 293b (500 mg, 5,10 mmol, 1,0 eq.) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,04 g, 7,65 mmol, 1,5 eq.) se obtuvo 293c en forma de un sólido de color amarillo (760 mg, 52 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  283,9.

35 Ejemplo 293d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 293d

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 283b, y partiendo de 293c (150 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq.) y ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e



(629 mg, 1,59 mmol, 3,0 eq.) se obtuvo 293d en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 37 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  557,4.

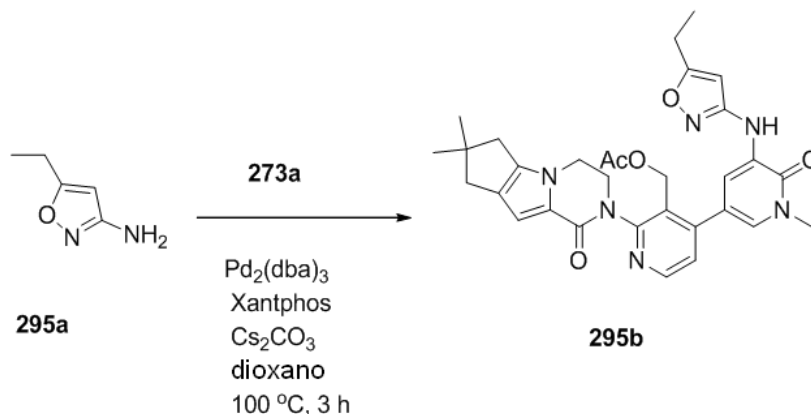
**Ejemplo 293** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 293

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 283, y partiendo de 293d (110 mg, 0,20 mmol) se obtuvo 293 en forma de un sólido de color amarillo pálido (78 mg, 75 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  514,9. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,65-4,38 (m, 3H), 4,21-4,20 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

10 **Ejemplo 294** 3-[4-[5-[(5-*terc*-Butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 294

15 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 5-(*terc*-butil)isoxazol-3-amina por 2-aminopiridina, se preparó 294 (5,1 mg, 16 % de rendimiento). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,90 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 3H), 3,85 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,22 (s, 6H). ES-MS  $m/z$  557,4  $[M+1]$ .

20 **Ejemplo 295a** 5-Etilisoxazol-3-amina 295a



25 A una solución de 3-oxopentanitrilo (1,0 g, 10,3 mmol) en agua (20 ml) se añadió NaOH (535,6 mg, 13,4 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (787,4 mg, 11,33 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 12 h. En este momento, se añadió HCl conc. (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 10 con NaOH acuoso (30 %). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 295a en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 25 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  113,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 5,55 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

35 **Ejemplo 295b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-etil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 295b

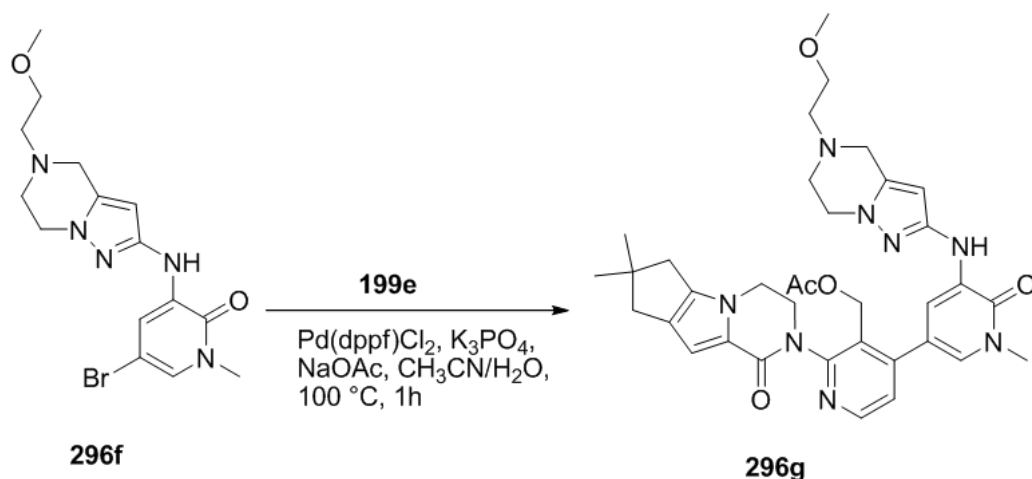
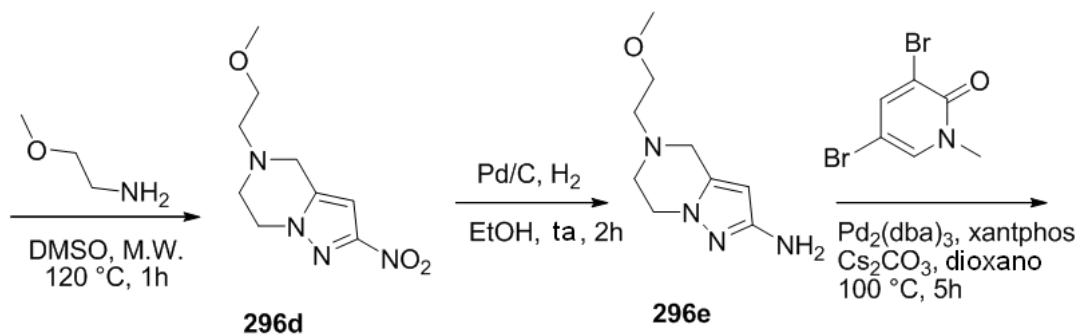
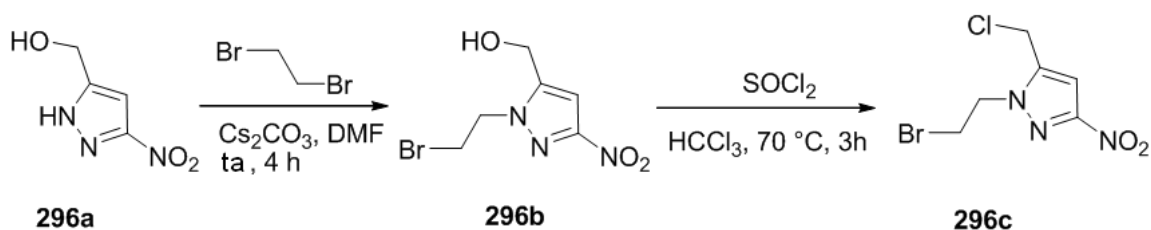
40 Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 295a (24,8 mg, 0,222 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 273a (100 mg, 0,185 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (8,5 mg, 0,0093 mmol), Xantphos (10,7 mg, 0,019 mmol),  $Cs_2CO_3$  (120,6 mg, 0,37 mmol), y dioxano (10 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de  $N_2$  durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetonitrilo (0,5 ml) para proporcionar 295b en forma de un sólido de color blanco (52 mg, 49,5 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  570,8.

50 **Ejemplo 295** 3-[4-[5-[(5-Etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 295

A una solución de 295b (42 mg, 0,0736 mmol) en THF (4 ml), *i*-propanol(4 ml), y agua (4 ml) se añadió hidróxido de litio (17,7 mg, 0,736 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a

presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 295 (22 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  528,8. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,19 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

#### Ejemplo 296a (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 296a



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (0,56 g, 3,56 mmol) y THF (8 ml). El sistema se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$  usando un baño de hielo/acetona. Se añadió solución de complejo borano-THF (1,0 M, 11 ml, 11,0 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de  $5^\circ\text{C}$ . Después de que se completara la adición el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$  usando un baño de hielo/acetona, y se añadieron agua (2 ml) y ácido clorhídrico 4 N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 1 h para destruir el complejo borano-pirazol. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 1 ml. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 296a (345 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  144.

Ejemplo 296b 1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 296b

Una mezcla de 296a (345 mg, 2,41 mmol) y carbonato de cesio (965 mg, 2,96 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió dibromoetano (4,48 g, 24,1 mmol) en porciones (no exotérmico). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 6:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 296b (300 mg, 50 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 250.

Ejemplo 296c 1-(2-Bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol 296c

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 296b (438 mg, 1,76 mmol) y cloroformo (10 ml). La reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió SOCl<sub>2</sub> (628 mg, 5,28 mmol) en porciones. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de este tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y la solución resultante se enfrió a -5 °C. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (3 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica combinada se lavó con carbonato sódico acuoso saturado (2 x 5 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 296c (284 mg, 60 %).

Ejemplo 296d 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 296d

Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 296c (2,67 g, 10,0 mmol), 2-metoxietanamina (2,25 g, 30,0 mmol) y DMSO (14 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 1,0 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó y se filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 296d (1,7 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 227,0.

Ejemplo 296e 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 296e

A una solución de 296d (1,7 g, 7,5 mmol) en etanol (50 ml) se añadió Pd/C (10 %, 800 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 296e en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 82 %), que se usó directamente sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 197,3.

Ejemplo 296f 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 296f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), 296e (588 mg, 3,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmol) y carbonato de cesio (1,96 g, 6,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 20 minutos, se añadieron Xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (137 mg, 0,15 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 296f (745 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 382,9.

Ejemplo 296g Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 296g

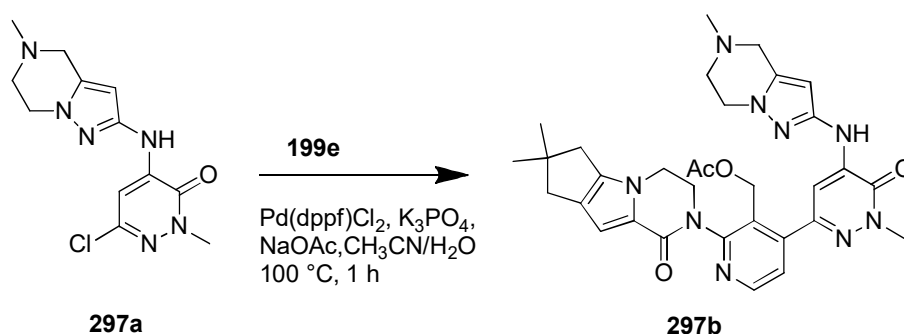
Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (198 mg, 0,50 mmol), 296f (190 mg, 0,50 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0,025 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 296g (163 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  654,9.

**Ejemplo 296** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 296

A una solución de 296g (160 mg, 0,245 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (8/5/3 ml) se añadió hidróxido de litio (29 mg, 1,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó a presión. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 296 en forma de un sólido de color blanco (117 mg, 78 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  613,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,05 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,04-3,03 (m, 2H), 2,80 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,54-2,53 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

**Ejemplo 297a** 6-Cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 297a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 113e (1,70 g, 11,2 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,68 g, 12,0 mmol) y carbonato de cesio (7,30 g, 22,4 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (0,59 g, 1,02 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (467 mg, 0,51 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 297a (1,9 g, 60 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS:  $[M+H]^+$  295,1.

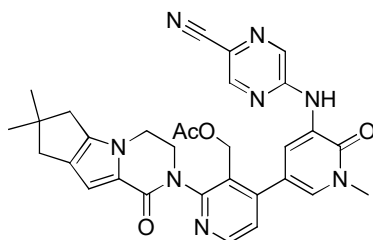
**Ejemplo 297b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo 297b

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 297a (195 mg, 0,66 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 199e (315 mg, 0,66 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (40 mg, 0,050 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (250 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (1 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N<sub>2</sub>. A continuación se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 297b en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 38 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  612,3.

**Ejemplo 297** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 297

Una mezcla de 297b (150 mg, 0,24 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (96 mg, 2,4 mmol) en THF (8 ml), *i*-propanol (8 ml), y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (15 ml) y agua (10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 297 en forma de un sólido de color amarillo pálido (98 mg, 70 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  570,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,74-4,73 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,96-3,95 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,52 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 298a** Acetato de (4-{5-[(5-cianopirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 298a



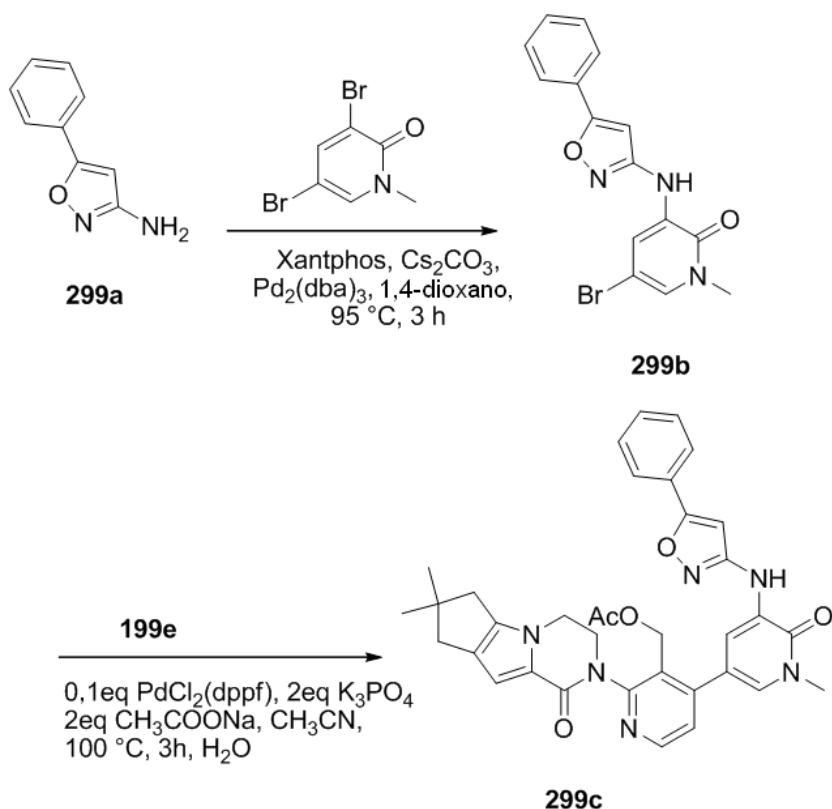
298a

5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 273a (269 mg, 0,50 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmol), Xantphos (29 mg, 0,050 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (45 mg, 0,050 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 1 h después de atmósfera/lavado abundante con argón tres veces. La mezcla se retiró por filtración y el sólido se lavó con metanol (50 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 298a (200 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 579,3.

15 Ejemplo 298 5-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidroclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazina-2-carbonitrilo 298

Una mezcla de 298a (200 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de litio (84 mg, 3,5 mmol) en *i*-propanol/THF (5 ml/5 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 298 (40 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 537,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,701 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

25 Ejemplo 299a 5-Fenilisoxazol-3-amina 299a



A una solución agitada de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (1,5 g, 10,3 mmol) y NaOH (452 mg, 11,3 mmol) en agua (10 ml)/EtOH (10 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (785 mg, 11,3 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. En este momento, se añadió HCl conc. (1,3 ml, 15,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación se basificó a pH 10 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:10) para proporcionar 299a en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 68 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  161,3.

Ejemplo 299b 5-Bromo-1-metil-3-(5-fenilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 299b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), 299a (640 mg, 4,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 4,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (366,8 mg, 0,40 mmol), Xantphos (462,4 mg, 0,80 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 92 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con acetonitrilo para proporcionar 299b (1,7 g, 87 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  346,0.

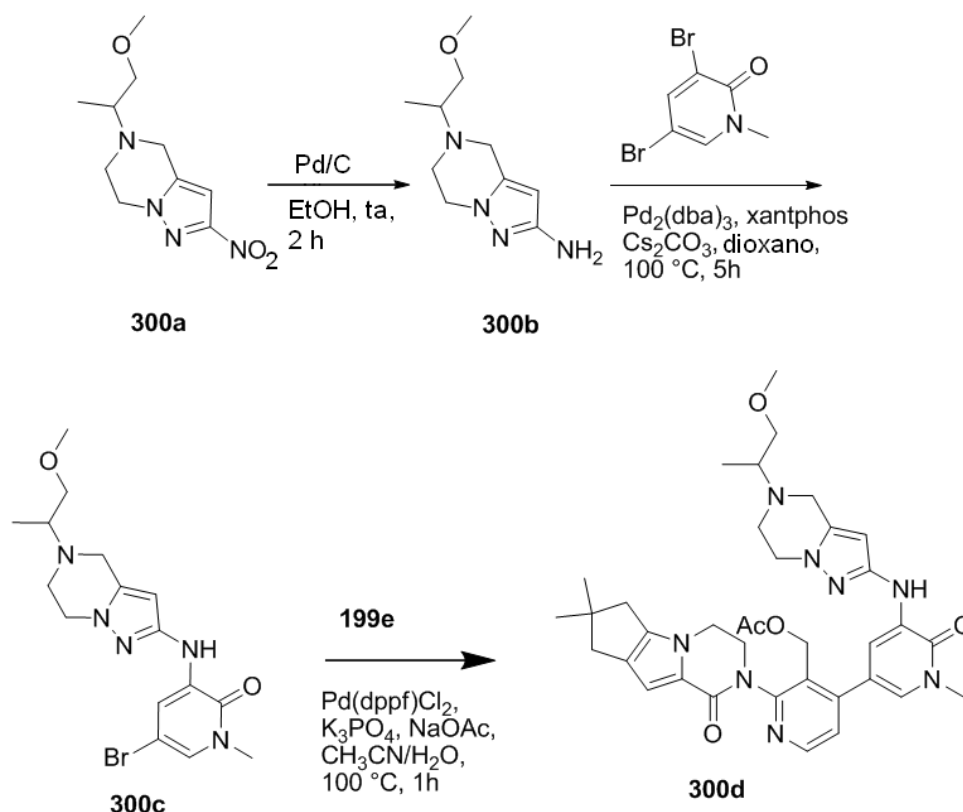
Ejemplo 299c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(5-fenil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1,6-dihidropiridin-piridin-3-il}piridin-3-il)metilo 299c

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 299b (138 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (158,8 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32,7 mg, 0,040 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (169,6 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (108,8 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 299c en forma de un sólido de color pardo (120 mg, 49 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  618,8.

Ejemplo 299 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoxazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 299

Una mezcla de 299c (100 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de litio (96 mg, 4,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 299 en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 31 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  576,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 300a 5-(1-Metoxipropan-2-il)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 300a



Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazolo 296c (1,0 g, 3,7 mmol), 1-metoxipropan-2-amina (1,0 g, 11,2 mmol) y DMSO (6 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 1,0 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo(60/1 a 1/1) para proporcionar 300a (600 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 241,0.

#### Ejemplo 300b 5-(1-Metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 300b

A una solución de 300a (600 mg, 2,5 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió Pd/C (10 %, 60 mg). La mezcla de reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 300b en forma de un sólido de color amarillo (467 mg, 89 %), que se usó sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 211,1.

#### Ejemplo 300c 5-Bromo-3-(5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 300c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), 300b (400 mg, 1,9 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (H-001) (508 mg, 1,9 mmol) y carbonato de cesio (1,24 g, 3,8 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 20 minutos, se añadieron Xantphos (109 mg, 0,19 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (87 mg, 0,095 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 300c (436 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 396,0.

#### Ejemplo 300d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-([5-(1-metoxipropan-2-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo) 300d

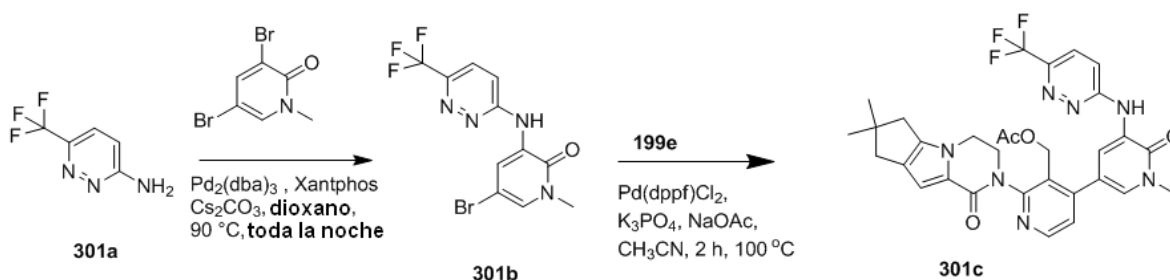
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e

(238 mg, 0,60 mmol), 300c (240 mg, 0,80 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0,030 mmol) y acetonitrilo/agua (12/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 300d (200 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 669,4.

**Ejemplo 300** (R)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 300

A una solución de 300d (200 mg, 0,30 mmol) en THF/-propanol/agua (6/3/3 ml) se añadió hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó, se filtró, y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa y la resolución quiral proporcionaron los dos enantiómeros: 300 (35 mg, 18,6 %) en forma de un sólido de color blanco; y 303 (28 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 627,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 301a** 6-(Trifluorometil)piridazin-3-amina 301a



Una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (1,6 g, 8,80 mmol) e hidróxido de amonio (9 ml) en THF (3 ml) se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano. El extracto combinado se secó sobre con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar 301a (1,3 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 164,1.

**Ejemplo 301b** 5-Bromo-1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridazin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 301b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 301a (750 mg, 4,6 mmol), Xantphos (532 mg, 0,92 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (421 mg, 0,46 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (H-001) (1,84 g, 6,9 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 9,2 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 90 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol (30 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 301b (1,38 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 350,8.

**Ejemplo 301c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo 301c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 301b (300 mg, 0,86 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 199e (824 mg, 1,72 mmol), CH<sub>3</sub>COONa (140 mg, 1,72 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (70 mg, 0,086 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (360 mg, 1,72 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de



diclorometano/metanol para proporcionar 301c en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 23 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  622,3.

**Ejemplo 301** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 301

Una mezcla de 301c (90 mg, 0,14 mmol) e hidróxido de litio (24 mg, 0,56 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (6 ml/4 ml/2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 301c en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 48 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  580,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,57 (s, 1H), 8,87 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98-4,97 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 2H), 1,2 (s, 6H).

**Ejemplo 302a** N-Metil(1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanamina 302a

A una solución agitada de MeNH<sub>2</sub> (30 % en peso en agua) (2,5 g, 20 mmol) en acetona (10 ml) a 0 °C (baño de hielo) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (415 mg, 3 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (220 mg, 1 mmol) en acetona (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar 302a en forma de un aceite de color amarillo (170 mg, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:  $(M+H)^+$  171.

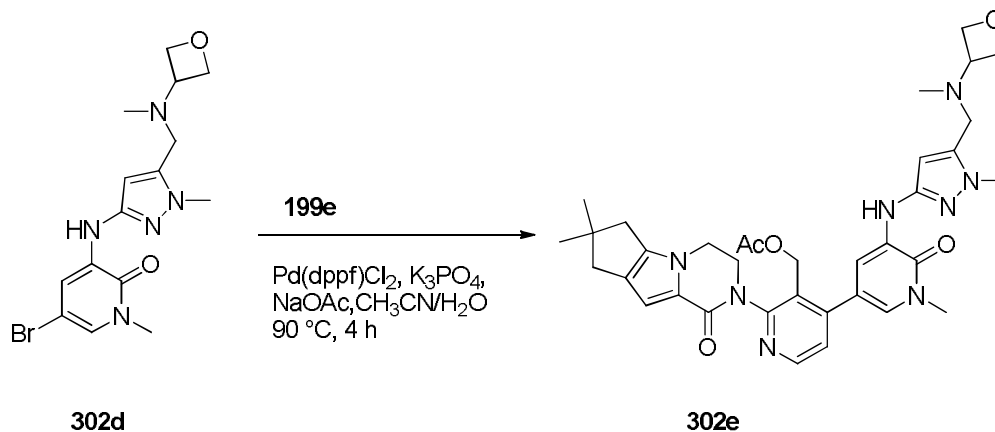
**Ejemplo 302b** N-Metil-N-((1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metil)oxetan-3-amina 302b

A una mezcla de 302a (170 mg, 1 mmol) en metanol (4 ml), se añadieron ZnCl<sub>2</sub> (1 mmol/l en éter dietílico) (2 ml, 2 mmol) y oxetan-3-ona (150 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente con protección de nitrógeno, seguido de la adición de NaBH<sub>3</sub>CN (130 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y el disolvente se retiró. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 50:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 302b en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 80 %, dos etapas). LCMS:  $(M+H)^+$  227. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  6,99 (s, 1H), 4,52 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 4,42 (t,  $J = 6$ , 2H), 3,98 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

**Ejemplo 302c** 1-Metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-amina 302c

A una solución de 302b (1,8 g, 7,96 mmol) en etanol (20 ml) y agua (20 ml), se añadieron NH<sub>4</sub>Cl (3,3 g, 63,6 mmol) y polvo de hierro (1,80 g, 31,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de eso, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 50:1 de cloruro de metileno/metanol que contenía 0,5 % de trietilamina para proporcionar 302c en forma de un aceite de color amarillo (1,3 g, 83 %). LCMS:  $(M+H)^+$  197.

**Ejemplo 302d** 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 302d



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 292c, y partiendo de 302c y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona se obtuvo 302d con un 63 % de rendimiento. LCMS:  $(M+H)^+$  383. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 2,5$ ,

1H), 7,36 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 5,99 (s, 1H), 4,50 (t,  $J = 7$ , 2H), 4,40 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

5 Ejemplo 302e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-5-{[metil(oxetan-3-il)amino]metil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 302e

10 Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 302d (200 mg, 0,52 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (210 mg, 0,53 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (37 mg, 0,050 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (250 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 302e en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 44 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 655,3.

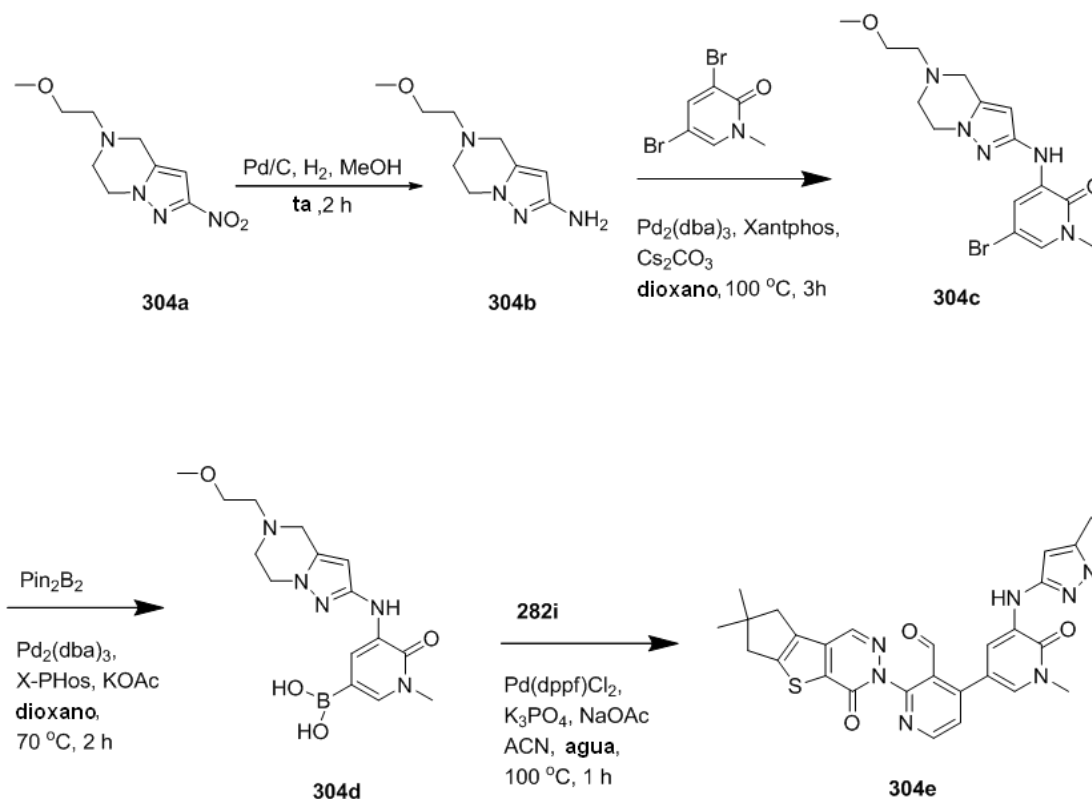
15 Ejemplo 302 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 302

20 Una mezcla de 302e (150 mg, 0,23 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (90 mg, 2,3 mmol) en THF (8 ml), *i*-propanol (8 ml), y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (3 x 15 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 302 en forma de un sólido de color amarillo pálido (105 mg, 75 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 3H), 4,40-4,38 (m, 3H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

30 Ejemplo 303 (S)-10-[3-(Hidroximetil)-4-[5-({5-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 303

35 Siguiendo el Ejemplo 300, se obtuvo el enantiómero individual 303 (28 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 627,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

40 Ejemplo 304a 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 304a



5 A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmol) 125i en acetonitrilo (10 ml) se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (311,9 mg, 2,26 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 h con irradiación de microondas. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 304a en forma de un sólido de color blanco (230 mg, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  227,0.

10 **Ejemplo 304b** 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amino 304b

15 A una solución de 304a (286 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C (28,6 mg). El sistema se evacuó y a continuación se rellenoó con  $\text{H}_2$ . Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 304b en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  197,0.

**Ejemplo 304c** 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 304c

20 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 304b (230 mg, 1,17 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (468,4 mg, 1,76 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (53,5 mg, 0,0585 mmol), Xantphos (67,6 mg, 0,117 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (762,8 mg, 2,34 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con  $\text{N}_2$ , la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 304c en forma de un sólido oscuro (380 mg, 85 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  382,2.

30 **Ejemplo 304d** 3-(5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 304d

35 Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 304c (330 mg, 0,86 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (329 mg, 1,30 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (40 mg, 0,043 mmol), X-phos (41 mg, 0,086 mmol), acetato potásico (169 mg, 1,726 mmol), y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con  $\text{N}_2$ , la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar 304d en forma de un aceite oscuro (240 mg, 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,3.

**Ejemplo 304e** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il)-4-(5-[[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-3-carbaldehído 304e

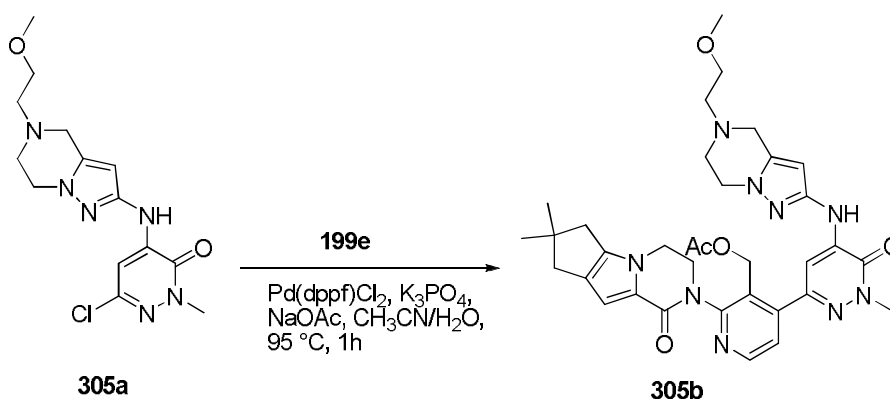
5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído 282i (60 mg, 0,167 mmol), 304d (143,4 mg, 0,334 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6,8 mg, 0,0084 mol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (70,8 mg, 0,334 mmol), acetato sódico (27,4 mg, 0,334 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (3 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1 h con protección de N<sub>2</sub>. El análisis de la  
10 mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 304e (80 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 626,8.

15 **Ejemplo 304** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona 304

A una solución de 304e (80 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (4 ml) y metanol (4 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (9,7 mg, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso  
20 (10 ml) y se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 304 (23,5 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 628,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,59  
25 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

**Ejemplo 305a** 6-Cloro-4-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 305a

30



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-(2-metoxietil)-  
35 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 304b (392 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (446 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (115 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 305a (412 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 338,9.

**Ejemplo 305b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)-4-(5-[[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metililo 305b

45

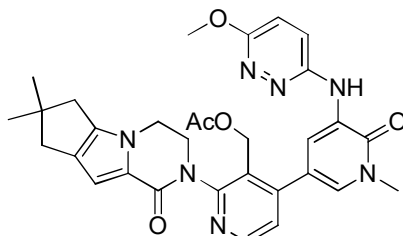
Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 305a (200 mg, 0,60 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (238 mg, 0,60 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0,030 mmol) y acetonitrilo/agua (8/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS  
50 mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se

filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (20 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 305b (169 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 655,9.

**Ejemplo 305** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 305

A una solución de 305b (160 mg, 0,24 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (6/4/3 ml) se añadió hidróxido de litio (29 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró a presión. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 305 en forma de un sólido de color blanco (88 mg, 60 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 614,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,59-4,57 (m, 3H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H, solapado), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 306a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 306a



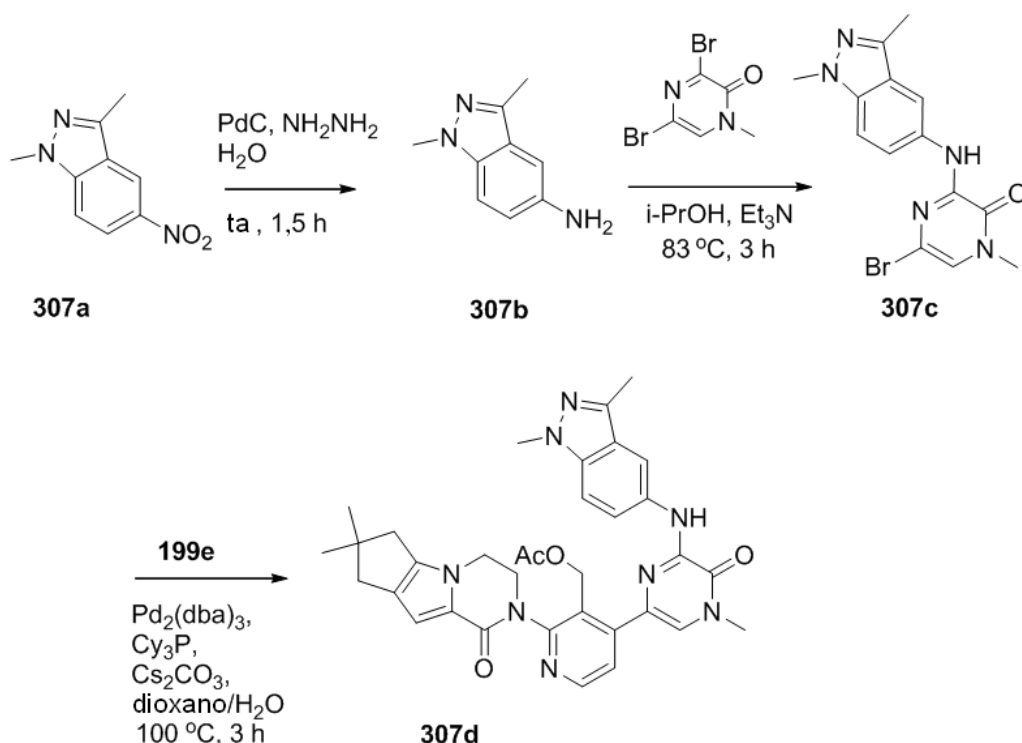
306a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6-metoxipiridazin-3-amina (65 mg, 0,52 mmol), Xantphos (29 mg, 0,050 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (45 mg, 0,050 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 273a (281 mg, 0,52 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El acetato de etilo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 306a (180 mg, 60 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 584,3.

**Ejemplo 306** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 306

Una mezcla de 306a (180 mg, 0,32 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El acetato de etilo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 306 (80 mg, 49 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,94-4,93 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

**Ejemplo 307a** 1,3-Dimetil-5-nitro-1*H*-indazol 307a



A una solución de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)etanona (500 mg, 2,5 mmol) en etanol anhidro (15 ml) se añadió clorhidrato de 1,1-dimetilhidrazina (3,38 g, 35,0 mmol) con protección de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h y se evaporó a presión reducida para proporcionar 307a en bruto (3,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  192,2.

#### Ejemplo 307b 1,3-Dimetil-1*H*-indazol-5-amina 307b

A una solución de 307a (en bruto, 2,5 mmol) en etanol (95 %, 30 ml) se añadieron  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (1,25 g, 25,0 mmol), y Pd/C (100 mg) con protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en etanol anhidro (5 ml) para proporcionar 307b en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 84 % en dos etapas). MS-ESI:  $[M+H]^+$  162,3.

#### Ejemplo 307c 5-Bromo-3-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-ilamino)-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona 307c

A una solución de 307b (280 mg, 1,74 mmol) en *i*-propanol (7 ml) se añadieron trietilamina (352 mg, 3,48 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona (H-005) (700 mg, 2,61 mmol). Después de agitarse a reflujo durante 6 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con *i*-propanol (2 x 2 ml), y se secó a 60 °C a presión reducida para proporcionar 307c en forma de un sólido de color pardo (560 mg, 92 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  347,8.

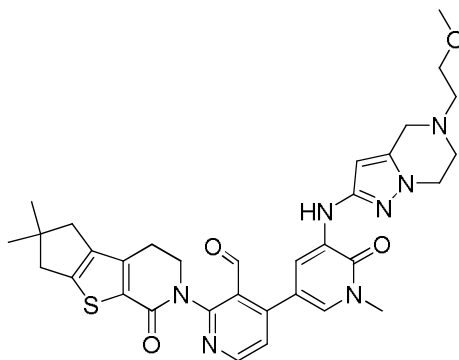
#### Ejemplo 307d Acetato de (4-{6-[(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 307d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 307c (300 mg, 0,86 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), agua (1 ml), acetato de [4-(dihidroxiboranil)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 199e (512 mg, 1,28 mmol) y carbonato de cesio (560 mg, 1,72 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron  $Cy_3P$  (96 mg, 0,34 mmol) y  $Pd_2(dba)_3$  (79 mg, 0,086 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 307d (230 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  620,9.

#### Ejemplo 307 3-[4-[6-[(1,3-Dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 307

Una mezcla de 307d (230 mg, 0,37 mmol), e hidróxido de litio (89 mg, 3,7 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 307 (41 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  578,4. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 2,0, 9,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92-3,70 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

10 Ejemplo 308a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolol[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-3-carbaldehído 308a



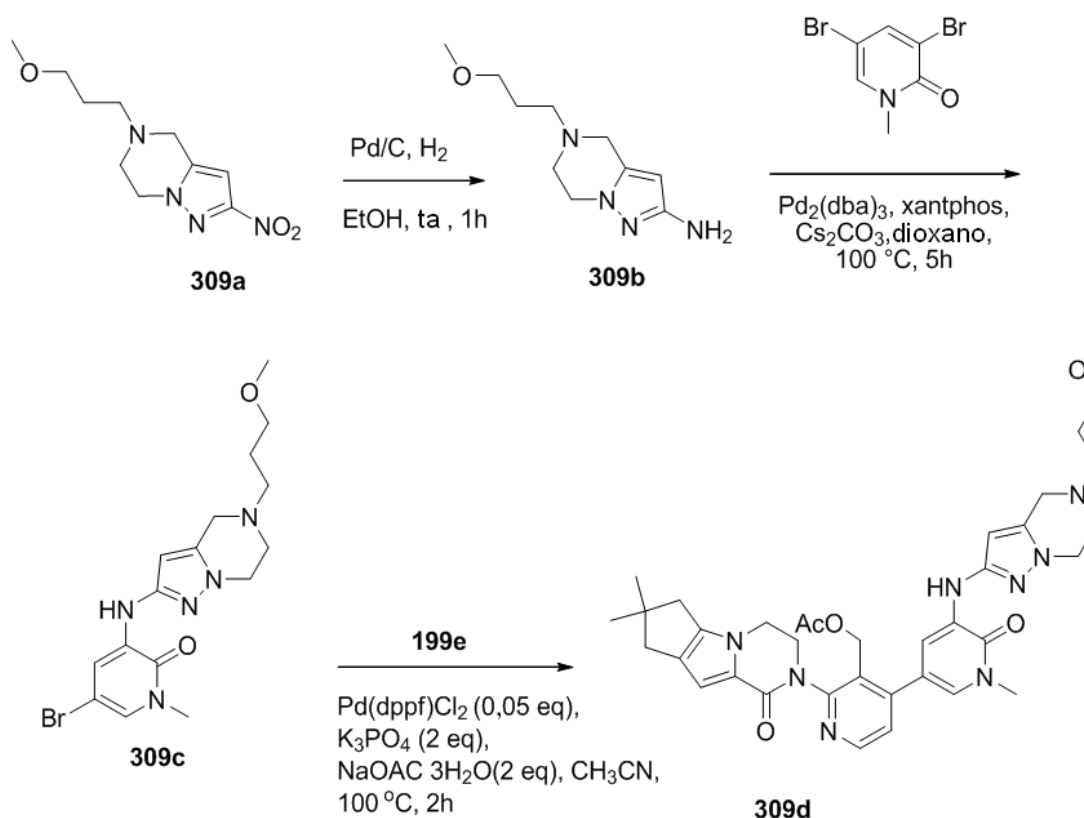
308a

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 304, y partiendo de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 109a (250 mg, 0,693 mmol) y 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 304d (595 mg, 0,1,386 mmol), se obtuvo 308a en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 57 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  628,3.

20 Ejemplo 308 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-{[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolol[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona 308

25 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 304, y partiendo de 308a (230 mg, 0,366 mmol) y  $NaBH_4$  (27,7 mg, 0,732 mmol), se obtuvo 308 en forma de un sólido de color blanco (53,2 mg, 23 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  629,8. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,68-2,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

30 Ejemplo 309a 5-(3-Metoxipropil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirazina 309a



Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol 296c (600 mg, 2,2 mmol), 3-metoxipropil-1-amina (595 mg, 6,6 mmol) y DMSO (6 ml). Se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó y se filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 309a (350 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  241,1.

**Ejemplo 309b** 5-(3-Metoxipropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 309b

A una solución de 309a (300 mg, 1,25 mmol) en etanol (20 ml) se añadió Pd/C (10 %, 30 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 309b en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 92 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  211,3.

**Ejemplo 309c** 5-Bromo-3-(5-(3-metoxipropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 309c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), 309b (250 mg, 1,2 mmol), tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (55 mg, 0,060 mmol), Xantphos (70 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (782 mg, 2,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar 309c (200 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  396,2.

**Ejemplo 309d** Acetato de (2-{[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-(5-[[5-(3-metoxipropil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il]metilo

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 309c (120 mg, 0,30 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico 199e (240 mg, 0,60 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmol), monohidrato de acetato sódico (82 mg,

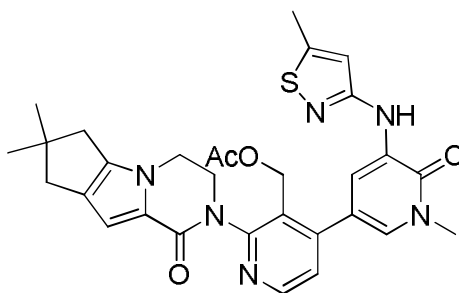


0,60 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,015 mmol) y acetonitrilo/agua (8/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 × 10 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar 309d (150 mg, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668,9.

**Ejemplo 309** 3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 309

A una solución de 309d (120 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (5/3/3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (76 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 309 en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 76 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 627,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,64 (m, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

**Ejemplo 310a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-tiazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 310a



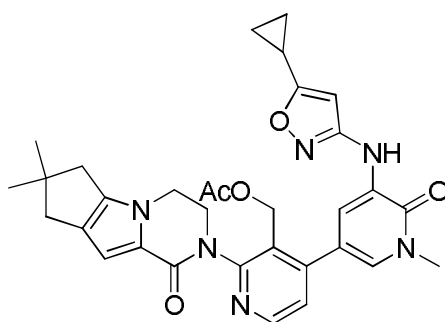
**310a**

Un tubo de cierre hermético de 25 ml se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 273a (150 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 5-metilisotiazol-3-amina (55 mg, 0,33 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (183 mg, 0,56 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,030 mmol), Xantphos (35 mg, 0,060 mmol), y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C con irradiación de microondas durante 0,5 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 310a en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 31 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 573,2.

**Ejemplo 310** 3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 310

A una solución de 310a (50 mg, 0,090 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (4 ml/4 ml/1 ml) se añadió hidróxido de litio (21 mg, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 310 en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 43 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 530,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,66-4,47 (m, 2H), 4,28-4,27 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,52-2,50 (m, solapado, 5H), 1,27 (s, 6H).

**Ejemplo 311a** Acetato de (4-{5-[(5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2.6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 311a

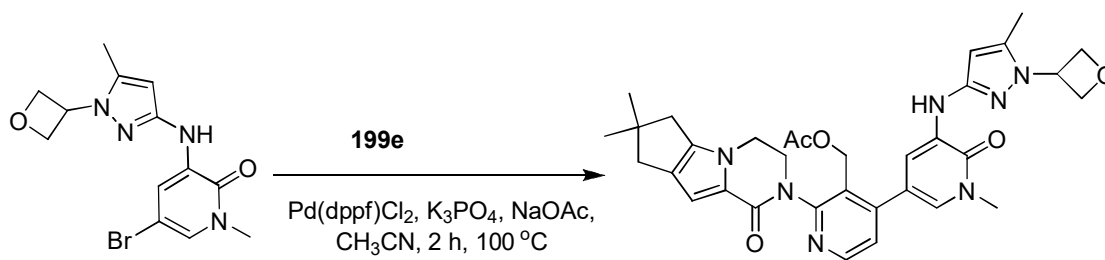
**311a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-ciclopropilisoxazol-3-amina (80 mg, 0,65 mmol), Xantphos (29 mg, 0,050 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (45 mg, 0,050 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 273a (350 mg, 0,65 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 mg, 1,2 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó a continuación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 311a (120 mg, 32 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 583,2.

**Ejemplo 311** 3-[4-[5-[(5-Ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 311

Una mezcla de 311a (120 mg, 0,20 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (80 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 311 (65 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 541,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,22 (s, 6H) 1,03-0,99 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 2H).

**Ejemplo 312a** 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 312a

**312a****312b**

Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 115a (200 mg, 0,71 mmol), 3-yodooxetano (647 mg, 3,53 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1150 mg, 3,53 mmol) y acetonitrilo (5 ml) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 312a en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 50 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 339,1.

**Ejemplo 312b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo 312b

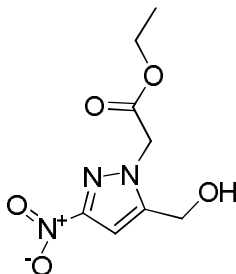
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 312a (170 mg, 0,50 mmol), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il)borónico 199e (200 mg, 0,50 mmol), CH<sub>3</sub>COONa

(82 mg, 1,00 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41 mg, 0,050 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,00 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 312b en forma de un sólido de color blanco (172 mg, 56 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612,4.

Ejemplo 312 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 312

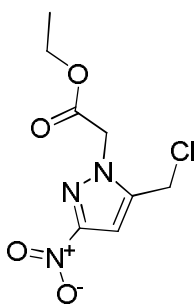
Una mezcla de 312b (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (14 mg, 0,60 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (6/4/2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 312 en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 64 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569,9. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 3H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Ejemplo 313a 2-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo 313a



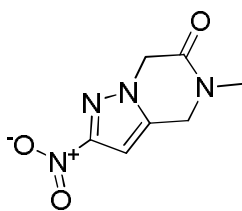
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetonitrilo (30 ml), (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (1,43 g, 10,0 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (490 mg, 1,5 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (2,00 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 313a (1,65 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 229,9.

Ejemplo 313b 2-(5-(Clorometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo 313b



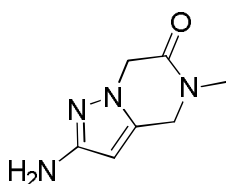
A una mezcla de 313a (1,50 g, 6,55 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (60 ml) enfriada a 0 °C se añadió lentamente SOCl<sub>2</sub> (2,34 g, 19,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. Esta mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. A continuación se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua. La fase orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 313b (1,1 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 247,9.

Ejemplo 313c 5-Metil-2-nitro-4,5-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona 313c



A una solución de 313b (1,0 g, 4,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió una solución de  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (1,07 g, 12,0 mmol, 35 % en metanol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con agua (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 313c (450 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  196,9.

**Ejemplo 313d** 2-Amino-5-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona 313d

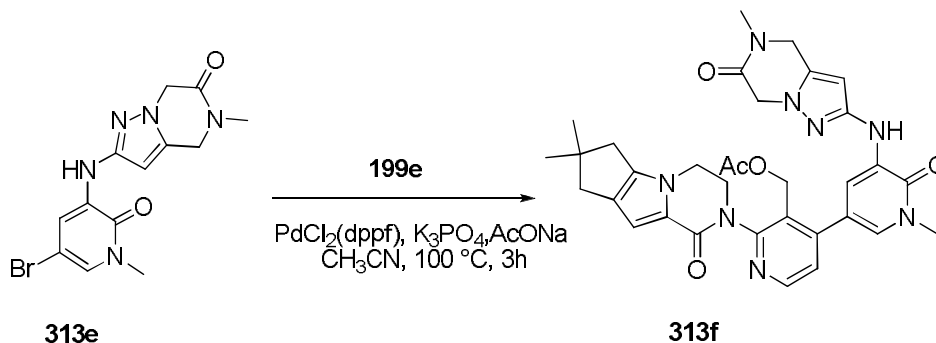


A una solución de 313c (450 mg, 2,3 mmol) en etanol (30 ml) se añadió Pd/C (10 %, 400 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 313d en forma de un sólido de color amarillo (320 mg, 84 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  167,1.

**Ejemplo 313e** 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona 313e

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 313d (300 mg, 1,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (482 mg, 1,8 mmol), carbonato de cesio (1,17 g, 3,6 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (104 mg, 0,18 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (82 mg, 0,090 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar 313e (390 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 313f** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-6-oxo-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo 313f



Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 313e (150 mg, 0,43 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico 199e (170 mg, 0,43 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (183 mg, 0,86 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (35 mg, 0,043 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de

diclorometano/metanol para proporcionar 313f (131 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  625,3.

**Ejemplo 313** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 313

Una mezcla de 313f (130 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 7 ml) y agua (2 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 313 (60 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  582,8. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,62-4,54 (m, 4H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

**Ejemplo 314a** 1-(6-Nitropiridin-3-il)azetidín-3-ol 314a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (50 ml), 5-fluoro-2-nitropiridina (1,2 g, 7,9 mmol),  $K_2CO_3$  (2,1 g, 15,8 mmol) y clorhidrato de azetidín-3-ol (1,3 g, 11,9 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar 314a (1,1 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  196,0.

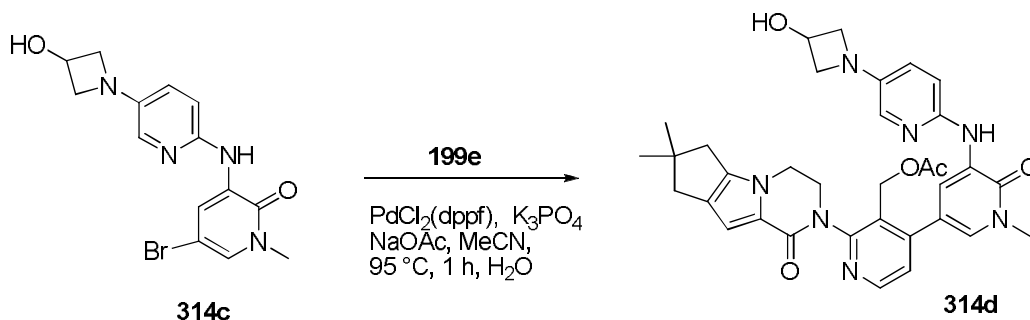
**Ejemplo 314b** 1-(6-Aminopiridin-3-il)azetidín-3-ol 314b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 314a (1,0 g, 5,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 100 mg), y etanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 314b en forma de un sólido de color amarillo (792 mg, 85 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  166,1.

**Ejemplo 314c** 5-Bromo-3-(5-(3-hidroxiazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 314c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 314b (792 mg, 4,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), tris-(dibencilideno)acetato de paladio (0) (440 mg, 0,48 mmol), Xantphos (555 mg, 0,96 mmol),  $Cs_2CO_3$  (3,1 g, 9,6 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 3,0 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar 314c en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 89 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  351,1.

**Ejemplo 314d** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(3-hidroxiazetidín-1-il)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo 314d



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 314c (176 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (198 mg, 0,50 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (41 mg, 0,050 mmol),  $K_3PO_4$  (212,0 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82,0 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel

de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 314d en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  623,8.

**Ejemplo 314** 3-[4-[5-[[5-(3-Hidroxiacetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 314

Una mezcla de 314d (producto en bruto, 311,5 mg, 0,50 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (300 mg, 12,5 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1,10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 314 (46 mg, dos etapas: 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  581,9. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 4H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 2H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,31-2,30 (m, 1H), 1,27 (s, 6H).

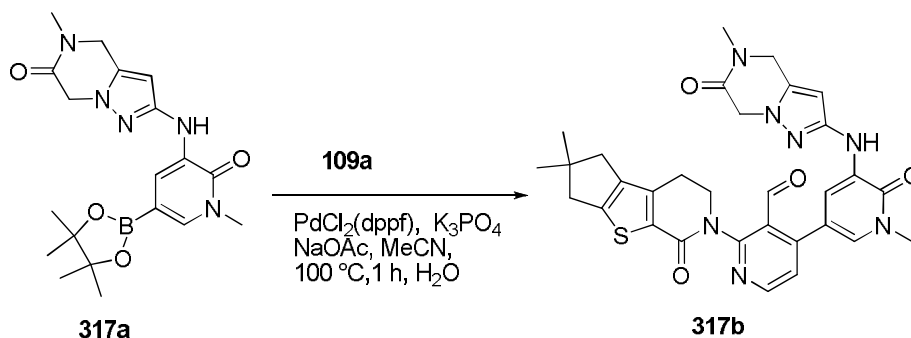
**Ejemplo 315** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 315

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona por 2-aminopiridina, se preparó 315. 27,3 mg, 60 % de rendimiento. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,95 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,42 - 4,47 (m, 1H), 4,17 - 4,21 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (dt,  $J = 11,1, 6,6$  Hz, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,57 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 3H), 1,22 (s, 6H). ES-MS  $m/z$  611,4  $[M+1]$ .

**Ejemplo 316** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 316

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina por 2-aminopiridina, se preparó 316. 43,2 mg, 84 % de rendimiento. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,19 (d,  $J = 9,8$  Hz, 2H), 3,82 - 3,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,57 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H). ES-MS  $m/z$  558,3  $[M+1]$ .

**Ejemplo 317a** 5-Metil-2-(1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona 317a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-metil-4,5-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona 313e (270 mg, 1,0 eq., 0,68 mmol),  $Pin_2B_2$  (863,6 mg, 5,0 eq., 3,4 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (62,4 mg, 0,1 eq., 0,068 mmol), X-Phos (64,8 mg, 0,2 eq., 0,14 mmol), acetato potásico (200 mg, 3,0 eq., 2,04 mmol), y dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 317a en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  399,9.

**Ejemplo 317b** 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-[1-metil-5-{{5-metil-6-oxo-4H,5H,6H,7H-pirazolol[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído 317b

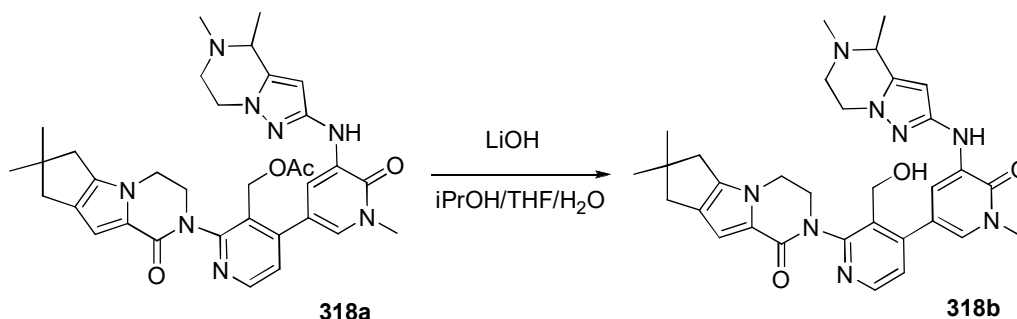
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 317a (100 mg, 0,28 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 $^{2,6}$ ]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 109a (112 mg, 0,28 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (22,9 mg, 0,028 mmol),  $K_3PO_4$  (118,7 mg, 0,56 mmol), acetato sódico (45,9 mg, 0,56 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres

ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar 317b en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 36 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  597,8.

**Ejemplo 317** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona 317

Una mezcla de 317b (60 mg, 0,10 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (11,3 mg, 0,30 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 317 (15 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  599,8. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,0 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,82-4,66 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,42-4,33 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 318a** Acetato de {4-[5-((4,5-dimetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo 318a



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 287i (123 mg, 1,0 eq., 0,74 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo 273a (400 mg, 1,0 eq., 0,74 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (68 mg, 0,1 eq., 0,074 mmol), Xantphos (86 mg, 0,2 eq., 0,148 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (487 mg, 2,0 eq., 1,48 mmol), y dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con  $\text{N}_2$ , la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 318a en forma de un sólido de color pardo (221 mg, 48 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  624,9.

**Ejemplo 318b** 10-{4-[5-((4,5-Dimetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piridin-2-il}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 318b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 318a (200 mg, 1,0 eq., 0,32 mmol), hidróxido de litio (38 mg, 5,0 eq., 1,60 mmol), *i*-propanol/THF (8/8 ml), y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar la mezcla racémica 318b en forma de un sólido de color amarillo (91 mg, 43 %).

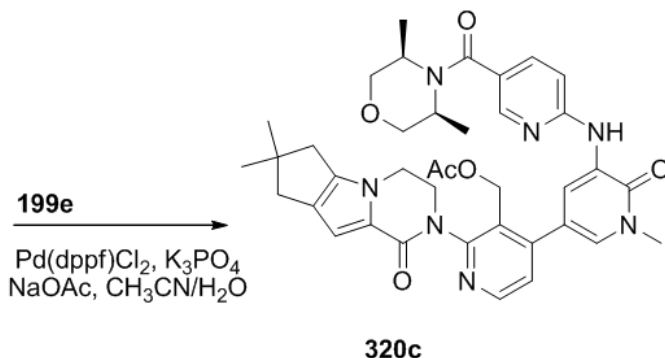
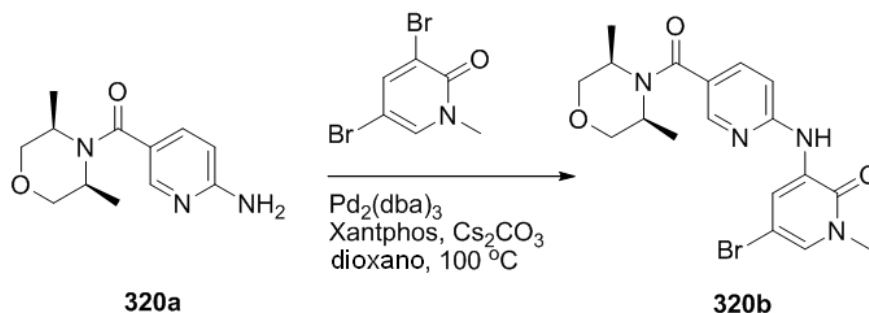
**Ejemplo 318** (R)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 318

La resolución por HPLC quiral (columna: OZ-H, 100 % de metanol (0,1 % de acetato de etilo)) de 318b separó los enantiómeros 318 y 319. 318: MS-ESI:  $[M+H]^+$  582,8. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, solapado, 4H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,29 (s, 6H).

**Ejemplo 319** (S)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 319

La resolución por HPLC quiral (columna: OZ-H, 100 % de metanol (0,1 % de acetato de etilo)) del racémico 318b separó los enantiómeros 318 y 319. 319: MS-ESI:  $[M+H]^+$  582,8. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, solapado, 4H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,30 (s, 6H).

**Ejemplo 320a** (6-Aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona 320a



A una solución de (3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolina (1,15 g, 10 mmol) en DMF (15 ml) se añadió HATU (3,8 g, 10 mmol), DIPEA (2,6 g, 20 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (1,38 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. A continuación se filtró y el filtrado se purificó con Combiflash (A: 1% de  $NH_4HCO_3$ /agua, B: acetonitrilo) para proporcionar 320a (650 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  236,1.

**Ejemplo 320b** 5-Bromo-3-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2-ilidona 320b

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 320a (160 mg, 1,0 eq., 0,68 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2-ilidona (273 mg, 1,5 eq., 1,02 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (64 mg, 0,1 eq., 0,070 mmol), Xantphos (79 mg, 0,2 eq., 0,14 mmol),  $Cs_2CO_3$  (444 mg, 2,0 eq., 1,36 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 320b (190 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  420,8.

**Ejemplo 320c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[[5-[[3*R*,5*S*]-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il]metilo) 320c

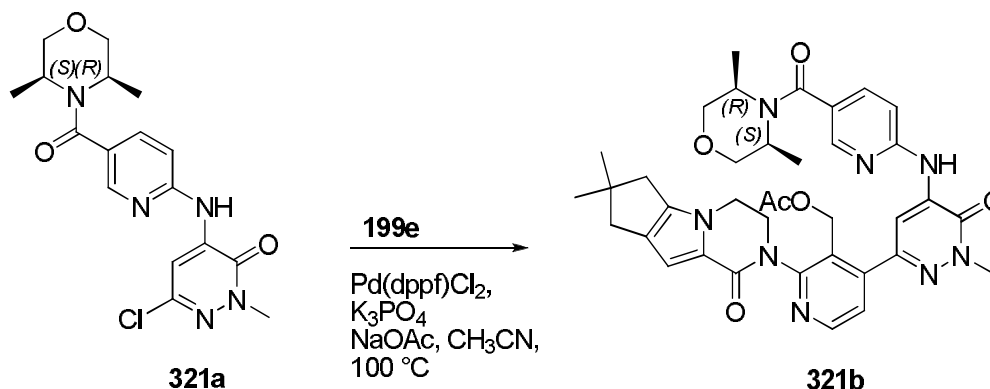
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 320b (150 mg, 1,0 eq., 0,36 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il]borónico 199e (286 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (29 mg, 0,10 eq., 0,040 mmol),  $K_3PO_4$  (153 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), acetato sódico (59 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 320c (161 mg, 64 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  693,8.

**Ejemplo 320** 3-[4-[5-[[5-[[3*S*,5*R*]-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 320



Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 320b (145 mg, 1,0 eq., 0,21 mmol), hidróxido de litio (26 mg, 5,0 eq., 1,05 mmol), THF (4,0 ml), *i*-propanol (4,0 ml), y agua (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 320 (35 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  651,9.

**Ejemplo 321a** 6-Cloro-4-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona 321a



Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona 320a (235 mg, 1,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona (232 mg, 1,05 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (6,0 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (116 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (70 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:10) para proporcionar 321a (140 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  378,3.

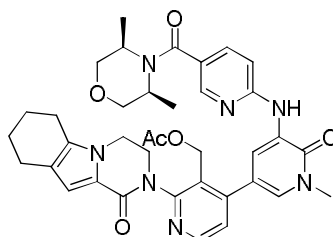
**Ejemplo 321b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[[[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo 321b

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 321a (140 mg, 0,37 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 199e (355 mg, 0,74 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (157 mg, 0,74 mmol), acetato sódico (61 mg, 0,74 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (36 mg, 0,040 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 320b (105 mg, 41 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI:  $[M+H]^+$  695,3.

**Ejemplo 321** 3-[4-[5-[[[(3*S*,5*R*)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 321

A una solución de 321b (105 mg, 0,15 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (2/1/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/agua, B: acetonitrilo) para proporcionar 321 (100 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  652,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,01-4,00 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,21 (s, 6H).

**Ejemplo 322a** Acetato de (4-(5-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)piridin-3-il)metilo 322a

**322a**

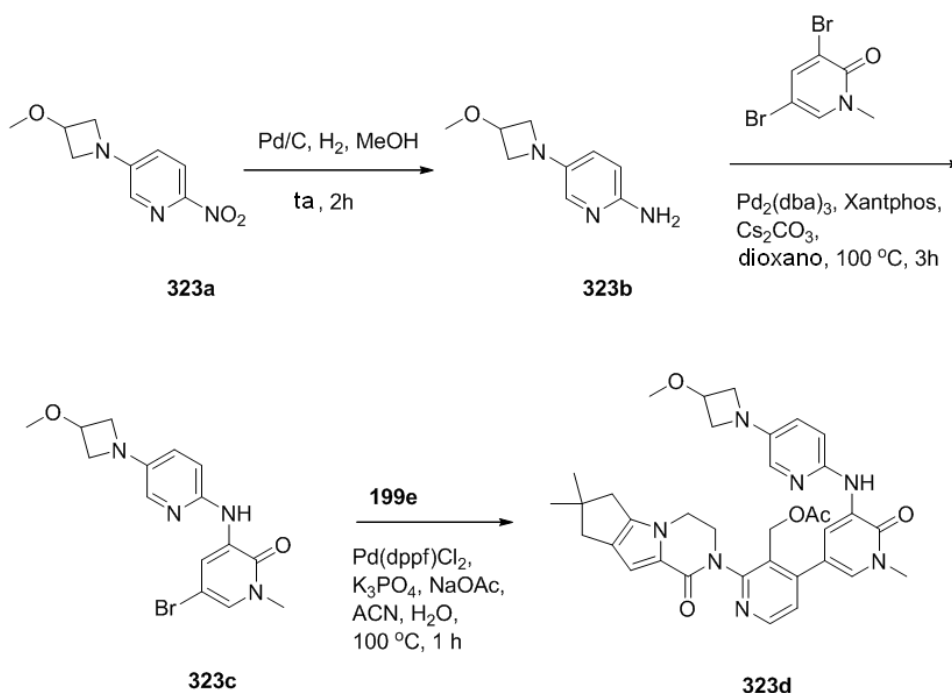
5 Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona 320a (120 mg, 0,50 mmol), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)piridin-3-il)metilo 217a (262 mg, 0,50 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y tris(dibencilidena)paladio (0) (45 mg, 0,050 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 50/1) para proporcionar 322a (200 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  680,3.

**Ejemplo 322** 2-[4-[5-[[5-[(3*S*,5*R*)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1-ona 322

20 A una solución de 322a (136 mg, 0,20 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(4/2/1 ml) se añadió hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 2 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1% de  $NH_4HCO_3$ /agua, B: acetonitrilo) para proporcionar 322 (50 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  638,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,94 (s, 1H), 8,77 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,59 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,95 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,23-3,99 (m, 5H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, solapado, 5H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,25 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

30

**Ejemplo 323a** 5-(3-Metoxiazetidín-1-il)-2-nitropiridina 323a



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con clorhidrato de 3-metoxiazetidina (1,0 g, 8,09 mmol), 5-bromo-2-nitropiridina (1,97 g, 9,71 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (370,1 mg, 0,404 mmol), Xantphos (467,6 mg, 0,809 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,9 g, 24,3 mmol), y dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 323a en forma de un sólido de color amarillo (1,63 g, 96 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 210,2.

10 Ejemplo 323b 5-(3-Metoxiazetidín-1-il)piridin-2-amina 323b

A una solución de 323a (1,5 g, 7,17 mmol) en metanol (150 ml) se añadió Pd al 10 %/C (150 mg). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con H<sub>2</sub>. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 323b en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 180,1.

15 Ejemplo 323c 5-Bromo-3-(5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 323c

20 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 323b (1,2 g, 6,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,14 g, 8,04 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (306,5 mg, 0,335 mmol), Xantphos (387,3 mg, 0,67 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,37 g, 13,4 mmol), y dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar 323c en forma de un sólido de color pardo (1,16 g, 47 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 364,8.

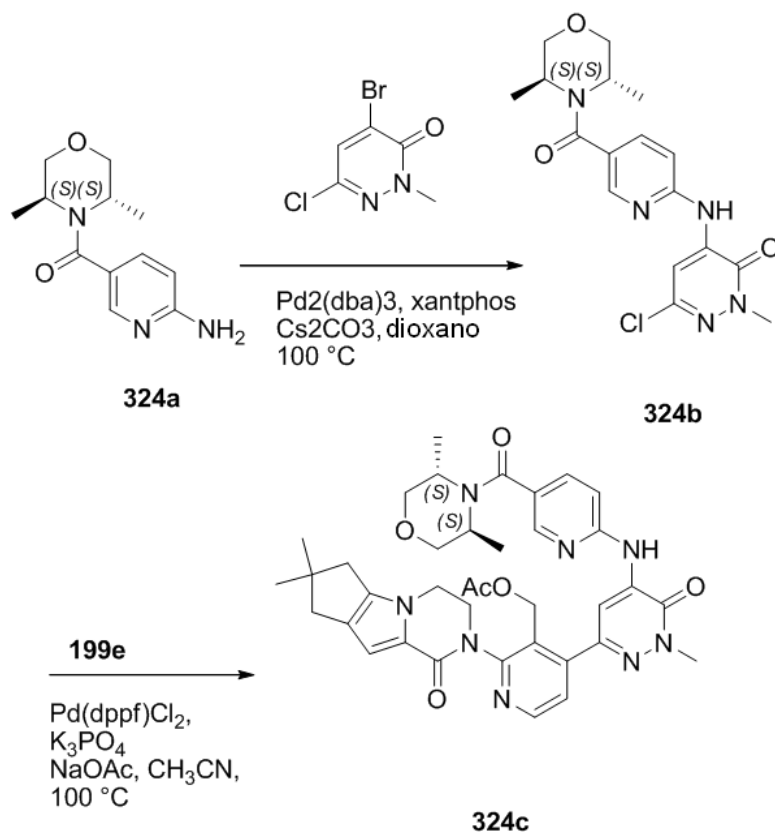
25 Ejemplo 323d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo 323d

30 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 323c (150 mg, 0,411 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico 199e (326,5 mg, 0,822 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16,8 mg, 0,0205 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (174,3 mg, 0,822 mmol), acetato sódico (67,5 mg, 0,822 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (5 gotas). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 323d en forma de un aceite de color amarillo (180 mg, 68,7 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637,8.

35 Ejemplo 323 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[5-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 323

40 A una solución de 323d (160 mg, 0,251 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (95 mg, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 323 (33,8 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 595,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,31-4,19 (m, 4H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

45 Ejemplo 324a (6-Aminopiridin-3-il)((3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona 324a



A una solución de (3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina (115 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (380 mg, 1,0 mmol), DIPEA (260 mg, 2,0 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (138 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se filtró y se purificó con Combiflash (A: 1% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ /agua, B: acetonitrilo) para proporcionar 324a (80 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): 236,1 (M+H).

**Ejemplo 324b** 6-Cloro-4-(5-((3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 324b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (8 ml), carbonato de cesio (221 mg, 0,68 mmol), 324a (80 mg, 0,34 mmol) y 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (80 mg, 0,36 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos, se añadieron Xantphos (40 mg, 0,068 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (24 mg, 0,034 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 a 100 % de acetato de etilo) para proporcionar 324b (40 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  378,3.

**Ejemplo 324c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[[[(3S,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo 324c

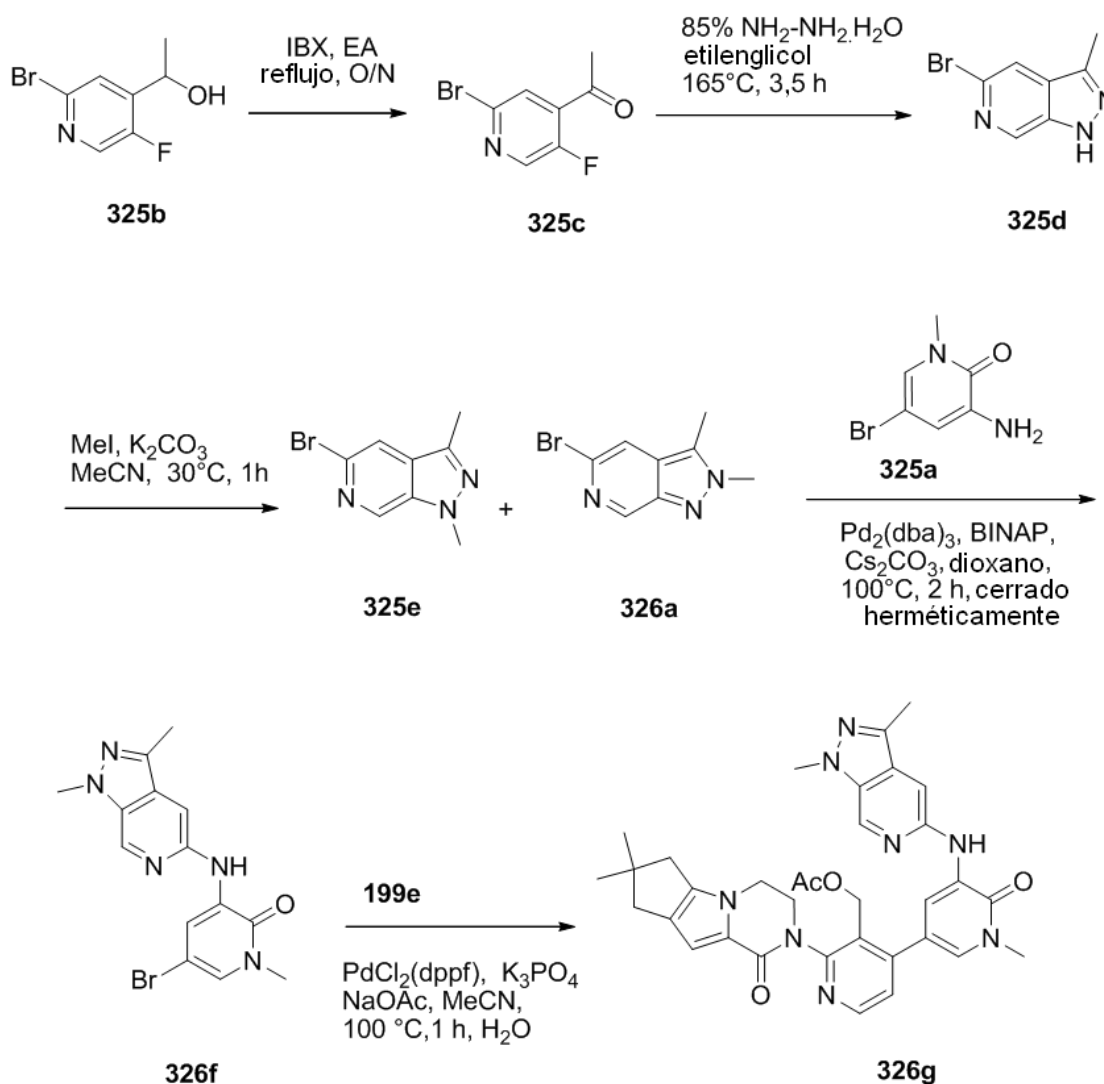
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 324b (40 mg, 0,11 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 199e (105 mg, 0,22 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (47 mg, 0,22 mmol), acetato sódico (18 mg, 0,22 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (20 mg, 0,022 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (6 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de  $\text{N}_2$  durante 1,5 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de

diclorometano/metanol para proporcionar 324c (40 mg, 52 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI:  $[M+H]^+$  695,3.

**Ejemplo 324** 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 324

A una solución de 324c (40 mg, 0,057 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(1/1/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (14 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1% de  $NH_4HCO_3$ /agua, B: acetonitrilo) para proporcionar 324 (10 mg, 27,7 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  653,3. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 8,31 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (d,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,57 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,25 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H), 1,21 (s, 6H).

**Ejemplo 325a** 3-Amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 325a



A una solución de 5-bromo-3-(difenilmetilenoamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,82 g, 10,4 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió HCl/dioxano 4 M (7,8 ml, 31,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con *tert*-butil metil éter y se filtró. El sólido se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). El pH de la mezcla resultante se ajustó a entre 7 y 8 por adición gradual de  $K_2CO_3$ . La fase de agua se separó y se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar 325a en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 52 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  202,9.

Ejemplo 325b 1-(2-Bromo-5-fluoropiridin-4-il)etanol 325b

A un matraz de tres bocas de 250 ml se añadió una solución en THF (20 ml) de 2-bromo-5-fluoropiridina (8,80 g, 50 mmol). A -78 °C, se añadió LDA (25,0 ml, 50 mmol, 2,5 M en THF) gota a gota a la solución. Después de agitar durante 5 min, se añadió gota a gota diisopropilamina (7,0 ml, 50 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se agitó a -78 °C durante 4 h. Se añadió gota a gota una solución en THF de acetaldehído (11 ml, 55 mmol, 5 M en THF) mediante una jeringa. Los contenidos se retiraron del baño de refrigeración y se agitaron con calentamiento a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se agitó vigorosamente durante 5 min. Los contenidos se concentraron a presión reducida y el residuo se extrajo con etil éter (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1 a 5:1) para proporcionar 325b (8,0 g, 72,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 220,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 325c 1-(2-Bromo-5-fluoropiridin-4-il)etanova 325c

Una mezcla de 325b (7,5 g, 34,2 mmol) y ácido 2-yodoxibenzoico (38,4 g, 137 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se agitó a 85 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1 a 10:1) para proporcionar 325c (6,8 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 217,9.

Ejemplo 325d 5-Bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 325d

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo se añadieron etilenglicol seco (30 ml) y 325c (4,3 g, 20 mmol). A continuación se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (5,0 ml, 4,8 g, 81,6 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se calentó a 165 °C durante 3,5 h. La mezcla de color naranja-canela resultante se enfrió a temperatura ambiente y los contenidos se vertieron en una mezcla en agitación de 100 ml de hielo/agua (1:1), después de lo cual se produjo precipitación. Después de agitar durante 10 min, se recogió el precipitado de color blanquecino, que se secó al vacío para proporcionar 325d en forma de un sólido de color blanquecino (3,1 g, 74 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 211,9.

Ejemplo 325e 5-Bromo-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 325e y 5-Bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina 326a

Una mezcla de 325d (3,0 g, 14,2 mmol), CH<sub>3</sub>I (2,40 g, 17,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,9 g, 21,3 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 325e (920 mg, 29,0 %) en forma de un sólido de color blanco, y eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar 326a (390 mg, 12,0 %) en forma de un sólido de color gris. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 226,1.

Ejemplo 325f 5-Bromo-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 325f

Un tubo de cierre hermético se cargó con 325e (202 mg, 1,0 mmol), 325a (337,5 mg, 1,5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91,7 mg, 0,10 mmol), BINAP (124,6 mg, 0,20 mmol), carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, el tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 2:1) para proporcionar 325f (140 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348,2.

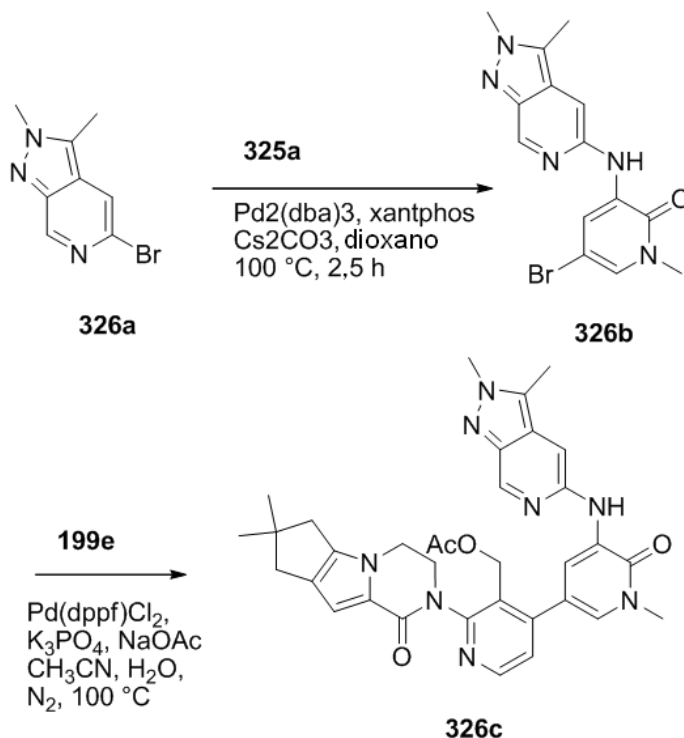
Ejemplo 325g Acetato de {4-[5-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo 325g

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 325f (120 mg, 0,35 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (417 mg, 1,05 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29 mg, 0,035 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (148,0 mg, 0,70 mmol), acetato sódico (57,4 mg, 0,70 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 325g en forma de un sólido de color amarillo (70 mg, 33 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 620,8.

Ejemplo 325 3-[4-[5-[(1,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 325

Una mezcla de 325g (60 mg, 0,10 mmol) e hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 325 en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 31 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 578,8. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, solapado, 5H), 1,22 (s, 6H).

10 **Ejemplo 326b** 5-Bromo-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 326b



15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina 326a del Ejemplo 325 (452 mg, 2,0 mmol), 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 325a (400 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos, se añadieron BINAP (124 mg, 0,2 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (140 mg, 0,2 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 a 100 % de acetato de etilo) para proporcionar 326b (160 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348,3.

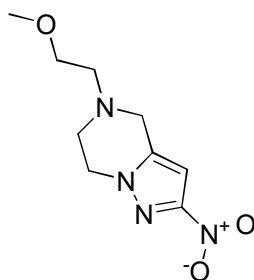
25 **Ejemplo 326c** Acetato de {4-[5-({2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-il]metilo 326c

30 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 326b (160 mg, 0,46 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico 199e (300 mg, 0,69 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (195 mg, 0,92 mmol), acetato sódico (75 mg, 0,92 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (42 mg, 0,046 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (6 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N<sub>2</sub> durante 1,5 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 326c (130 mg, 45 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 621,3.

**Ejemplo 326** 3-[4-[5-[(2,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 326

5 A una solución de 326c (130 mg, 0,21 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(4/2/1 ml) se añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/agua, B: acetonitrilo) para proporcionar 326 (60 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 579,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, solapado, 5H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

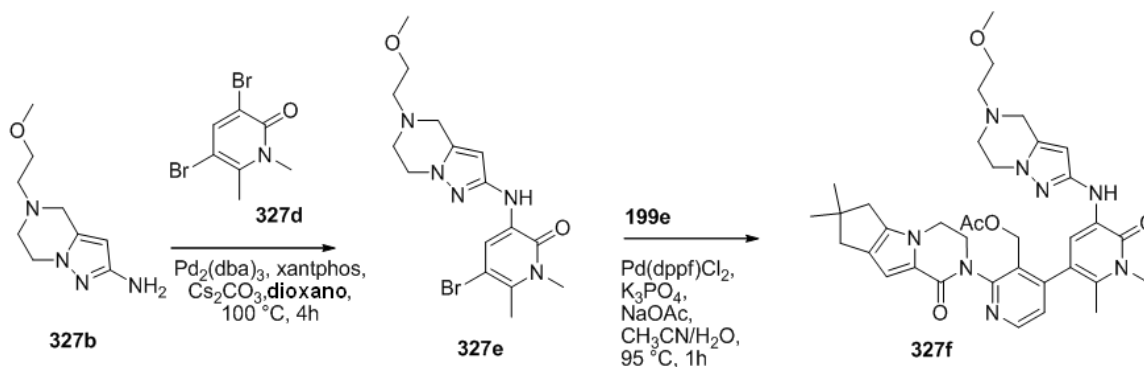
**Ejemplo 327a** 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina 327a



15 A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (190 mg, 1,13 mmol) 209a en acetonitrilo (10 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (311,9 mg, 2,26 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 h con irradiación de microondas. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 327a en forma de un sólido de color blanco (230 mg, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 227,0.

**Ejemplo 327b** 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-amina 327b

25



30 A una solución de 327a (286 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C (28,6 mg). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con H<sub>2</sub>. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 327b en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 197,0.

**Ejemplo 327c** 3,5-Dibromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona 327c

35 Se suspendió 6-metil-piridin-2-ol (10,9 g, 0,10 mol) en diclorometano anhidro (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de enfriar con un baño refrigerante de hielo/agua, se añadió lentamente N-bromosuccinimida (NBS) (11,4 g, 0,20 mol) en porciones durante un intervalo de tiempo de 5 minutos. La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de esto, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó a conciencia con metanol y se secó al vacío para proporcionar 327c en forma de un sólido de color blanco (22,7 g, 85 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 266.

**Ejemplo 327d** 3,5-Dibromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona 327d



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con DMF (50 ml), 327c (10,0 g, 37,5 mmol), CH<sub>3</sub>I (5,3 g, 37,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,8 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua (100 ml) y el sólido de color blanco resultante se recogió para proporcionar 327d (8,2 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 280.

5 Ejemplo 327e 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona 327e

10 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 327b (392 mg, 2,0 mmol), 327d (562 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (115 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar 327e (490 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 396,2.

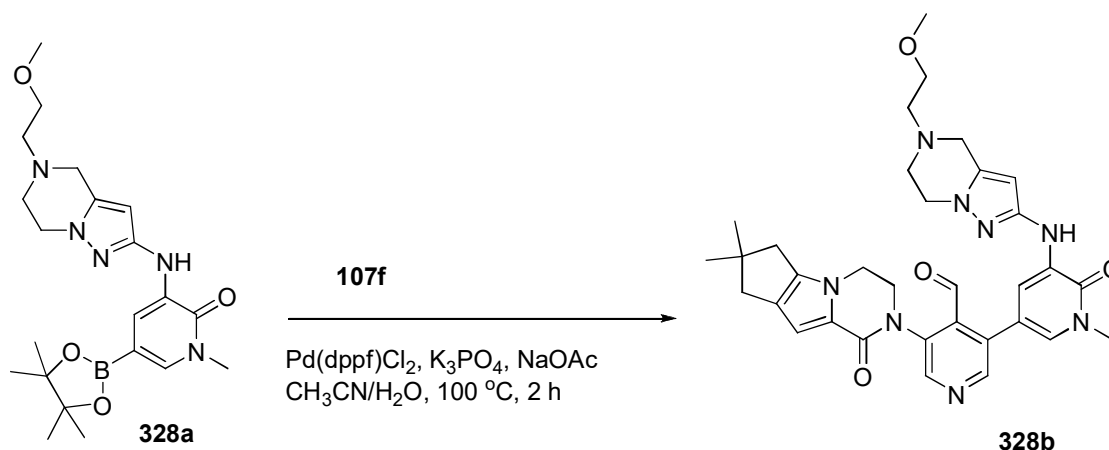
20 Ejemplo 327f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo 327f

25 Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 327e (158 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridin-4-il}borónico 199e (159 mg, 0,40 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,020 mmol) y acetonitrilo/agua (7/0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N<sub>2</sub>, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar 327f (120 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668,8.

35 Ejemplo 327 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 327

40 A una solución de 327f (120 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(6/4/3 ml) se añadió hidróxido de litio (22 mg, 0,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (15 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 327 en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 49 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 626,9. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,61 (s a, 1H), 4,53-4,45 (m, 3H), 4,26-4,16 (m, 3H), 4,03-3,97 (m, 3H), 3,71-3,69 (m, 5H, solapado), 3,58 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,98 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

45 Ejemplo 328a 3-(5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 328a



50

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 296f (330 mg, 0,86 mmol),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (329 mg, 1,30 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (40 mg, 0,043 mmol), X-phos (41 mg, 0,086 mmol), acetato potásico (169 mg, 1,726 mmol), y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con  $\text{N}_2$ , la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar 328a en forma de un aceite oscuro (240 mg, 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,3.

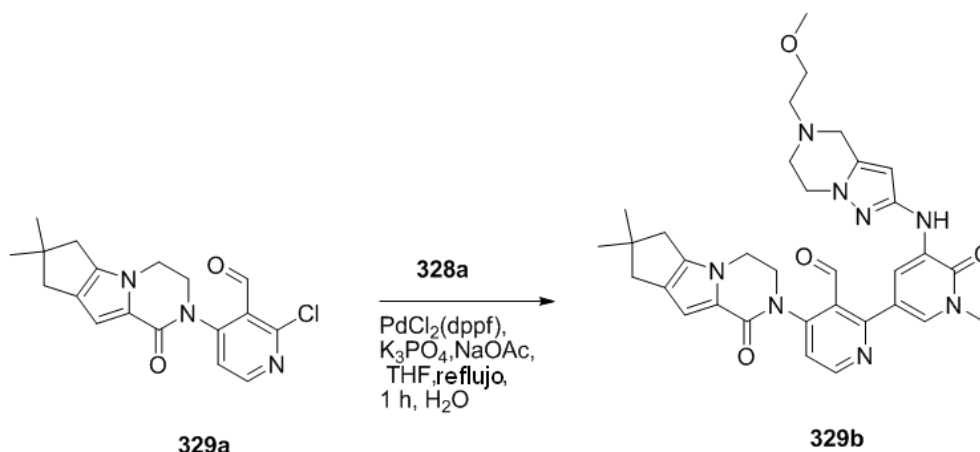
**Ejemplo 328b** 3-[4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-5-(5-[[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-4-carbaldehído 328b

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 3-bromo-5-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridina-4-carbaldehído 107f (100 mg, 0,26 mmol), 328a (110 mg, 0,26 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (10 mg, 0,026 mmol), acetato sódico (50 mg, 0,50 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (100 mg, 0,50 mmol) y acetonitrilo/agua (5 ml/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 328b (50 mg, 32 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  611,3.

**Ejemplo 328** 3-[4-(Hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 328

Una mezcla de 328b (50 mg, 0,08 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (8,0 mg, 0,20 mmol) en metanol (4 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 328 (13 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  613,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 3H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,71-3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,99 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,77 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

**Ejemplo 329a** 2-Cloro-4-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 329a



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 107e (612 mg, 3,0 mmol), 4-bromo-2-cloronicotinaldehído (2,0 g, 9,0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (275 mg, 0,30 mmol), Xantphos (347 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (1,95 g, 6,0 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 97 °C durante una noche. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:2 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 329a en forma de un sólido de color amarillo (660 mg, 65 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  344,1.

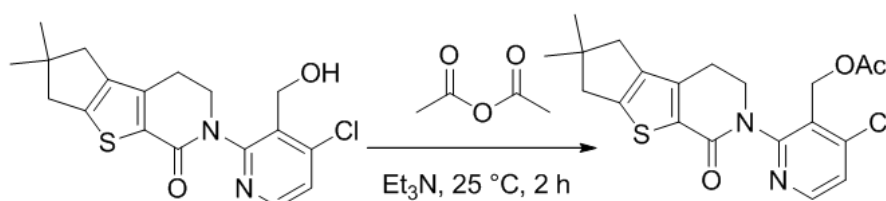
**Ejemplo 329b** 4-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-2-(5-[[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-3-carbaldehído 329b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 329a (100 mg, 0,30 mmol), 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 328a (257 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,030 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), agua (0,50 ml), y THF (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 329b en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 34 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611,3.

**Ejemplo 329** 3-[3-(Hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 329

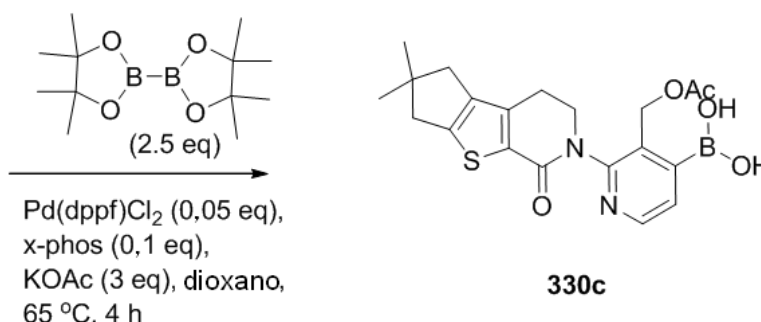
Una mezcla de 329b (50 mg, 0,080 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (9,1 mg, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 329 (15 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 613,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,24-4,23 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

**Ejemplo 330a** 10-[4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 330a



330a

330b



330c

Una mezcla de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído 109a (1,2 g, 3,3 mmol), NaBH<sub>4</sub> (228 mg, 6,0 mmol) y metanol (10 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida para proporcionar 330a en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,0 g, 84 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 362,9.

**Ejemplo 330b** Acetato de (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-il)metilo 330b

Una mezcla de 330a (1,0 g, 2,76 mmol), trietilamina (610 mg, 6,0 mmol) y anhídrido acético (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con NaHCO<sub>3</sub> (ac.). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar 330b en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,0 g, 90 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 405,2.

Ejemplo 330c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 330c

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 330b (1,0 g, 2,47 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,87 g, 7,40 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (100 mg, 0,13 mmol), X-phos (125 mg, 0,25 mmol), acetato potásico (500 mg, 5,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 330c (1,0 g, 98 %) en forma de un aceite de color pardo sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 415,2.

Ejemplo 330d (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 330d

Una mezcla de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (4,71 g, 30 mmol), y BH<sub>3</sub>/THF (75 ml, 1 mol/l, 75 mmol) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 4 M (19 ml, 75 mmol). Se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera (100:100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) para proporcionar 330d (3,5 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 144,2.

Ejemplo 330e 1-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 330e

Un tubo de cierre hermético se cargó con 330d (2,145 g, 15 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978 mg, 3,0 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (15 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) para proporcionar 330e (1,2 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 216,2.

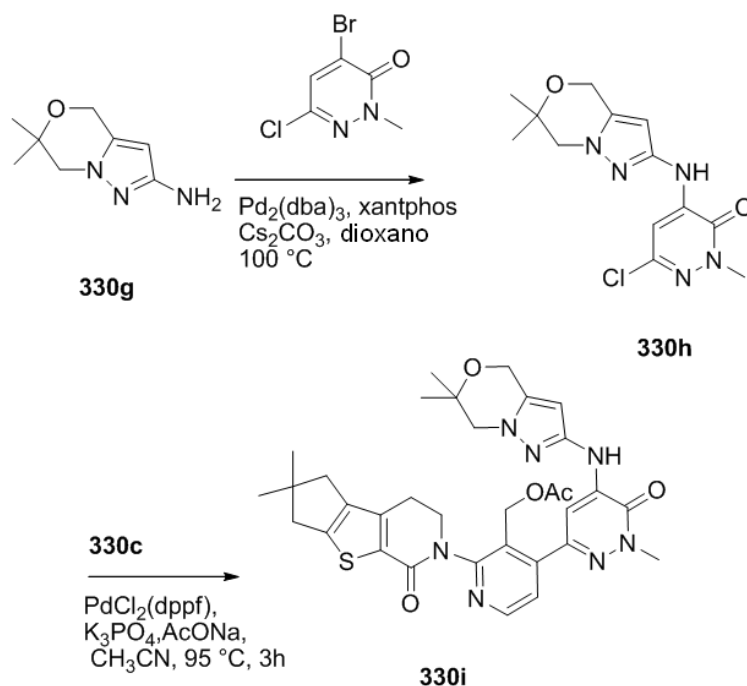
Ejemplo 330f 6,6-Dimetil-2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina 330f

A una solución de 330e (1,1 g, 5,1 mmol) en DMF (10 ml), se añadió NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 246 mg, 6,14 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó durante 30 min, seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1169 mg, 6,14 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1 a 2:1) para proporcionar 330f (228 mg, 22 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 198,3.

Ejemplo 330g 6,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina 330g

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 330f (0,21 g, 1,25 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 125 mg), y metanol (10 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 330g (167 mg, 93 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 168,1.

Ejemplo 330h 6-Cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 330h



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 330g (250 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (669 mg, 3,0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (137 mg, 0,15 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (978 mg, 3,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se lavó con acetato de etilo para proporcionar 330h en forma de un sólido de color amarillo (209 mg, 45 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  310,1.

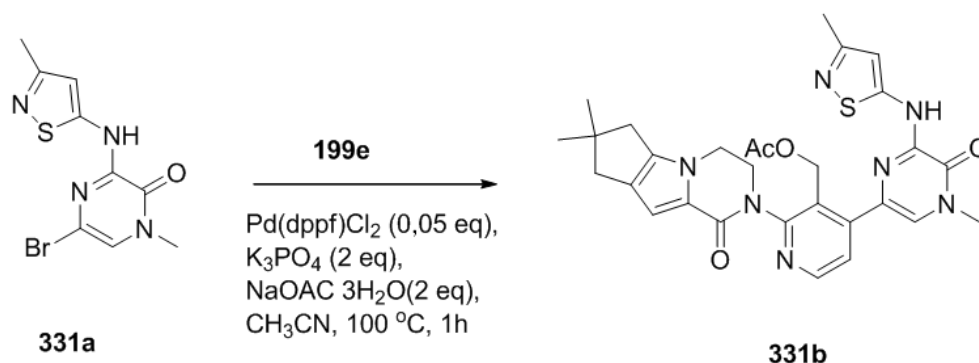
**Ejemplo 330i** Acetato de {4-[5-({6,6-dimetil-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-il}metilo 330i

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 330h (133 mg, 0,43 mmol), 330c (178 mg, 0,43 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (182 mg, 0,86 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (35 mg, 0,043 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a  $95^\circ\text{C}$  durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 330i en forma de un sólido de color amarillo (69 mg, 25 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  644,3.

**Ejemplo 330** 3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona 330

Una mezcla de 330i (69 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 3,5 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). Se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 330 (30 mg, 47 %). MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  602,5. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,60-4,58 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

**Ejemplo 331a** 5-Bromo-1-metil-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 331a



Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 3-metilisotiazol-5-amina (170 mg, 1,5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (400 mg, 1,5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (84 mg, 0,375 mmol), BINAP (116 mg, 0,188 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (450 mg, 4,5 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100:1 a 25:1) para proporcionar 331a (220 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 301,0.

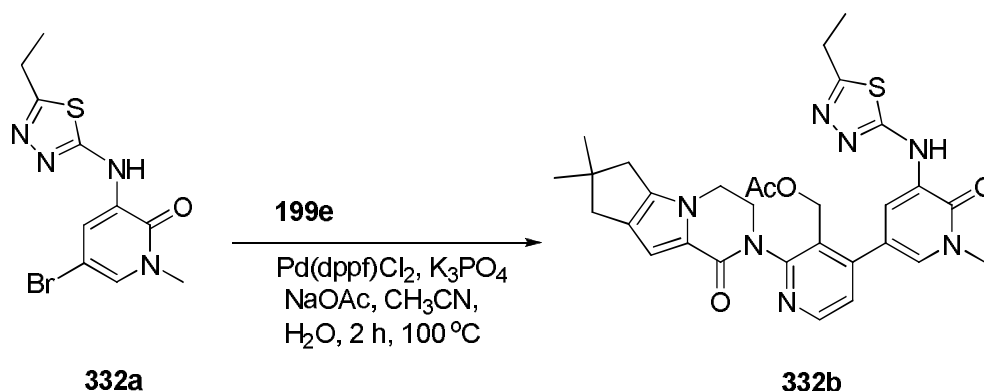
**Ejemplo 331b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{4-metil-6-[(3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}piridin-3-il)metilo 331b

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 331a (150 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico 199e (400 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,025 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (220 mg, 1,0 mmol), trihidrato de acetato sódico (136 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100/1 a 25/1) para proporcionar 331b (200 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 574,2.

**Ejemplo 331** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 331

Una mezcla de 331b (120 mg, 0,21 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (88 mg, 2,1 mmol) en THF/*i*-propanol (4:2, 6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 331 (50 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 532,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,32-5,39 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

**Ejemplo 332a** 5-Bromo-3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 332a



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (500 mg, 3,88 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,55 g,

5,81 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (357 mg, 0,39 mmol), Xantphos (451 mg, 0,78 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 g, 7,67 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 90 °C y se filtró. El filtrado se enfrió en un baño de hielo-agua y a continuación se filtró de nuevo para proporcionar 332a (574 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 315,1.

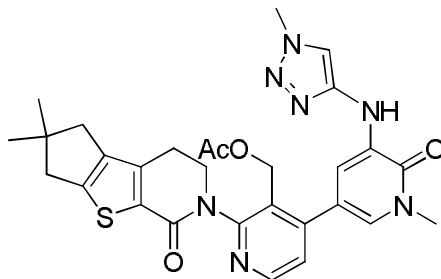
**Ejemplo 332b** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 332b

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 332a (200 mg, 0,63 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (754 mg, 1,89 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (51 mg, 0,063 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (267 mg, 1,26 mmol), CH<sub>3</sub>COONa (103 mg, 1,26 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 332b en forma de un sólido de color pardo (178 mg, 48 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 588,2.

**Ejemplo 332** 3-[4-[5-[(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 332

Una mezcla de 332b (158 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (19 mg, 0,81 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (9 ml/6 ml/6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 332 en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 54 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 546,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,27-1,22 (m, solapado, 9H).

**Ejemplo 333a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 333a



333a

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 330c (180 mg, 0,37 mmol), 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 292c (125 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,025 mmol), acetato potásico (80 mg, 0,80 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (165 mg, 0,80 mmol) y acetonitrilo/agua (10 ml/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 333a (150 mg, 71 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 574,1.

**Ejemplo 333** 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona 333

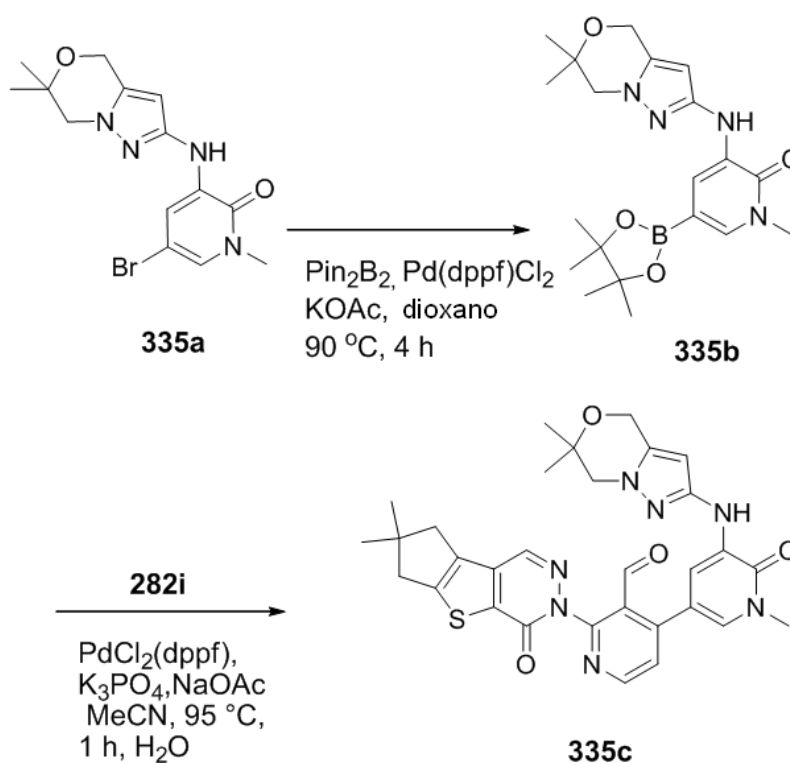
Una mezcla de 333a (150 mg, 0,26 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 333 (52 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 532,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48-8,47 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 4,97-4,95 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,43-4,41 (m,

2H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

**Ejemplo 334** 3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 334

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina por 2-amino piridina se obtuvo 334 (8,7 mg, 22 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,48 (dt, *J* = 12,3, 5,2 Hz, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 3H), 1,23 (s, 6H). ES-MS *m/z* 531,3 [M+1].

**Ejemplo 335a** 5-Bromo-3-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 335a



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), 6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina 330 g (167 mg, 1,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91 mg, 0,10 mmol), Xantphos (116 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 335a (210 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 352,9.

**Ejemplo 335b** 3-(6,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 335b

A una mezcla de 335a (160 mg, 0,45 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (572 g, 2,25 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36,8 mg, 0,045 mmol) y acetato potásico (88,2 mg, 0,90 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 335b, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 401,3.

**Ejemplo 335c** 4-[5-[(6,6-Dimetil-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il]piridina-3-carbaldehído 335c



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 335b (240 mg, 0,60 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído 282i (107,7 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24,5 mg, 0,030 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127,2 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49,2 mg, 0,60 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 335c en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 22 %, dos etapas). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598,2.

Ejemplo 335 3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona 335

Una mezcla de 335c (50 mg, 0,080 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (9,1 mg, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 335 (15 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 600,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,92-2,91 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

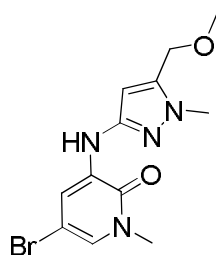
Ejemplo 336a 5-(Metoximetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol 336a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (8,8 g, 40 mmol), metóxido sódico (4,3 g, 80 mmol) y metanol (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 336a en forma de un aceite de color amarillo (6,1 g, 90 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 172.

Ejemplo 336b 5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina 336b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 336a (4,0 g, 23 mmol), Pd/C (1,0 g), y etanol (100 ml). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 336b en forma de un aceite de color amarillo (3,3 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 142.

Ejemplo 336c 5-Bromo-3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 336c

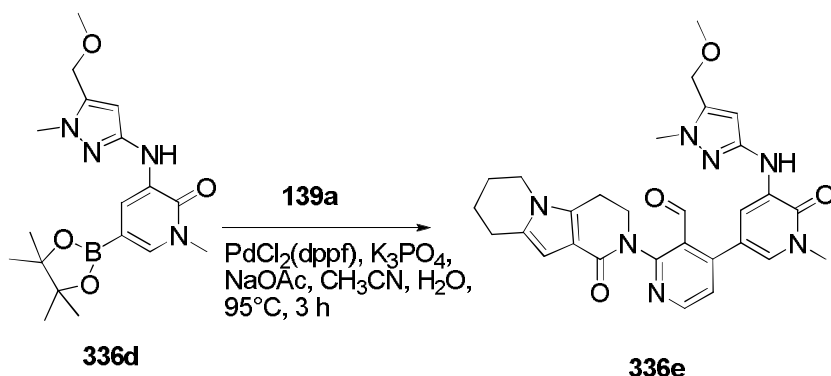


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 335a, y partiendo de 335b (1,7 g, 12 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,2 g, 12 mmol) se obtuvo 336c en forma de un sólido de color amarillo (2,8 g, 71 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 327. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Ejemplo 336d 3-(5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 336d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 336c (600 mg, 1,83 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'- octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,39 g, 5,49 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (183 mg, 0,20 mmol), X-phos (190 mg, 0,40 mmol), acetato potásico (392 mg, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 336d en bruto en forma de un aceite de color negro (400 mg, 75 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 293,1.

**Ejemplo 336e** 4-(5-(5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 336e

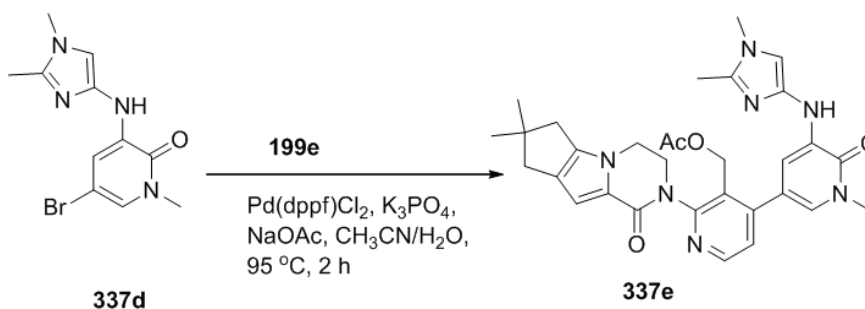
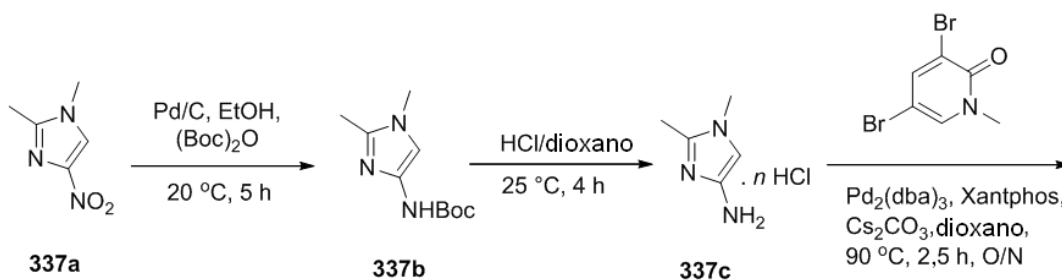


5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 336d (368 mg, 0,98 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído 139a (270 mg, 0,82 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (60 mg, 0,082 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (348 mg, 1,64 mmol), acetato sódico (135 mg, 1,65 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 95 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 336e (100 mg, 22 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,2.

15 **Ejemplo 336** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona 336

A una solución de 336e (100 mg, 0,18 mmol) en metanol (10 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (41 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La reacción se interrumpió con solución 1,0 M de HCl (10 ml) y se evaporó a presión reducida hasta que se destiló la mayoría del metanol. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 336 en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 41 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 544,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 3H), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H).

**Ejemplo 337a** 1,2-Dimetil-4-nitro-1H-imidazol 337a



30

A una mezcla de 2-metil-4-nitro-1H-imidazol (10,0 g, 78,7 mmol) y  $K_2CO_3$  (21,7 g, 160 mmol) en DMF (80 ml) se añadió  $CH_3I$  (13,4 g, 94 mmol) gota a gota mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. A continuación se añadió agua (200 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar 337a en forma de un sólido de color blanco (5,0 g, 45 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  142,1.

Ejemplo 337b 1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo 337b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 337a (2,0 g, 14,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 400 mg),  $(Boc)_2O$  (9,22 g, 43,3 mmol), trietilamina (2,85 g, 28,2 mmol) y etanol (20 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 337b (1,2 g, 40 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI:  $[M+H]^+$  212,1.

Ejemplo 337c Clorhidrato de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-amina 337c

A una solución de 337b (1,2 g, 5,68 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se añadió HCl 3 M en dioxano (5,0 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se lavó con acetato de etilo para proporcionar 337c (450 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  112,2.

Ejemplo 337d 5-Bromo-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 337d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 337c (400 mg, 3,60 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (960 mg, 3,60 mmol), Xantphos (240 mg, 0,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (360 mg, 0,40 mmol),  $Cs_2CO_3$  (4,69 g, 14,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1 a 20:1) para proporcionar 337d en forma de un sólido de color amarillo pálido (350 mg, 33 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  297,1.

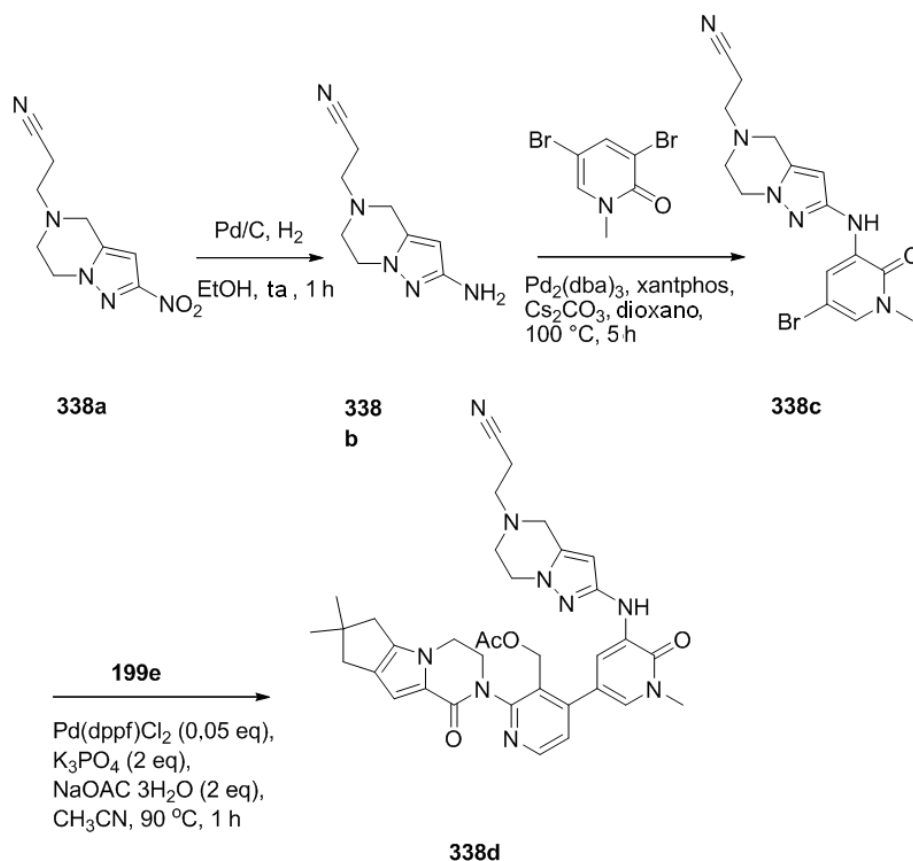
Ejemplo 337e Acetato de (4-[5-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-il]metilo 337e

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 337d (20 mg, 0,67 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico 199e (270 mg, 0,67 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (42 mg, 0,050 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), trihidrato de  $K_3PO_4$  (266 mg, 1,0 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (6 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 337e (200 mg, 50 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS-ESI:  $[M+H]^+$  570,3.

Ejemplo 337 3-[4-[5-[(1,2-Dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 337

Una mezcla de 337e (100 mg, 0,19 mmol) e hidróxido de litio (34 mg, 1,4 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 337 (35 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI:  $[M+H]^+$  528,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,45 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,62-4,40 (m, 3H), 4,15-4,14 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 338a 3-(2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo 338a



5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 296d, y partiendo de 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol 296d (268 mg, 1,00 mmol) y 3-aminopropanonitrilo (210 mg, 3,00 mmol) se obtuvo 338a en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 81 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 222,1.

Ejemplo 338b 3-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo 338b

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 296e, y partiendo de 338a (180 mg, 0,81 mmol) se obtuvo 338b en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 77 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 192,2.

Ejemplo 338c 3-(2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo 338c

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 309c, y partiendo de 338b (120 mg, 0,63 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (169 mg, 0,63 mmol) se obtuvo 338c en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 63 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 377,2.

20 Ejemplo 338d Acetato de [4-(5-{[5-(2-cianoetil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo 338d

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 309d, y partiendo de 338c (150 mg, 0,45 mmol) y ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]}dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (358 mg, 0,90 mmol) se obtuvo 338d en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 52 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 650,3.

Ejemplo 338 3-[2-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo 338

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 309, y partiendo de 338e (150 mg, 0,23 mmol) se obtuvo 338 en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 40 %). MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 608,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,05 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 4H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

35 Ejemplo 339a 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo 339a

A una solución de 5-bromo-2-nitropiridin (30,0 g, 148 mmol) en DMSO (1 l) se añadieron  $K_2CO_3$  (40,0 g, 296 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (28,0 g, 148 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante una noche. Después de enfriar, se vertió en agua (2 l). El sólido precipitado se recogió y se secó al vacío. A continuación se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de éter de petróleo/acetato de etilo y a continuación con diclorometano para proporcionar 339a en forma de un sólido de color amarillo (17,0 g, 37 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  309.

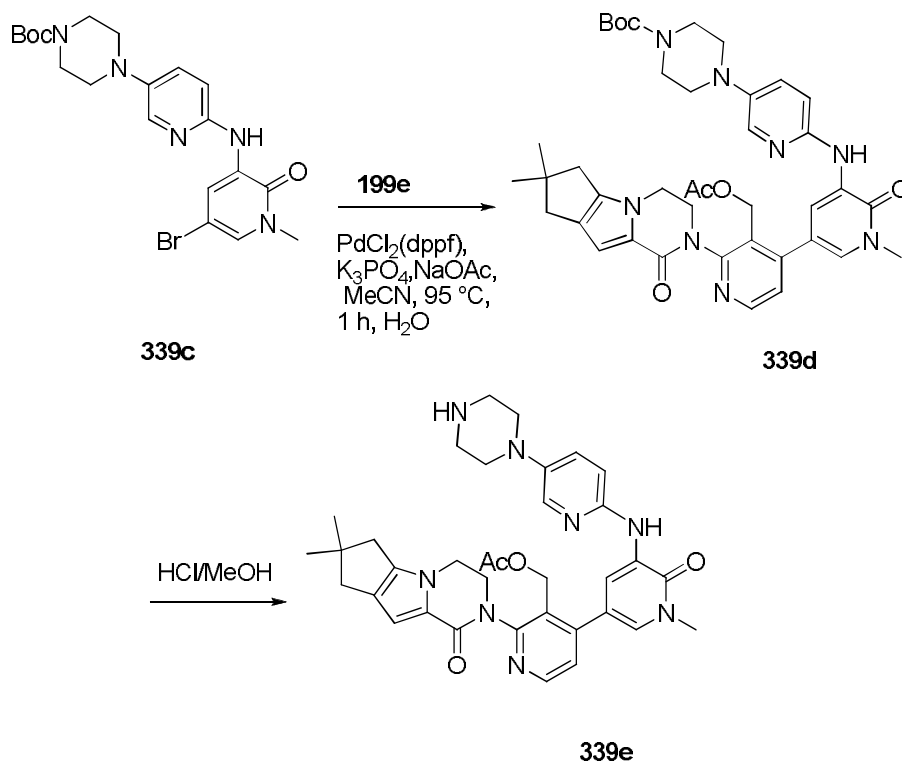
**Ejemplo 339b** 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 339b

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 339a (3,1 g, 10 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 1,0 g), y etanol (100 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a través de un globo, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 339b (2,7 g, 97 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  279.

**Ejemplo 339c** 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 339c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 339b (1,3 g, 4,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmol), carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (272 mg, 0,47 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (430 mg, 0,47 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 339c (1,3 g, 59 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  464.

**Ejemplo 339d** 4-{6-[(5-{3-[(Acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]piridin-3-il}piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 339d



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo 199e (287,4 mg, 0,60 mmol), 339c (145 mg, 0,30 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (24,5 mg, 0,030 mmol),  $K_3PO_4$  (127,2 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49,2 mg, 0,60 mmol), agua (0,50 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se

calentó a 95 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 339d en forma de un sólido de color amarillo (140 mg, 61 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  737,3.

5 Ejemplo 339e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-6-oxo-5-{5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo 339e

10 Una mezcla de 339d (130 mg, 0,18 mmol) y HCl/metanol (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 339e en bruto (100 mg, 87 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  637,3.

15 Ejemplo 339 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 339

20 Una mezcla de 339e (100 mg, 0,18 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (24,8 mg, 0,18 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49,7 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 339 en forma de un sólido de color amarillo (31,1 mg, 30 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  653,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, solapado, 8H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 340a (3S)-3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 340a

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 323a, y partiendo de (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 50 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) se obtuvo 340a en forma de un sólido de color amarillo (8,05 g, 50 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  323.

Ejemplo 340b (3S)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 340b

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 323b, y partiendo de 340a (5,8 g, 18 mmol) se obtuvo 340b en forma de un sólido de color pardo (4,9 g, 93 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  293.

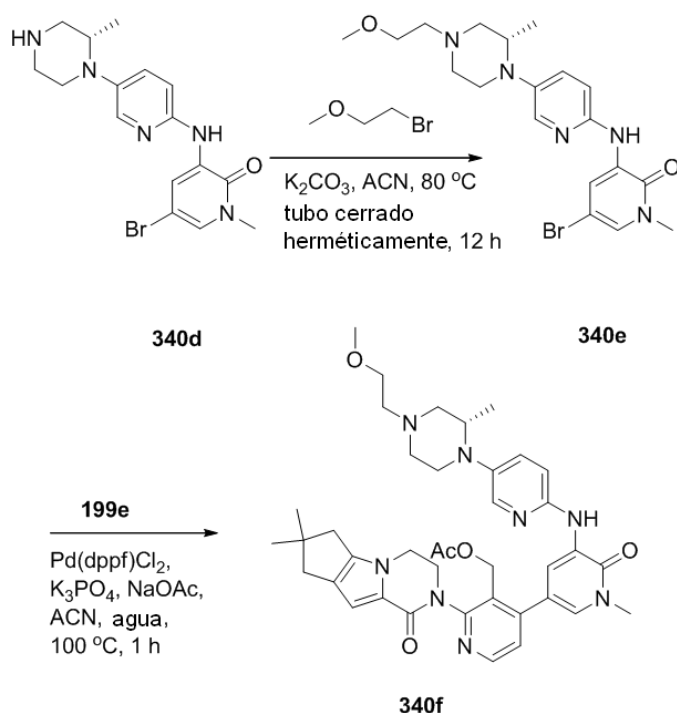
Ejemplo 340c (3S)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo 340c

40 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 323c, y partiendo de 340b (4,0 g, 13,7 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g, 20,6 mmol) se obtuvo 340c en forma de un sólido de color amarillo (5,4 g, 83 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  478.

45 Ejemplo 340d (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona 340d

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 271c, y partiendo de 340c (3,1 g, 6,5 mmol) se obtuvo 340d en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 94 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  378.

50 Ejemplo 340e (S)-5-Bromo-3-(5-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 340e



Una mezcla de 340d (500 mg, 1,32 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (239,1 mg, 1,72 mmol),  $K_2CO_3$  (364 mg, 2,64 mmol) y acetonitrilo (6 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 80 °C durante 12 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró a presión reducida para proporcionar 340e en bruto en forma de un aceite oscuro (600 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI:  $[M+H]^+$  436,1.

**Ejemplo 340f** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il]metilo 340f

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 340e (180 mg, 0,412 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico 199e (327,3 mg, 0,824 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (16,8 mg, 0,0206 mmol),  $K_3PO_4$  (174,7 mg, 0,824 mmol), acetato sódico (67,6 mg, 0,824 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (3 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de  $N_2$  durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 340f en forma de un aceite de color amarillo (190 mg, 65 %). MS-ESI:  $[M+H]^+$  709,4.

**Ejemplo 340** 3-[3-(Hidroxi)metil]-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona 340

A una solución de 340f (170 mg, 0,24 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (6 ml), y agua (6 ml) se añadió hidróxido de litio (57,6 mg, 2,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró a presión reducida, y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 340 (48,5 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI:  $[M+H]^+$  667,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,62 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,24 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,62-2,32 (m, solapado, 9H), 1,22 (s, 6H), 0,91 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

**Ejemplo 901** Ensayo Bioquímico de Btk

Un procedimiento generalizado para un Ensayo bioquímico convencional de Quinasa Btk que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Se prepara una mezcla madre sin

enzima Btk que contiene tampón de quinasa de Señalización Celular 1X (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditioneitol 2 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM), sustrato peptídico 2 Biotinilado PTK de Promega 0,5 μM, y BSA al 0,01 %. Se prepara una mezcla madre con enzima Btk que contiene tampón de quinasa de Señalización Celular 1X, sustrato peptídico 2 Biotinilado PTK 0,5 μM, BSA al 0,01 %, y 100 ng/pocillo de enzima Btk (0,06 mU/pocillo). La enzima Btk se prepara como sigue a continuación: se subclonó la Btk de tipo silvestre humano de longitud total (número de acceso NM-000061) con un V5 C-terminal y marca de His 6x en un vector pFastBac para preparar baculovirus portadores de esta Btk marcada con epitopo. La generación de baculovirus se realiza basándose en las instrucciones de Invitrogen que se detallan en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (Nº de Cat. 10359-016 y Nº de Cat. 10608-016). Se usan 3 pasajes de virus para infectar células Sf9 para sobreexpresar la proteína Btk recombinante. La proteína Btk se purifica a continuación hasta homogeneidad usando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación final de proteínas es superior a un 95 % basándose en la tinción Sypro-Ruby sensible. Se prepara una solución de ATP 200 μM en agua y se ajusta a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfiere una cantidad de 1,25 μl de los compuestos en DMSO al 5 % a una placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos. Los compuestos se someten a ensayo individualmente y con una curva de dosis-respuesta de 11 puntos (la concentración de partida es 10 μM; dilución a 1:2). Se transfiere una cantidad de 18,75 μl de mezcla madre sin enzima (como control negativo) y de mezcla madre con enzima a los pocillos apropiados en placas de poliestireno costar de ½ área de 96 pocillos. Se añaden 5 μl de ATP 200 μM a esa mezcla en la placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos para una concentración final de ATP de 40 μM. Se permite la incubación de la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene con tampón de detección 1X de Perkin Elmer que contiene EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM, y Ab PT66 1 nM. La placa se lee usando fluorescencia resuelta en el tiempo con un instrumento Envision de Perkin Elmer usando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm, y un 2º filtro de emisión de 615 nm. Posteriormente, se calculan los valores de CI<sub>50</sub>. Como alternativa, se puede usar el ensayo de Lanthascreen para evaluar la actividad de Btk a través de la cuantificación de su producto peptídico fosforilado. La FRET (Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia) que se produce entre la fluoresceína del producto peptídico y el terbio en el anticuerpo de detección disminuye con la adición de inhibidores de Btk que reducen la fosforilación del péptido. En un volumen de reacción final de 25 ul, se incuban Btk (h) (0,1 ng/25 ul de reacción) con Hepes 50 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 2 mM, NaVO<sub>4</sub> 0,2 mM, BSA al 0,01 %, y poli-GAT con fluoresceína 0,4 uM. La reacción comienza mediante la adición de ATP a 25 uM (Km del ATP). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una concentración final de anticuerpo de detección Tb-PY20 2 nM en EDTA 60 mM durante 30 minutos a temperatura ambiente. La detección se determina en un instrumento Envision de Perkin Elmer con excitación a 340 nm y emisión a 495 nm y 520 nm. Los valores ejemplares de CI<sub>50</sub> de Btk están en las Tablas 1, 2, y 3.

#### 35 Ejemplo 902 Ensayo de Btk de Células Ramos

Otro procedimiento generalizado para un Ensayo celular convencional de Quinasa Btk que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Se incuban células Ramos a una densidad de  $0,5 \times 10^7$  células/ml en presencia de compuesto de ensayo durante 1 h a 37 °C. Las células se estimulan a continuación por incubación con 10 μg/ml de F(ab)<sub>2</sub> de IgM de anti-humana durante 5 minutos a 37 °C. Las células se sedimentan, se lisan, y se lleva a cabo un ensayo de proteínas en el lisado aclarado. Se someten cantidades iguales de proteína de cada muestra a SDS-PAGE y transferencia de western con anticuerpo anti-fosfoBtk (Tyr223) (Cell Signaling Technology Nº 3531; Epitomics, Nº de cat. 2207-1) o anticuerpo fosfoBtk (Tyr551) (BD Transduction Labs Nº 558034) para evaluar la autofosforilación de Btk o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs Nº 611116) para controlar las cantidades totales de Btk en cada lisado.

#### 50 Ejemplo 903 Ensayo de Proliferación de Linfocitos B

Un procedimiento generalizado para un ensayo celular convencional de proliferación de linfocitos B que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Los linfocitos B se purifican a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de linfocitos B (Miltenyi Biotech, Nº de Cat 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25 % y se incuban con  $2,5 \times 10^5$  linfocitos B de bazo de ratón purificados durante 30 min antes de la adición de de 10 μg/ml de un anticuerpo IgM anti-ratón (Southern Biotechnology Associates Nº de Cat 1022-01) en un volumen final de 100 μl. Después de incubación de 24 h, se añade <sup>3</sup>H-timidina 1 μCi y las placas se incuban durante un periodo adicional de 36 h antes de cosechar usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de absorción de [<sup>3</sup>H] timidina en SPA (Amersham Biosciences Nº RPNQ 0130). El recuento de la fluorescencia basada en perlas de SPA se hace en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

#### 60 Ejemplo 904 Ensayo de Proliferación de Linfocitos T

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional de proliferación de linfocitos T que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Los linfocitos T se purifican a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de linfocitos Pan T (Miltenyi Biotech, Nº de Cat 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25 % y se incuban con  $2,5 \times 10^5$  linfocitos T de bazo de ratón purificados en un volumen final de 100 μl en placas de fondo plano transparente



revestidas previamente durante 90 min a 37 °C cada una con 10 µg/ml de anticuerpos anti-CD3 (BD N° 553057) y anti-CD28 (BD N° 553294). Después de una incubación de 24 h, se añade <sup>3</sup>H-timidina 1 µCi y las placas se incuban durante un periodo adicional de 36 h antes de cosechar usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de absorción de [<sup>3</sup>H] timidina en SPA (Amersham Biosciences N° RPNQ 0130). El recuento de la fluorescencia basada en perlas de SPA se hizo en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

#### Ejemplo 905 Ensayo de Inhibición de CD86

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional para la inhibición de la actividad de linfocitos B que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Se purifican esplenocitos totales de ratón a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad mediante lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen N° 555899). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,5 % y se incuban con  $1,25 \times 10^6$  esplenocitos en un volumen final de 200 µl en placas de fondo plano transparente (Falcon 353072) durante 60 min a 37 °C. Las células se estimulan a continuación con la adición de 15 µg/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020), y se incuban durante 24 h a 37 °C, y CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de una incubación de 24 h, las células se transfieren a placas de 96 pocillos de fondo cónico transparente y se sedimentan por centrifugación a 1200 x g x 5 min. Las células se bloquean previamente con CD16/CD32 (BD Pharmingen N° 553142), seguido de triple tinción con CD19-FITC (BD Pharmingen N° 553785), CD86-PE (BD Pharmingen N° 553692), y 7AAD (BD Pharmingen N° 51-68981E). Las células se clasifican en un BD FACSCalibur y se seleccionan en la población de CD19<sup>+</sup>/7AAD<sup>-</sup>. Los niveles de expresión superficial de CD86 en la población clasificada se miden frente a la concentración de compuesto de ensayo.

#### Ejemplo 906 Ensayo de Supervivencia de Linfocitos B de LLA

El siguiente es un procedimiento para un estudio convencional de supervivencia de Linfocitos B de LLA (leucemia linfoblástica aguda) usando una lectura XTT para medir el número de células viables. Este ensayo se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I para su capacidad para inhibir la supervivencia de linfocitos B de LLA en cultivo. Una línea de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B humanos que se puede usar es SUP-B15, una línea de Pre-linfocitos B de LLA que está disponible en la ATCC.

Se siembran pre-linfocitos B de SUP-B15 de LLA en placas múltiples de microtitulación de 96 pocillos en 100 µl de medio de Iscove + FBS al 20 % a una concentración de  $5 \times 10^5$  células/ml. A continuación se añaden los compuestos de ensayo con una conc. final de un 0,4 % en DMSO. Las células se incuban a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 % hasta 3 días. Después de 3 días, las células se dividen 1:3 en placas de 96 pocillos recién preparadas que contienen el compuesto de ensayo y se permite que crezcan hasta un periodo adicional de 3 días. Después de cada periodo de 24 h, se añaden 50 µl de una solución de XTT a una de las placas replicadas de 96 pocillos y se toman lecturas de absorbancia a las 2, 4 y 20 horas siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación se toma la lectura tomada con la DO para células tratadas solo con DMSO dentro del intervalo lineal del ensayo (0,5 - 1,5) y se mide el porcentaje de células viables en los pocillos tratados con compuestos frente a las células tratadas solo con DMSO.

#### Ejemplo 907 Ensayo de CD69 de Sangre Entera

Se obtiene sangre humana de voluntarios sanos, con las siguientes restricciones: 1 semana sin fármacos, no fumadores. La sangre (aproximadamente 20 ml para someter a ensayo 8 compuestos) se extrae mediante punción venosa en tubos Vacutainer® (Becton, Dickinson y Co.) con heparina sódica.

Las soluciones de los compuestos de Fórmula I a 10 mM en DMSO se diluyen a 1:10 en DMSO al 100 %, a continuación se diluyen mediante diluciones en serie tres veces en DMSO al 100 % para una curva de dosis-respuesta de diez puntos. Los compuestos se diluyen adicionalmente a 1:10 en PBS y a continuación se añade una alícuota de 5,5 µl de cada compuesto por duplicado a una placa de 96 pocillos de 2 ml; se añaden 5,5 µl de DMSO al 10 % en PBS como pocillos de control y de no estímulo. Se añade sangre entera humana - HWB (100 µl) a cada pocillo. Después mezclar las placas, se incuban a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %, y humedad de un 100 % durante 30 minutos. Se añade IgM anti-humana de F(ab')<sub>2</sub> de cabra (10 µl de una solución de 500 µg/ml, 50 µg/ml final) a cada pocillo (excepto a los pocillos de no estímulo) con mezcla y las placas se incuban durante un periodo adicional de 20 horas. Al final de la incubación de 20 horas, las muestras se incuban con anticuerpos marcados con fluorescencia durante 30 minutos, a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %, y humedad de un 100 %. Se incluyen el control inducido, y las tinciones sin teñir e individuales para los ajustes de compensación y tensión inicial. Las muestras se lisan a continuación con PharM Lyse™ (BD Biosciences Pharmingen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se transfieren a continuación una placa de 96 pocillos adecuada para procesarse en el sistema HTS de 96 pocillos de BD Biosciences en la máquina LSR II. Los datos adquiridos y la Intensidad de Fluorescencia Media se obtuvieron usando el Software DIVA de BD Biosciences. Los resultados se analizan inicialmente con el software de análisis de FACS (Flow Jo). La concentración inhibitoria (CI<sub>50</sub>, CI<sub>70</sub>, CI<sub>90</sub>, etc.) para los compuestos de ensayo se define como la concentración que disminuye, por ejemplo en un 50 %, el porcentaje de positivos de células CD69 que también son positivas para CD20 estimuladas con anti-IgM (promedio de 8 pocillos de control, después de restar el promedio de 8 pocillos para el fondo de no estímulo). Los valores de CI<sub>70</sub> se calculan con la versión 5 de Prism, usando un ajuste de curva de regresión no lineal, y se muestran en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 908 Ensayo de Proliferación Celular *in vitro*

La eficacia de los compuestos de Fórmula I se mide con un ensayo de proliferación celular usando el siguiente protocolo (Mendoza *et al.* (2002) Cancer Res. 62: 5485-5488). El Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo<sup>®</sup>, incluyendo reactivos y protocolo están disponibles en el mercado (Promega Corp., Madison, WI, Boletín Técnico TB288). El ensayo evalúa la capacidad de los compuestos para entrar en las células e inhibir la proliferación celular. El principio del ensayo se basa en la determinación del número de células viables presentes mediante la cuantificación del ATP presente en un ensayo homogéneo en el que la adición del reactivo Cell-Titer Glo da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminescente a través de la reacción de la luciferasa. La señal luminescente es proporcional a la cantidad de ATP presente.

Se siembra un panel de líneas celulares de linfoma de linfocitos B (BJAB, SUDHL-4, TMD8, OCI-Ly10, OCI-Ly3, WSU-DLCL2) en placas de 384 pocillos en medio de crecimiento normal, y se añadieron a cada pocillo inhibidores de BTK diluidos en serie o DMSO solo. La viabilidad celular se evalúa después de incubación de 96 horas con CellTiter-Glo<sup>®</sup> (Promega). Los datos se pueden presentar como viabilidad celular relativa en células tratadas con inhibidor de BTK con respecto a células de control tratadas con DMSO. Los puntos de datos son la media de 4 replicados a cada nivel de dosis. Las barras de error representan la DT a partir de la media.

Procedimiento: Día 1 - Sembrar Placas de Células (placas TC, microtransparentes, de fondo transparente, negras de 384 pocillos con tapa de Falcon N° 353962), cosechar células, sembrar células a 1000 células por 54 µl por pocillo en las Placas de Células de 384 pocillos para un ensayo de 3 días. Medio de Cultivo Celular: RPMI o DMEM alto en glucosa, Suero Bovino Fetal al 10 %, L-Glutamina 2 mM, P/S. Incubar O/N a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %.

Día 2 - Añadir fármaco a las células, dilución del compuesto, Placas de DMSO (en serie a 1:2 para 9 puntos), añadir 20 µl de compuestos a 10 mM en la 2ª columna de la placa de 96 pocillos. Realizar 1:2 en serie a través de la placa (10 µl + 20 µl de DMSO al 100 %) para un total de 9 puntos usando Precision. Las Placas de Medios son placas de polipropileno de fondo cónico de 96 pocillos de Nunc (N° de cat. 249946) (dilución a 1:50). Añadir 147 µl de Medios en todos los pocillos. Transferir 3 µl de DMSO + compuesto de cada pocillo de la Placa de DMSO a cada pocillo correspondiente de la Placa de Medios usando Rapidplate.

Adición de fármaco a las células, Placa de Células (dilución a 1:10), añadir 6 µl de medios + compuesto directamente a las células (54 µl de medios en las células ya listas). Incubar 3 días a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % en un incubador que no se debe abrir a menudo.

Día 5 - Revelar las Placas, descongelar el tampón Cell Titer Glo a temperatura ambiente. Retirar las Placas de Células de 37 °C y equilibrar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Añadir Tampón Cell Titer Glo al Sustrato Cell Titer Glo (de botella a botella). Añadir 30 µl de Reactivo Cell Titer Glo (Promega N° de cat. G7572) a cada pocillo de las células. Colocar en el agitador de placas durante aproximadamente 30 minutos. Leer la luminiscencia en un Lector de Placas Analyst HT (medio segundo por pocillo).

Ensayos de viabilidad celular y ensayos de combinación: las células se sembraron a 1000-2000 células/pocillo en placas de 384 pocillos durante 16 h. En el día dos, se preparan nueve diluciones de compuesto a 1:2 en serie en DMSO en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se diluyen adicionalmente en medios de crecimiento usando un robot Rapidplate (Zymer Corp., Hopkinton, MA). Los compuestos diluidos se añaden a continuación a pocillos cuadruplicados en placas de células de 384 pocillos y se incuban a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de 4 días, se miden los números relativos de células viables por luminiscencia usando Cell-Titer Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se leen en un Lector Multietiqueta Wallac (PerkinElmer, Foster City). Los valores de CE<sub>50</sub> se calculan usando el software Prism® 4.0 (GraphPad, San Diego). Los compuestos de Fórmula I y los agentes quimioterapéuticos se añaden simultáneamente o se separan en 4 horas (uno antes que el otro) en todos los ensayos.

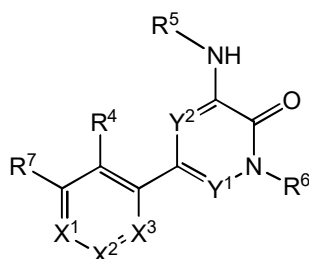
Un ensayo de proliferación celular *in vitro* a modo de ejemplo adicional incluye las siguientes etapas:

1. Se deposita una alícuota de 100 µl de cultivo celular que contiene aproximadamente 104 células en el medio en cada pocillo de una placa de paredes opacas, de 384 pocillos.
2. Se preparan los pocillos de control conteniendo medio y sin células.
3. Se añade el compuesto a los pocillos experimentales y se incuba durante 3-5 días.
4. Se equilibran las placas a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añade un volumen de Reactivo CellTiter-Glo igual al volumen de medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
6. Se mezclan los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
7. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
8. Se registra la luminiscencia y se indica en gráficos como URL = unidades relativas de luminiscencia.

Aunque la invención precedente se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, las descripciones y los ejemplos no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre la Fórmula I:



5

o estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

$X^1$  es  $CR^1$  o N;

10  $X^2$  es  $CR^2$  o N;

$X^3$  es  $CR^3$  o N;

donde uno o dos de  $X^1$ ,  $X^2$ , y  $X^3$  son N;

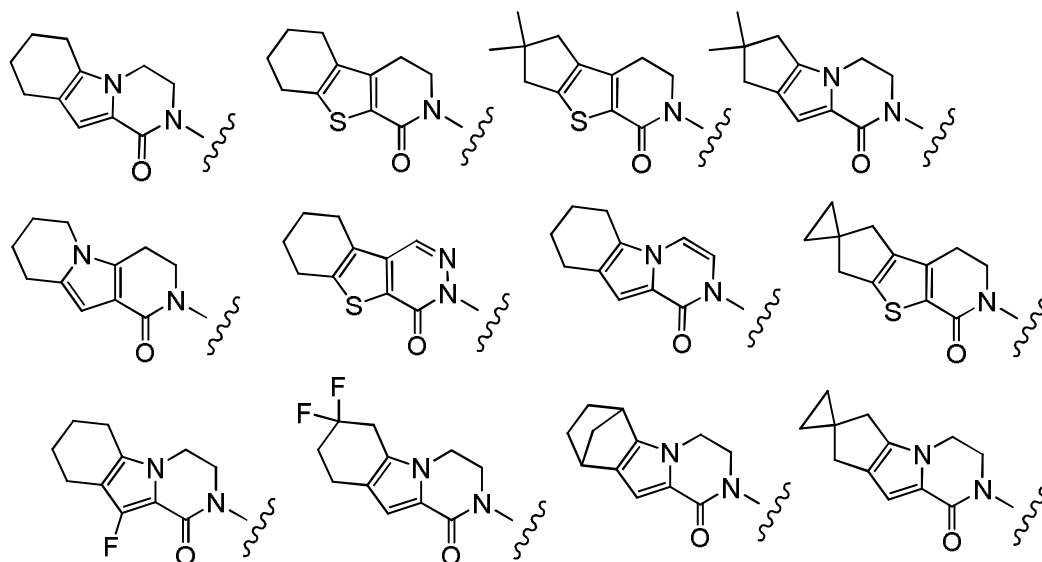
$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre H, F, Cl,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , y alquilo  $C_1-C_3$ ;

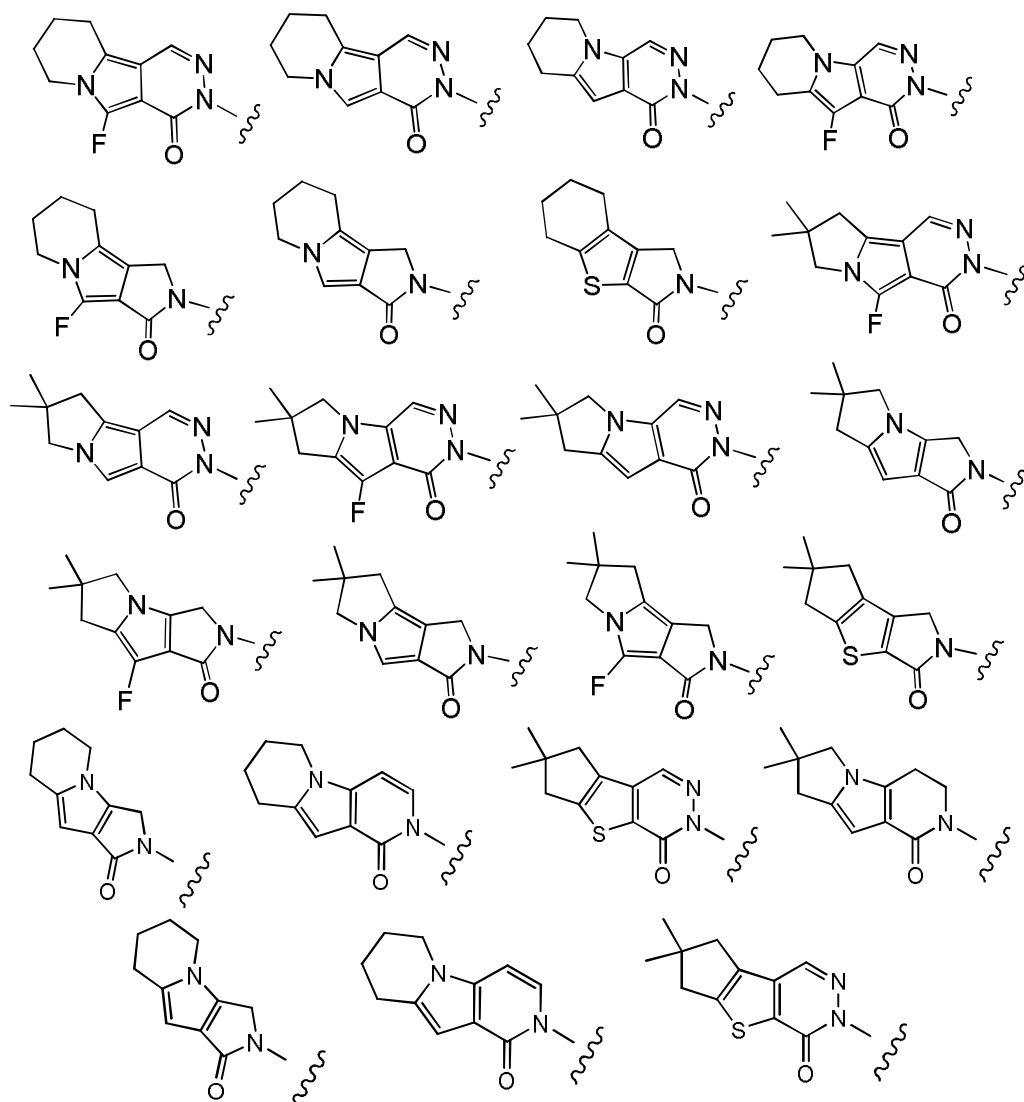
15  $R^4$  se selecciona entre H, F, Cl, CN,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(CF_3)OH$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo, y azetidín-1-ilo;

20  $R^5$  es arilo  $C_6-C_{20}$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ,  $-(aril\ C_6-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(heterociclilo\ C_2-C_{20})-(carbociclilo\ C_3-C_{12})$ ,  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-(carbociclilo\ C_3-C_{12})$ , o  $-(heteroaril\ C_1-C_{20})-C(=O)-(heterociclilo\ C_2-C_{20})$ , opcionalmente sustituido;

25  $R^6$  es H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CHF_2$ ,  $-NH_2$ , u  $-OH$ ;

$R^7$  se selecciona entre las estructuras:





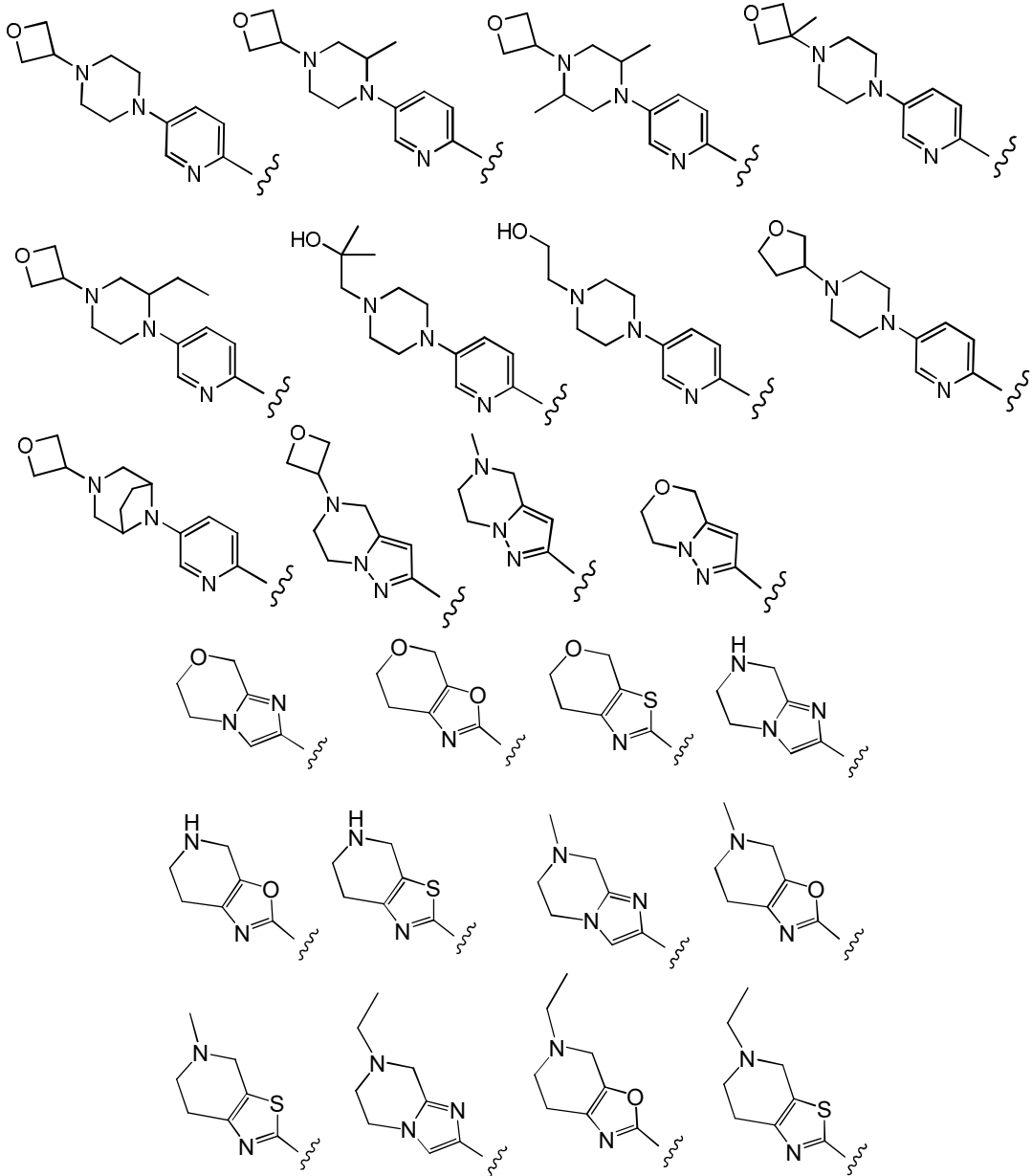
5 donde la línea ondulada indica el sitio de unión; e  
 $Y^1$  e  $Y^2$  se seleccionan independientemente entre CH y N, donde  $Y^1$  e  $Y^2$  no son cada uno N;  
 donde el alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más  
 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -  
 10 CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -  
 CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CN, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>,  
 -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COCH(OH)CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -  
 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>,  
 =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -  
 15 SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, ciclopropilo, oxetanilo, azetidino, 1-metilazetidino-3-iloxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino,  
 azetidino-1-ilmetilo, y morfolino.

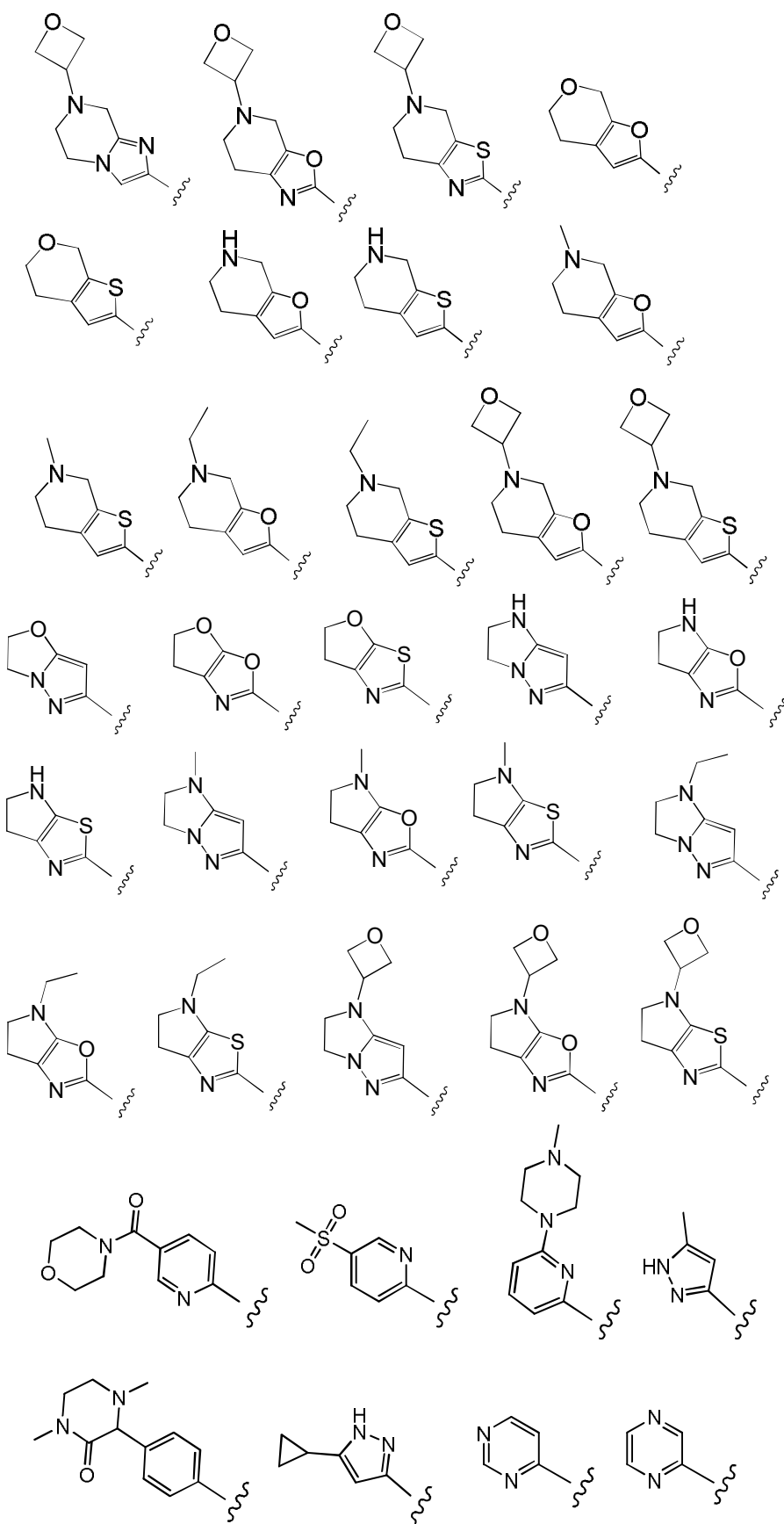
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $X^1$  es N.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $X^2$  es N.
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $X^3$  es N.
5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $X^1$  y  $X^3$  son N,  $X^1$  y  $X^2$  son N, o  $X^2$  y  $X^3$  son N.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^5$  es heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido seleccionado  
 entre pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 5-acetil-4,5,6,7-  
 tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo, y 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-  
 il)piridin-2-ilo.

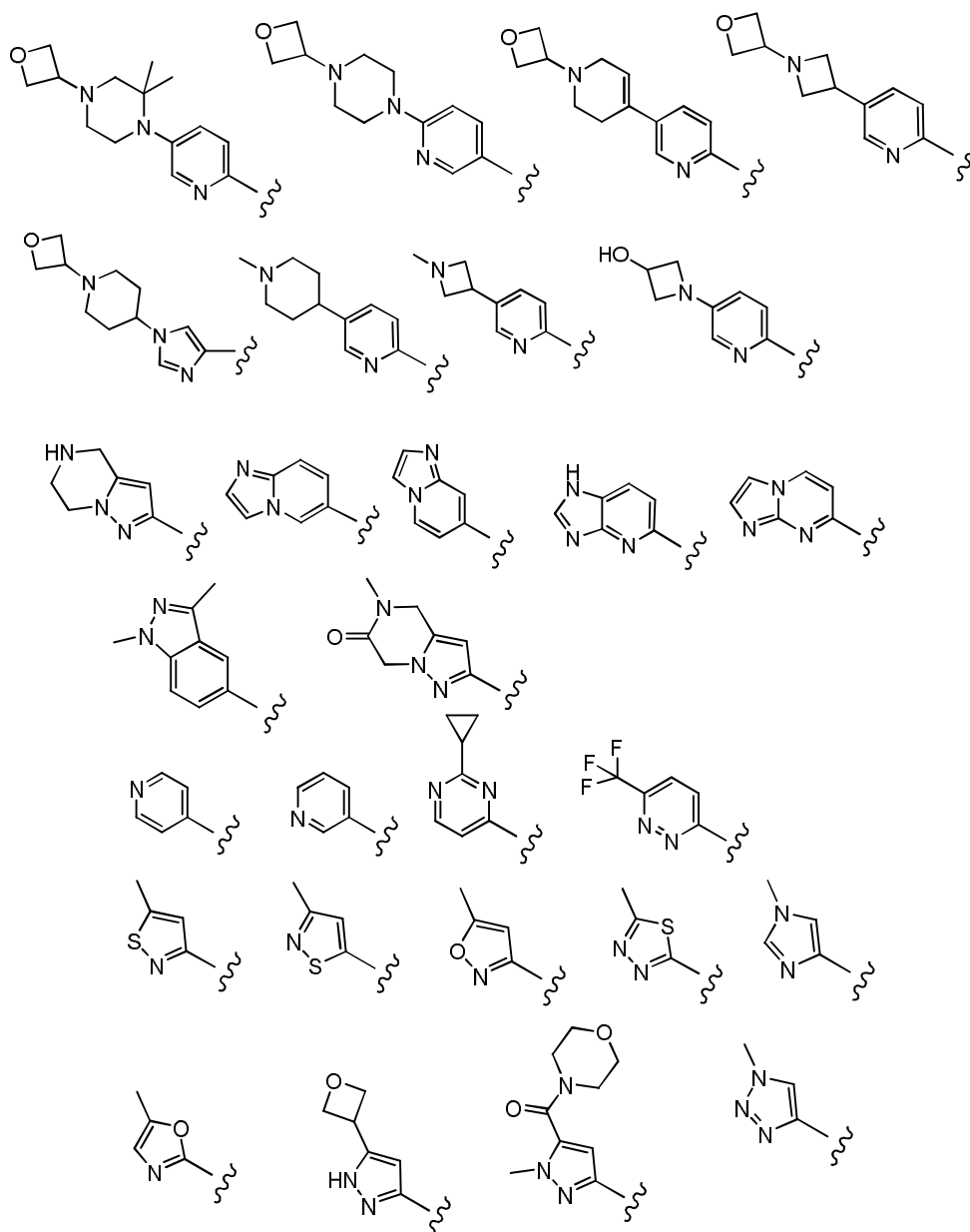
7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>5</sup> es -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>) donde el heteroarilo es piridinilo opcionalmente sustituido y el heterociclilo es piperazinilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>5</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, azetidino, oxetaniilo, y morfolino.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>5</sup> se selecciona entre las estructuras:



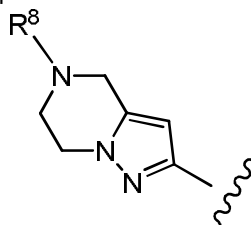




donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

5

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>5</sup> es:



donde R<sup>8</sup> se selecciona entre H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, ciclopropilo, y oxetanio.

10

11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub>.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y<sup>1</sup> es CH e Y<sup>2</sup> es N.

15

13. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y<sup>1</sup> es N e Y<sup>2</sup> es CH.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son cada uno CH.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son cada uno CH, y R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub>.

5 16. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 2-(3-(Hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona,  
 6-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,  
 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
 6-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-(4-{6-[4-((R)-1,4-Dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3.4.6.7.8.9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 3-4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino [1,2-a]indol-1-ona,  
 2-[5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-(3'-Hidroximetil-5-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1.6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-(5-[5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 3-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1.6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3.4.6.7.8.9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-[5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1.6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,



- 2-[5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-  
piridin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
5 2-[3-Hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-  
piridazin-3-il]-piridin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-  
dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
15 2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-  
[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-  
2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
7,7-Difluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-  
dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
20 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-  
pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
25 6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-  
tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-  
tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
6-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,  
30 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-  
hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
35 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-  
[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
40 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-  
dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
45 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-yet-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
50 2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[5'-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-  
dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
55 2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
3-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
60 2-[5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-  
pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
65 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-  
[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,

2-[5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
 [3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
 2-[5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
 [3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 5 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-  
 dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-  
 3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-  
 2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
 10 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-  
 3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona,  
 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-  
 3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 15 (1S,11R)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-((2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-  
 dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-di-en-7-ona,  
 2-(4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3.4.6.7.8.9-  
 hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 20 2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-  
 3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
 (1R,11S)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-((2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-  
 dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-di-en-7-ona,  
 3-[5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-  
 [3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 25 (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-  
 dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 2-(4-(5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-  
 (hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 30 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-  
 benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-  
 tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-  
 tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
 35 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-  
 [3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-  
 benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3.4.6.7.8.9-  
 40 hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2.3.5.6-tetrahidro-  
 1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,  
 2-(3-Hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il)-7,7-  
 45 dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
 10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3.4.6.7.8.9-  
 hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 2-(4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-  
 (hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
 50 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-  
 2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, y  
 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-  
 il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona.

17. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

55 2-[4-[5-[[5-[2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-  
 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-  
 6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 60 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-  
 piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizina-4-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-  
 piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizina-1-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-  
 65 d]piridazin-4-ona,

- 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 3-[4-[5-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 5 2-[3-(hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona,
- 10 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 15 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona,
- 20 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3.4.6.7.8.9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 25 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 2-[4-[5-[(5-etil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,
- 30 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida,  
 2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida,
- 35 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3.4.6.7.8.9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 40 3-[4-[5-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[4-(hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 45 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3.4.6.7.8.9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 50 3-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[4-[6-(3-aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 55 5-[2-(3,4,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona,  
 3-[4-[5-[(6-amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 60 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 65 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

- 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 3-[4-[5-[(2-etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 5 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3.4.6.7.8.9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 10 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 15 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,
- 20 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetid-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3.4.6.7.8.9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 25 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetid-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,
- 30 2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetid-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3.4.6.7.8.9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,
- 35 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,  
 2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,  
 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 40 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 45 2-[4-[5-[(5,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
 3-[4-[5-[(1-etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 50 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,  
 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 55 3-[3-(hidroximetil)-4-1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 60 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 65 2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3.4.6.7.8.9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,

- 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 5 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 10 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 15 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 20 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 25 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidina-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 30 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(5-fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 35 6-[[5-2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridina-3-carbonitrilo,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(5-metoksi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 40 3-[4-[5-[(5-ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 45 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolina-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 50 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 55 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 60 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
2-[4-[5-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 65 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahydrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,
- 3-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[4-[5-[(5-terc-butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

- 3-[4-[5-[(5-etilisoazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 5 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 5-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazina-2-carbonitrilo,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 10 (R)-2-(3'-(hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 15 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- (S)-2-(3'-(hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,
- 20 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[6-metoxipiridazin-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 25 3-[4-[6-[(1,3-dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 30 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[4-[5-[(5-ciclopropilisoazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 35 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[4-[5-[[5-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 40 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxi-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 45 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,
- (R)-2-(5-((4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,
- (S)-2-(5-((4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,
- 50 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[4-[5-[[5-[(3S,SR)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 55 2-[4-[5-[[5-[(3S,SR)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,
- 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidina-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 60 3-[4-[5-[(1,3-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 3-[4-[5-[(2,3-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,
- 65 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

- 3-[4-(hidroximetil)-5-[5-[(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-2-[5-[(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 5 3-[4-[5-[(6,6-dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 10 3-[4-[5-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,  
 3-[4-[5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 15 3-[4-[5-[(6,6-dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
 2-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,  
 20 3-[4-[5-[(1,2-dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1.2.6.8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
 3-[2-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo,  
 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona, y  
 25 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona.

18. Una composición farmacéutica comprendida por un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo, sustancia de deslizamiento, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende además un agente terapéutico.

20. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Un kit para tratar una afección mediada por tirosina quinasa de Bruton, que comprende:

- a) una composición farmacéutica de la reivindicación 18; e  
 b) instrucciones para su uso.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 18 para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por tirosina quinasa de Bruton.

23. Uso de una composición farmacéutica de la reivindicación 18 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos; y en el que el medicamento media la tirosina quinasa de Bruton.

24. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la enfermedad o trastorno es un trastorno inmune.

25. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el trastorno inmune es artritis reumatoide.

26. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la enfermedad o trastorno es inflamación sistémica y local, artritis, inflamación relacionada con supresión inmune, rechazo al trasplante de órganos, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis.

27. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer seleccionado entre mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide,

5 carcinoma macrocítico, carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin, leucemia, bronquio, tiroides, hígado y conducto biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfoide crónica (LLC), leucemia mieloide, cavidad oral y faringe, linfoma no Hodgkin, melanoma, y adenoma vellosos del colon.

10  
15 28. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 22 que comprende además administrar un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente quimioterapéutico, un potenciador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos de la sangre, un agente para tratar diabetes, y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.



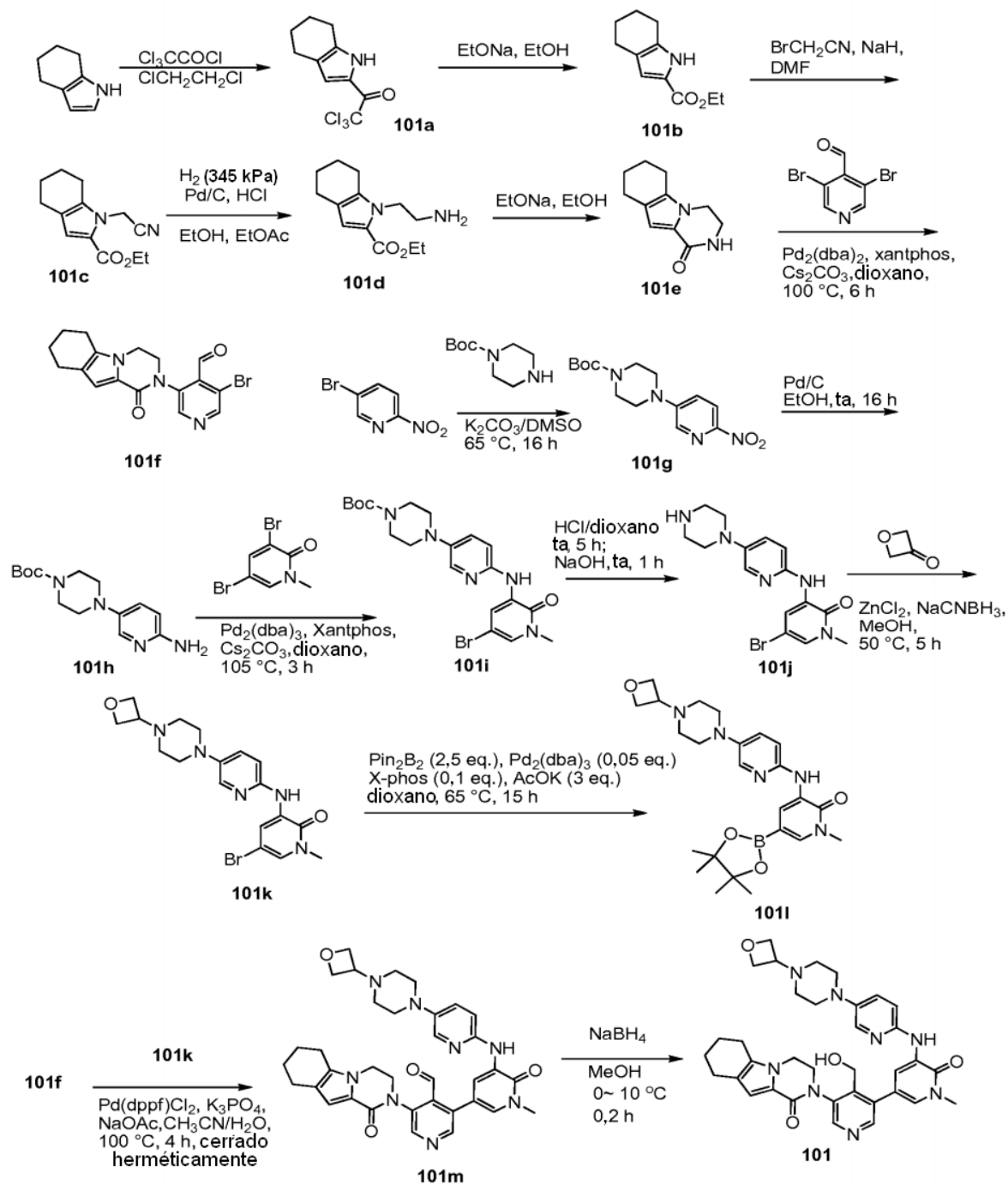


Figura 1

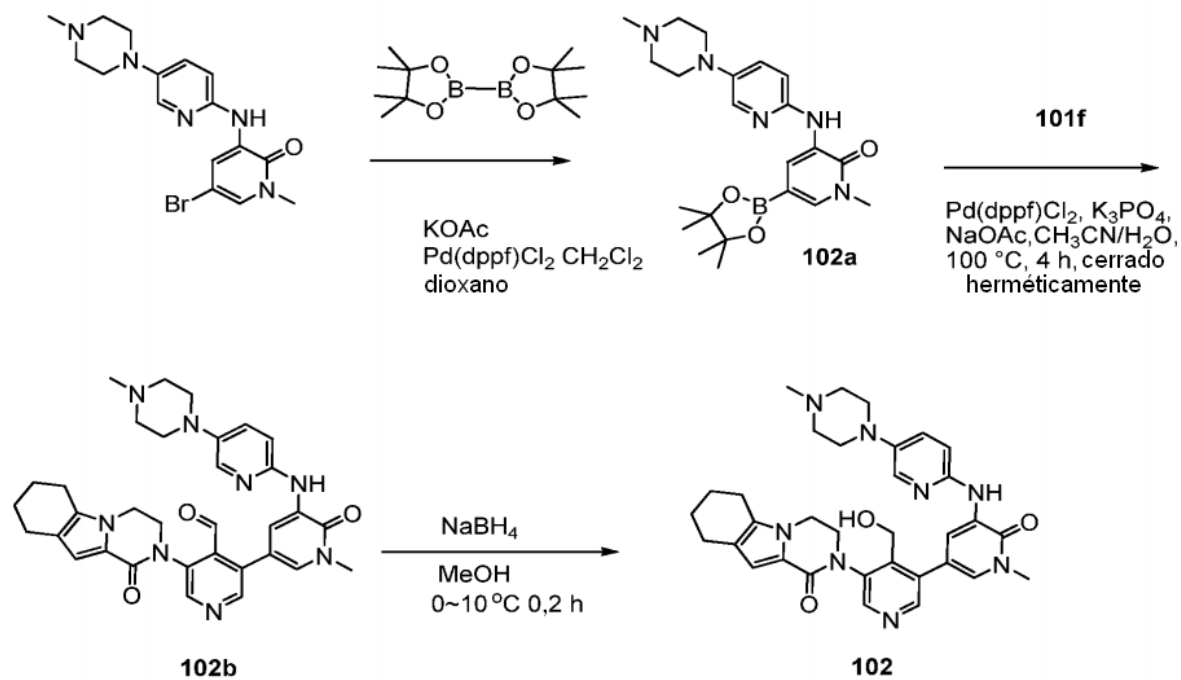


Figura 2

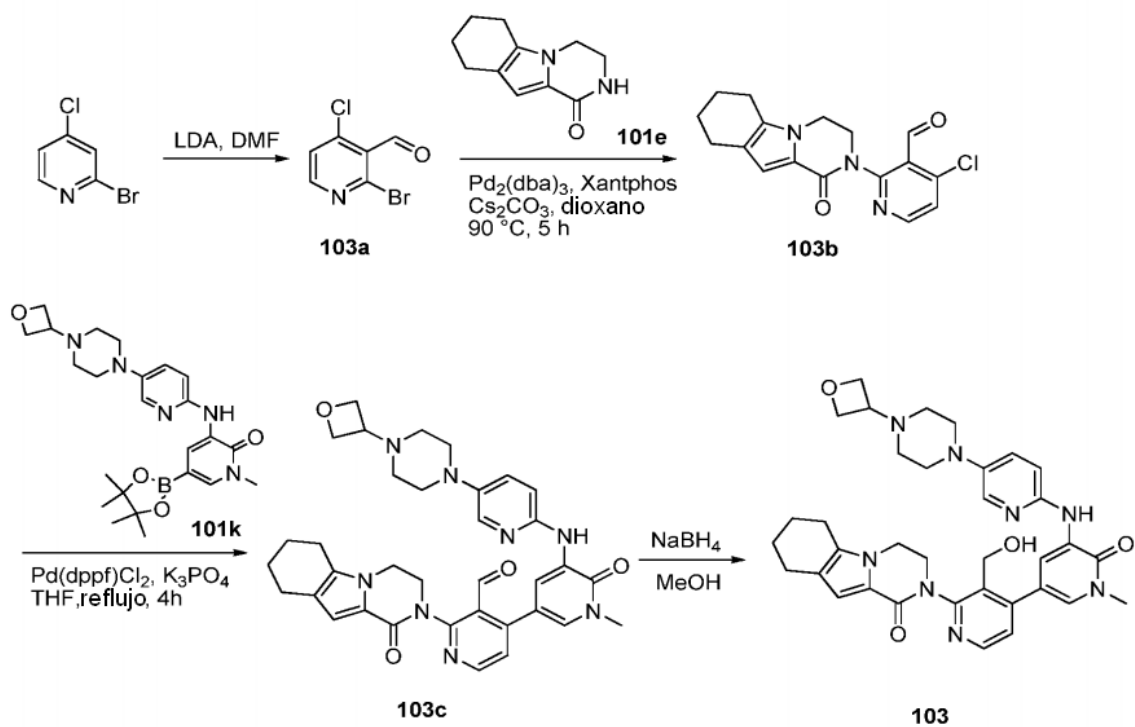


Figura 3

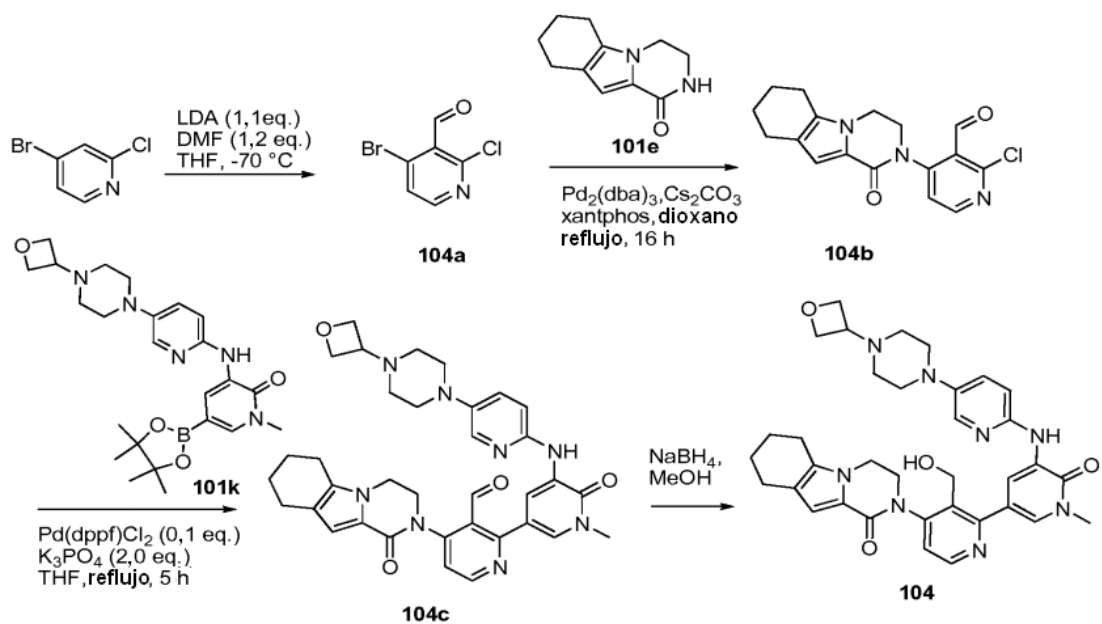


Figura 4

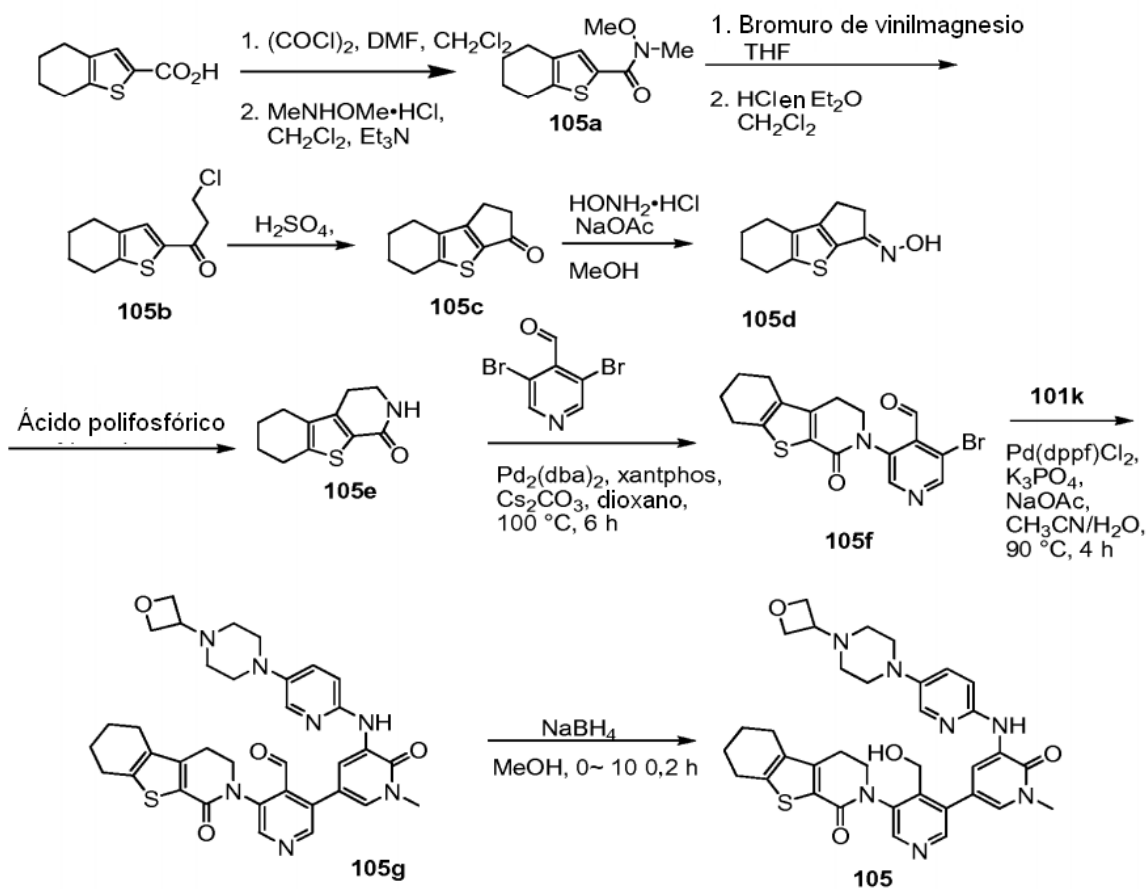


Figura 5

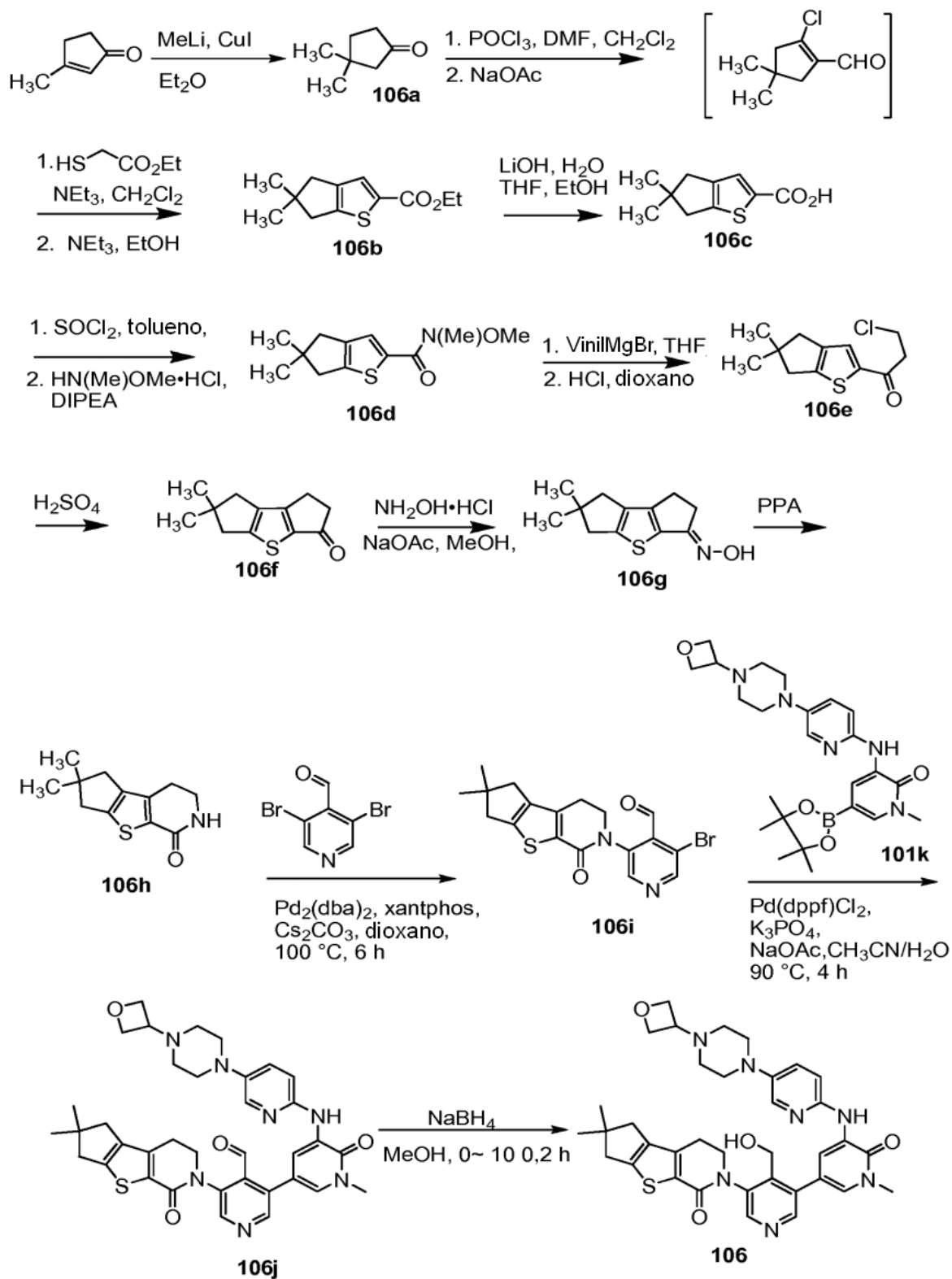


Figura 6

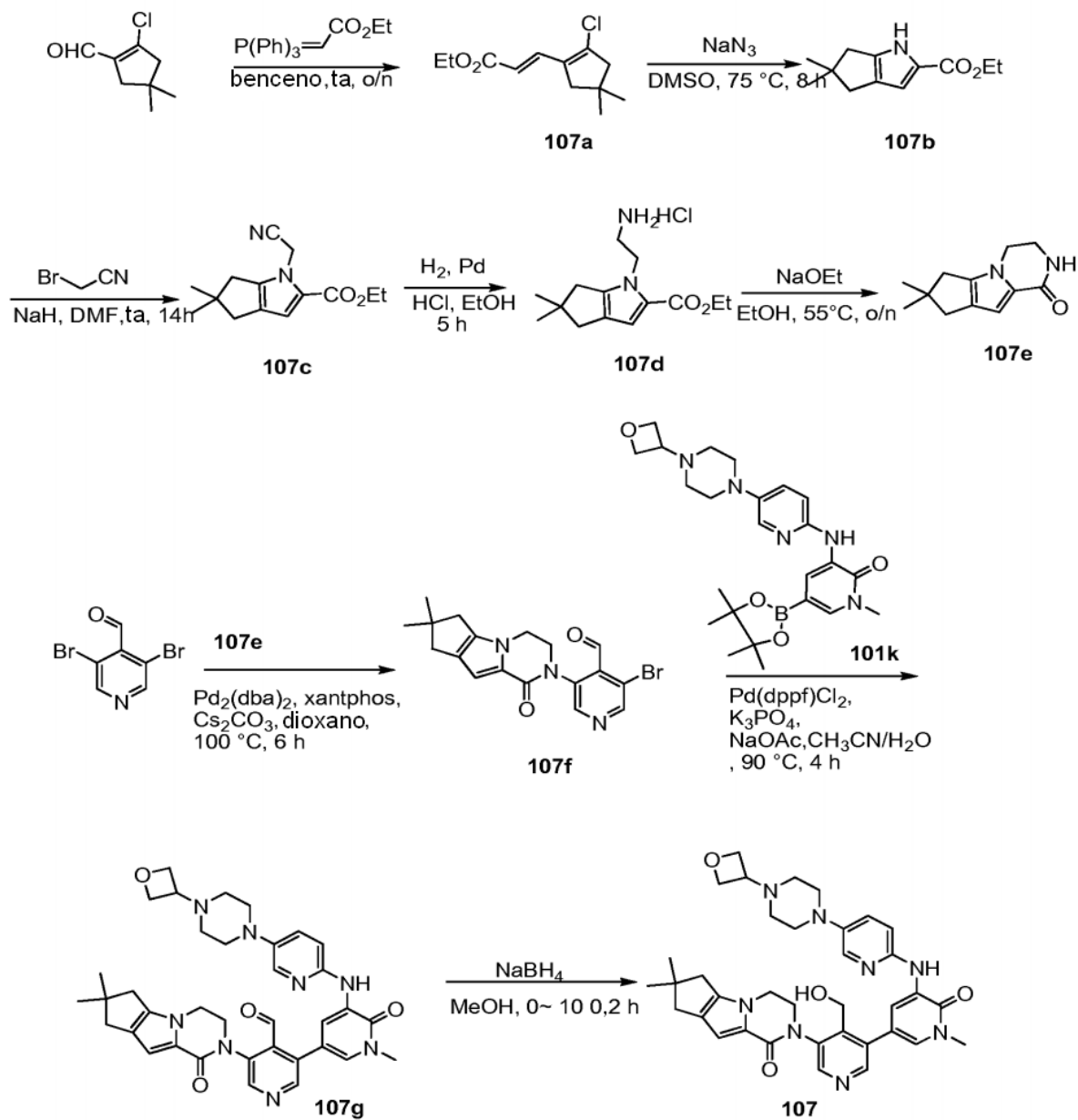


Figura 7

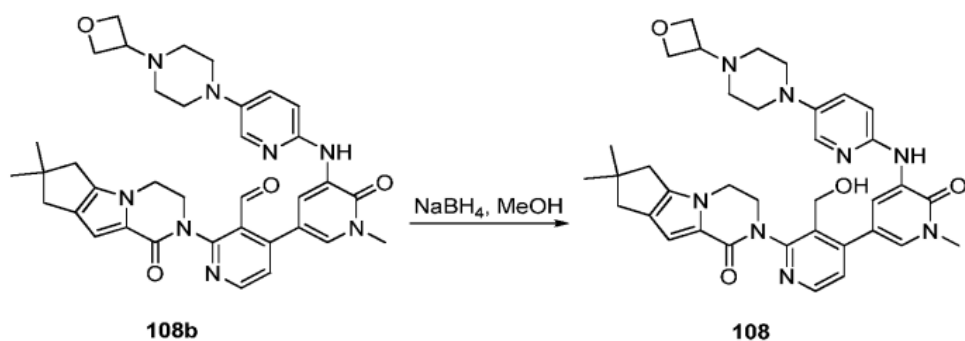
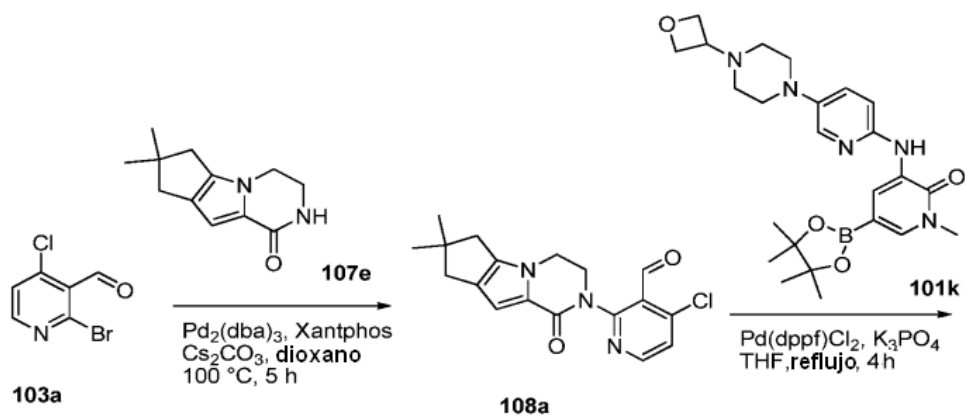


Figura 8

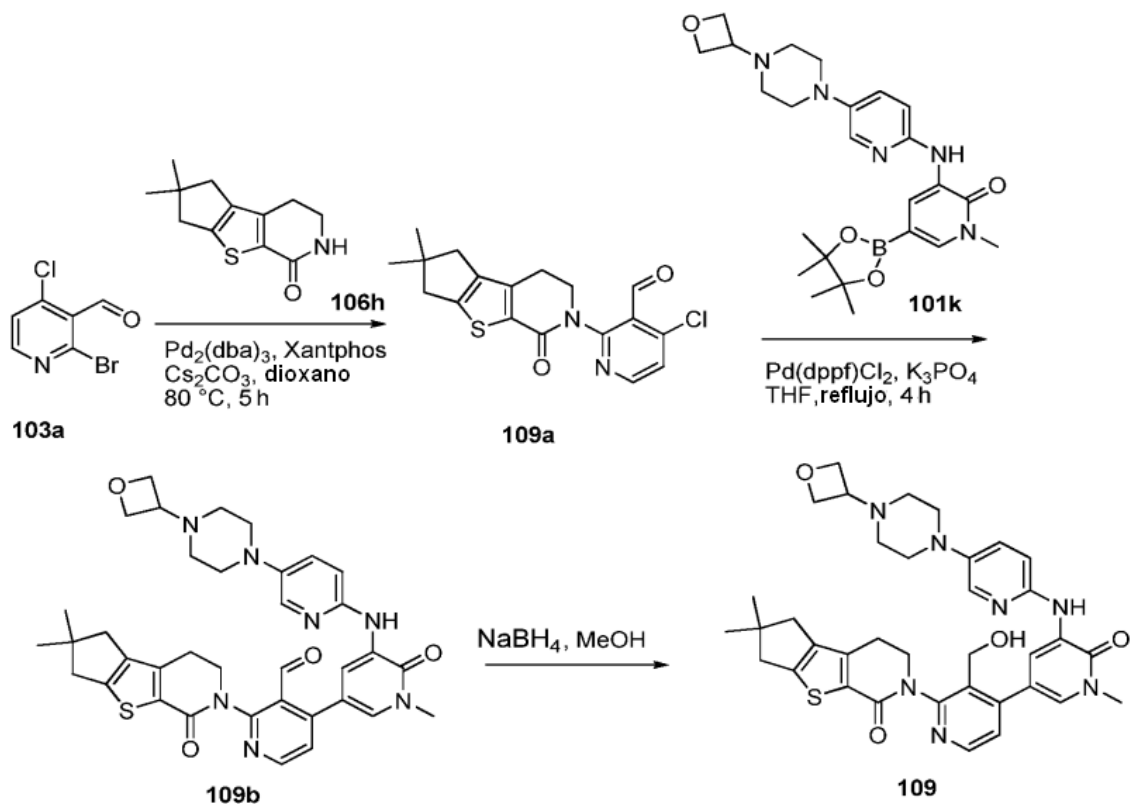


Figura 9

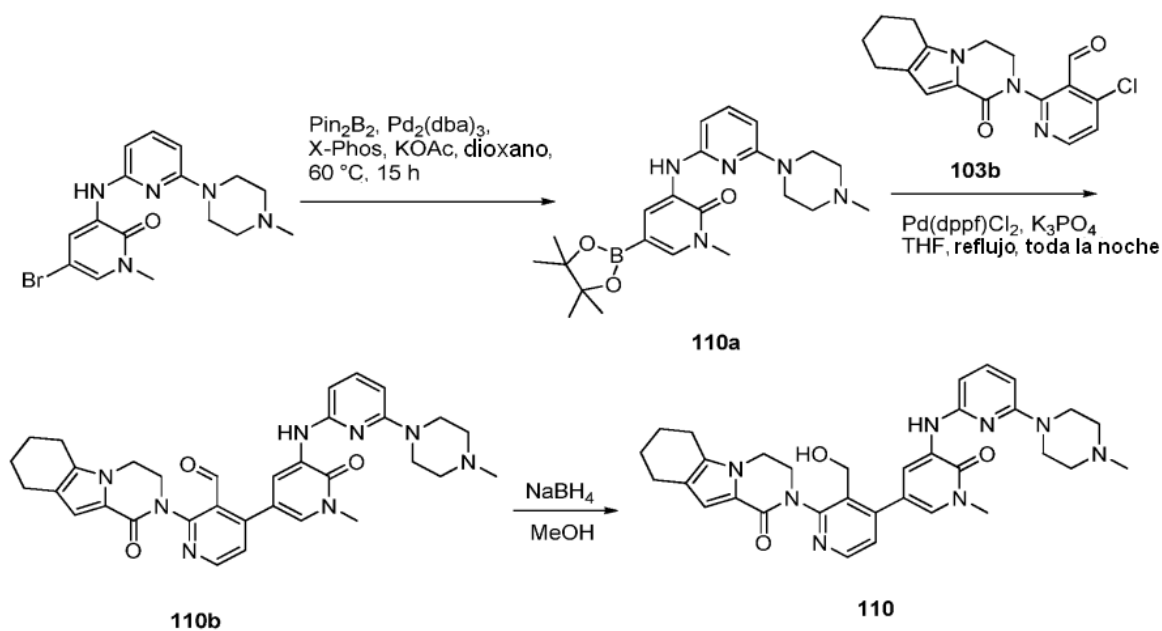


Figura 10

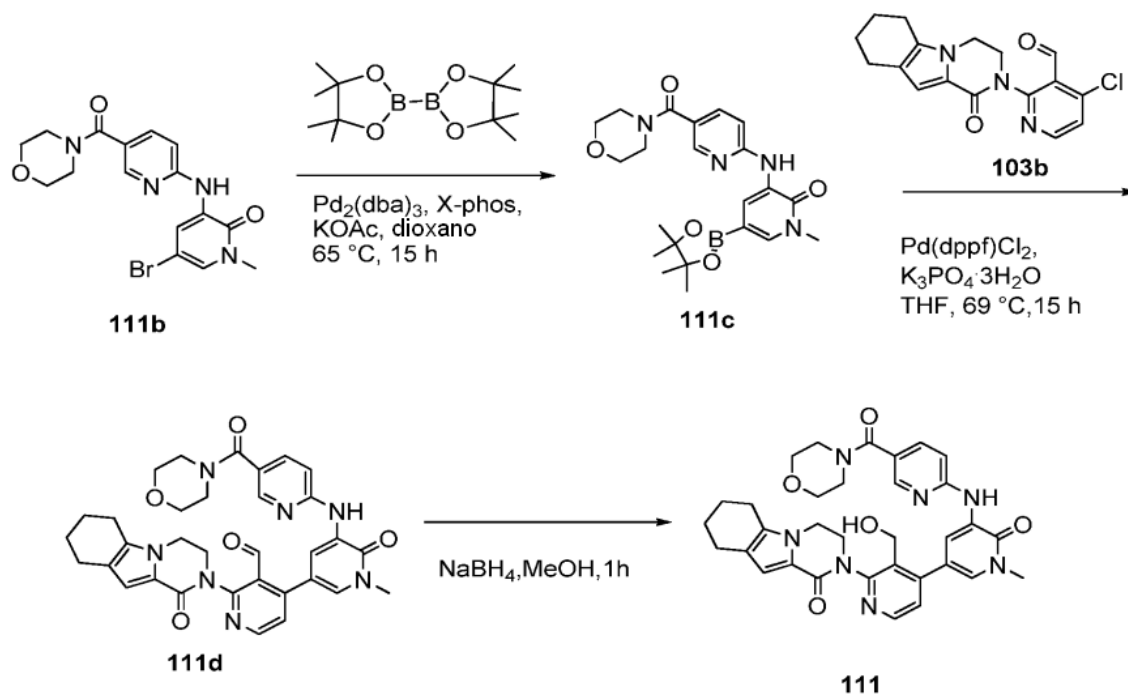


Figura 11

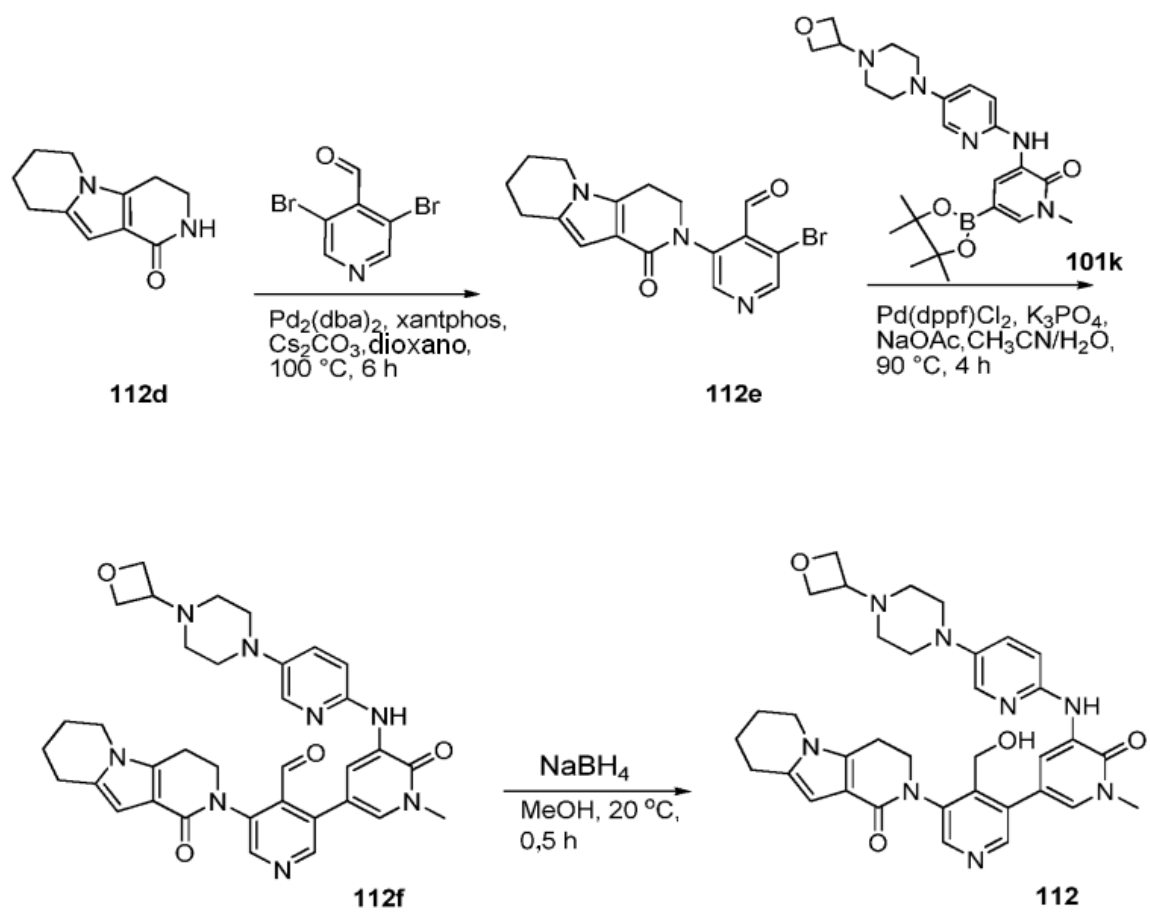


Figura 12



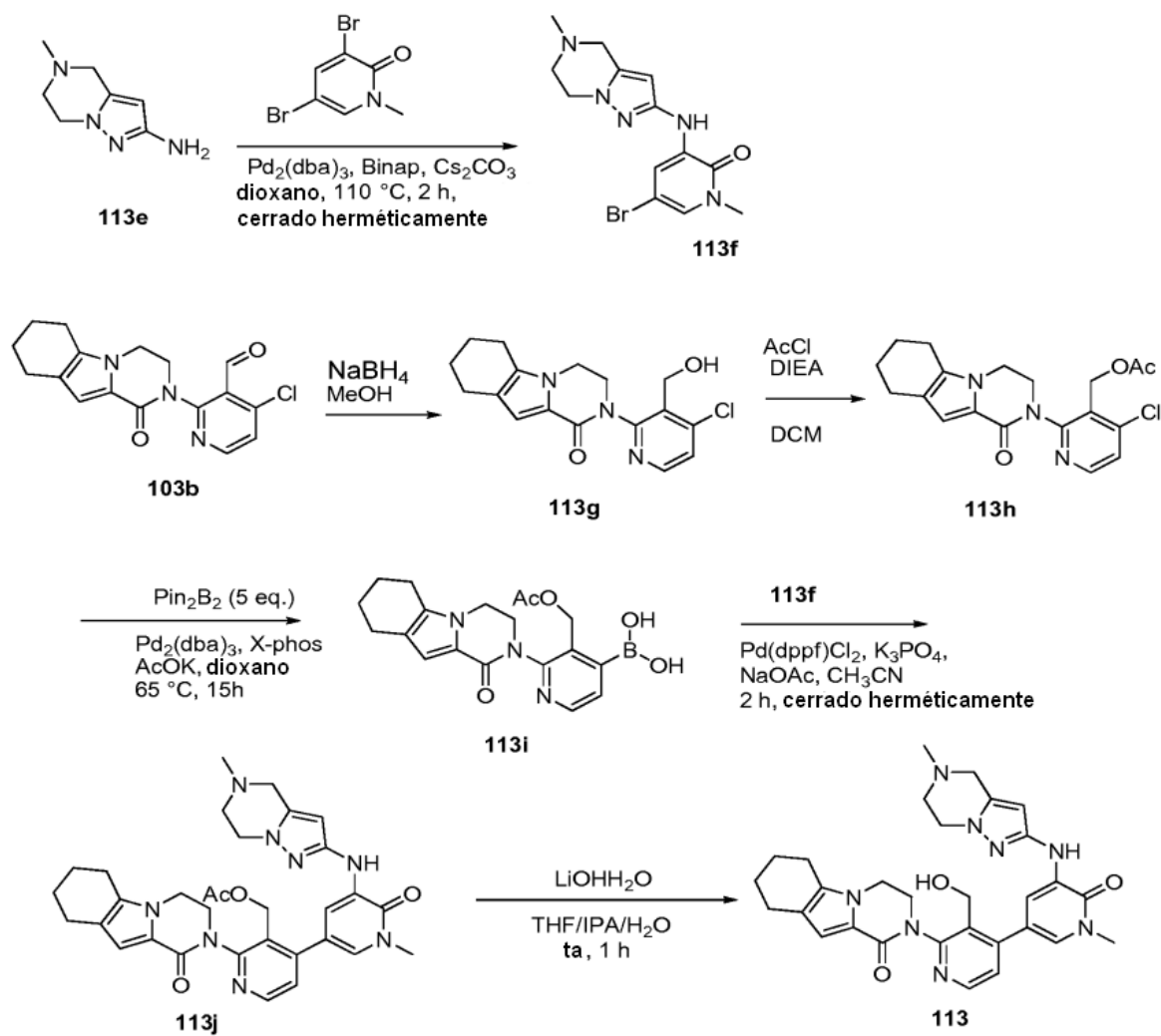


Figura 13

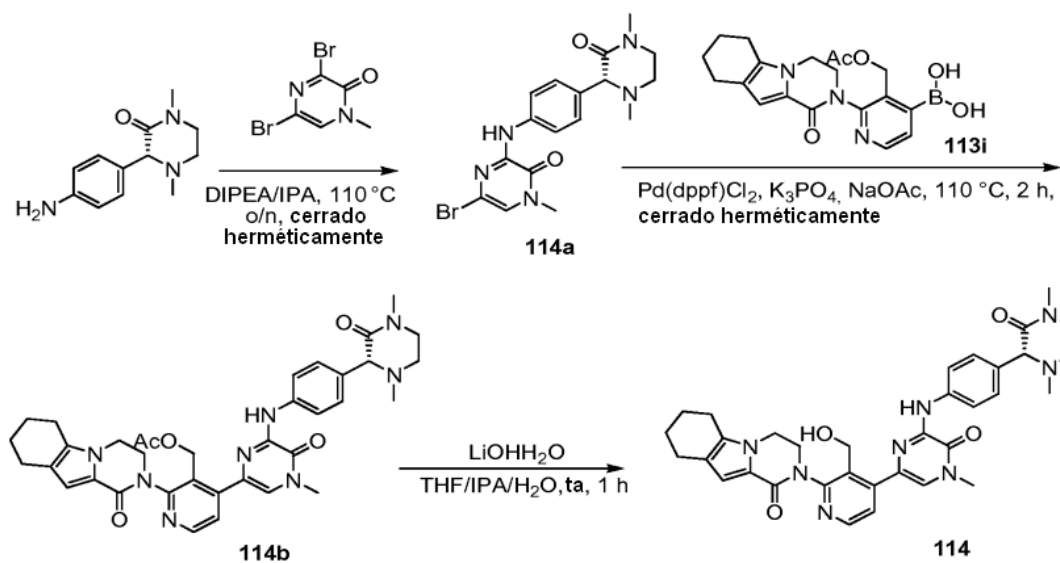


Figura 14

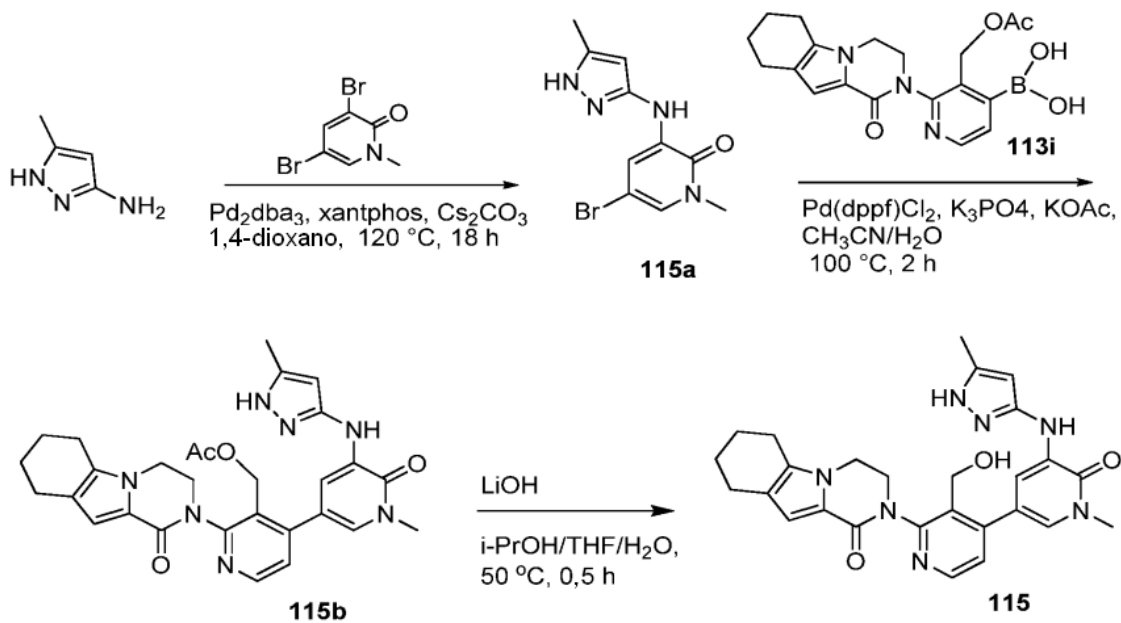


Figura 15

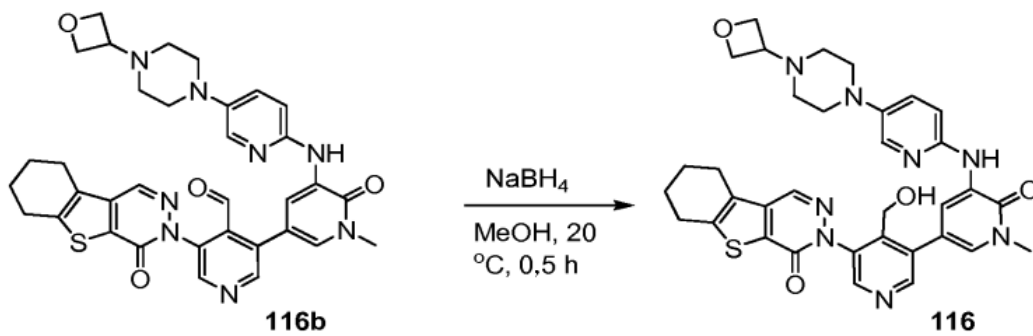
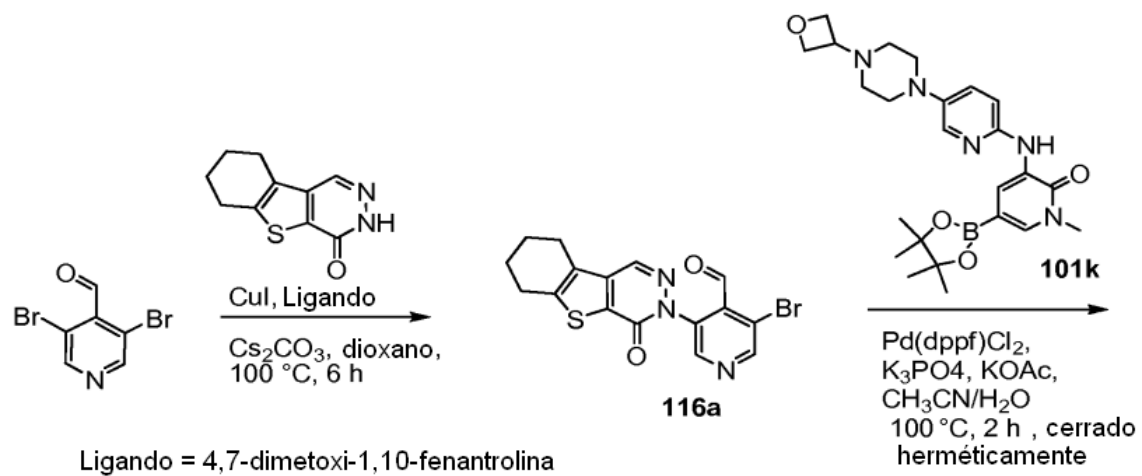


Figura 16

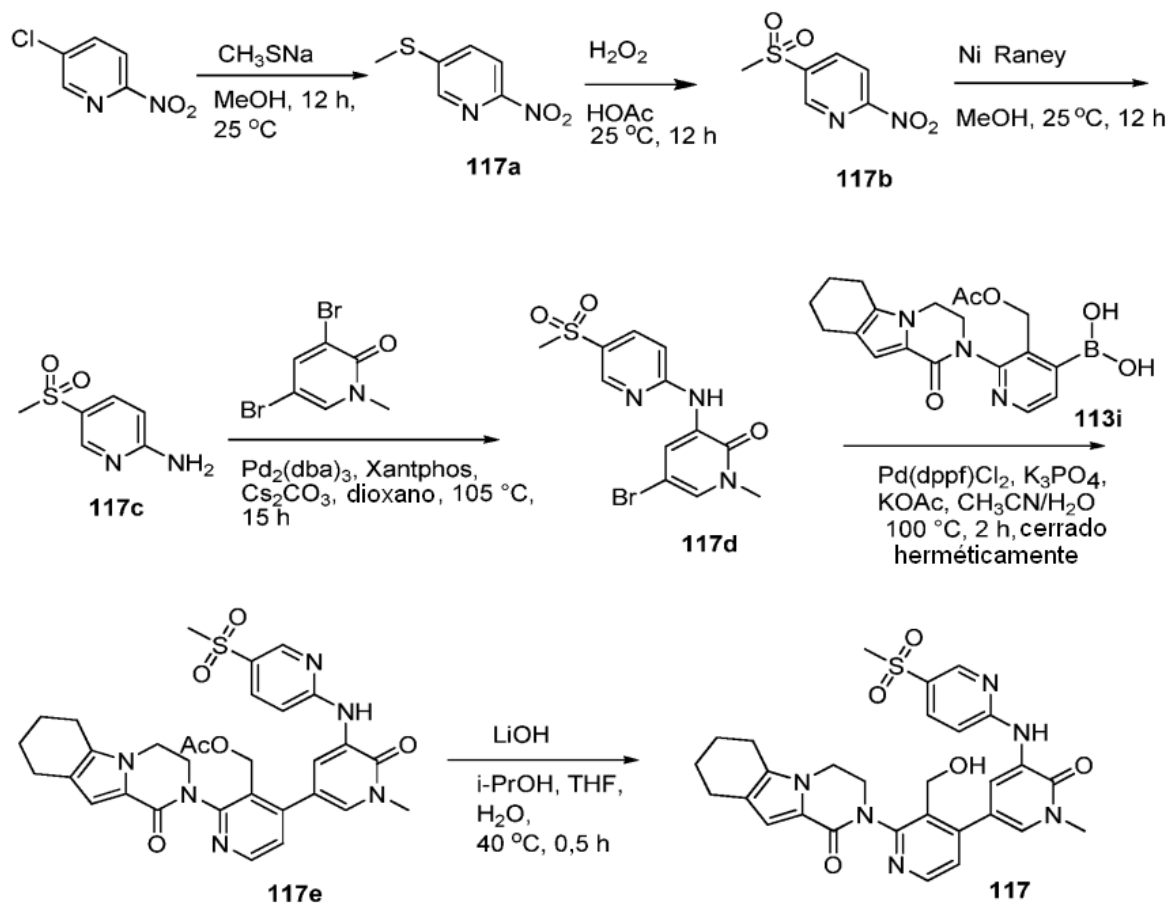


Figura 17

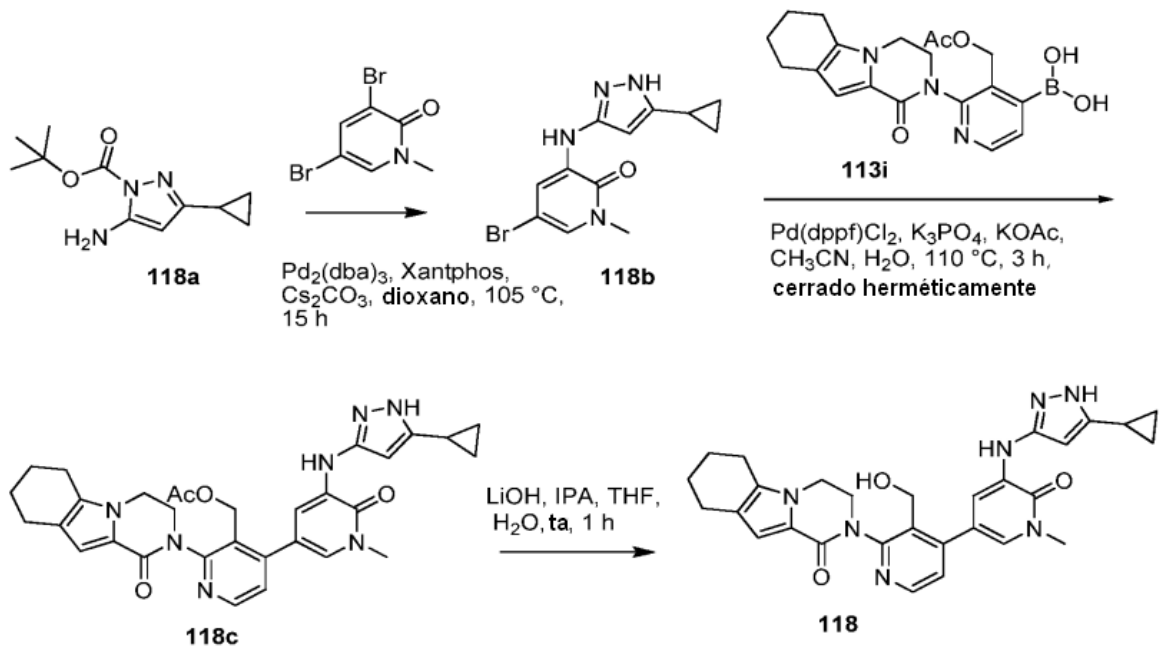


Figura 18

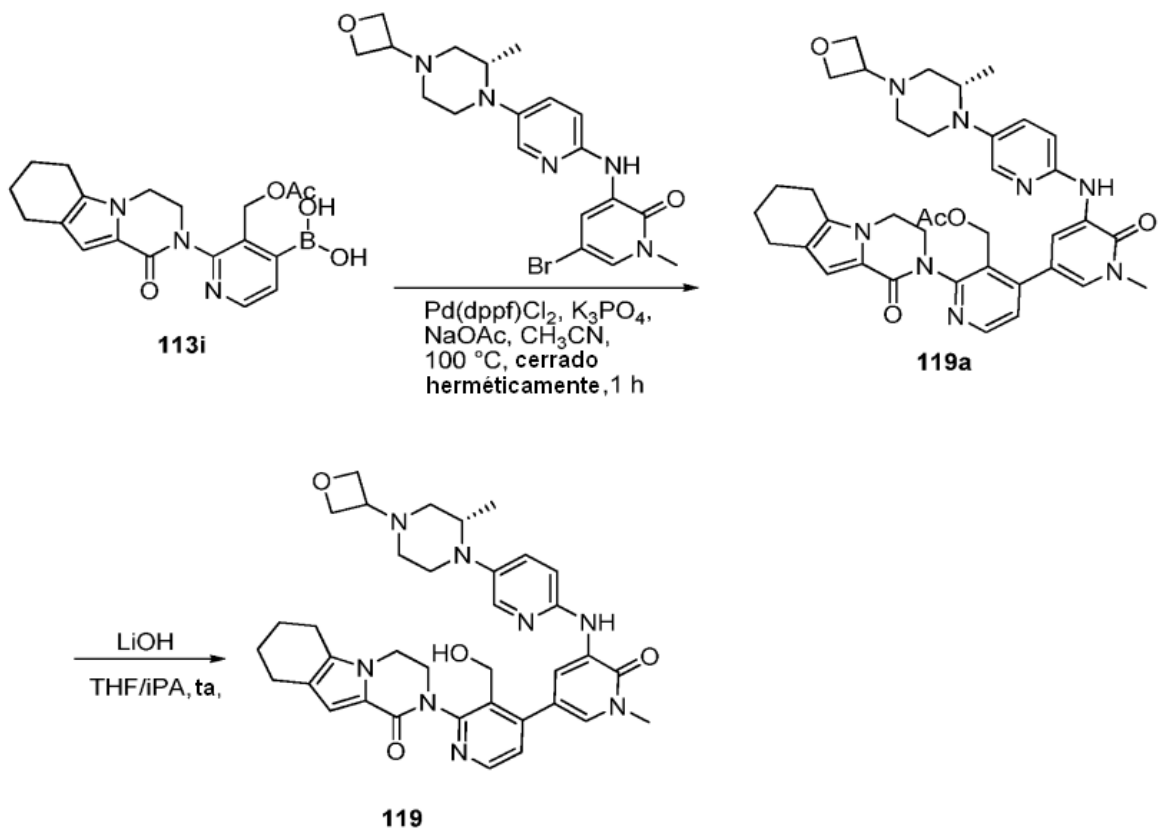


Figura 19

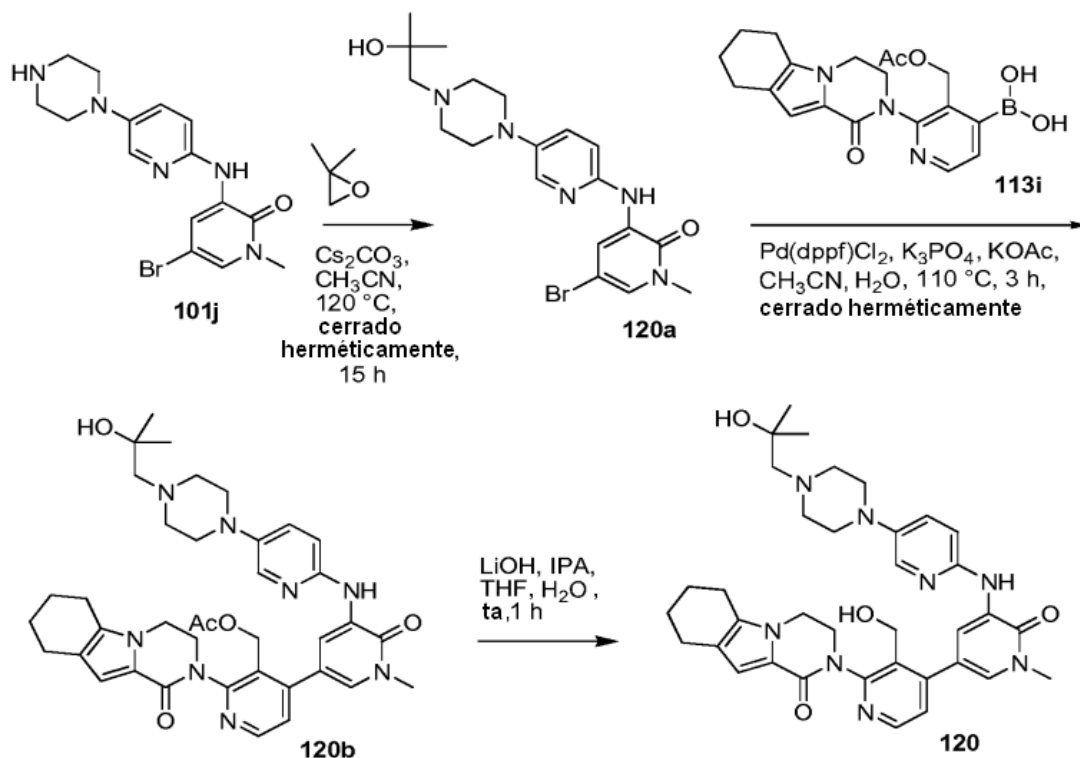


Figura 20

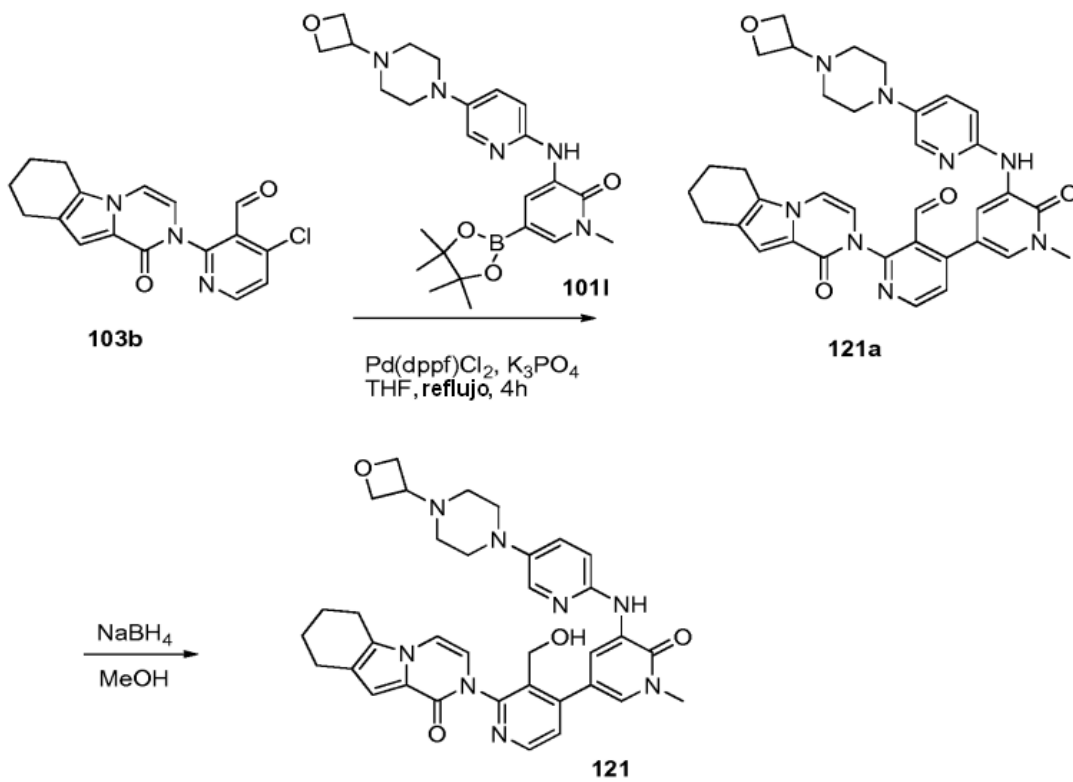


Figura 21

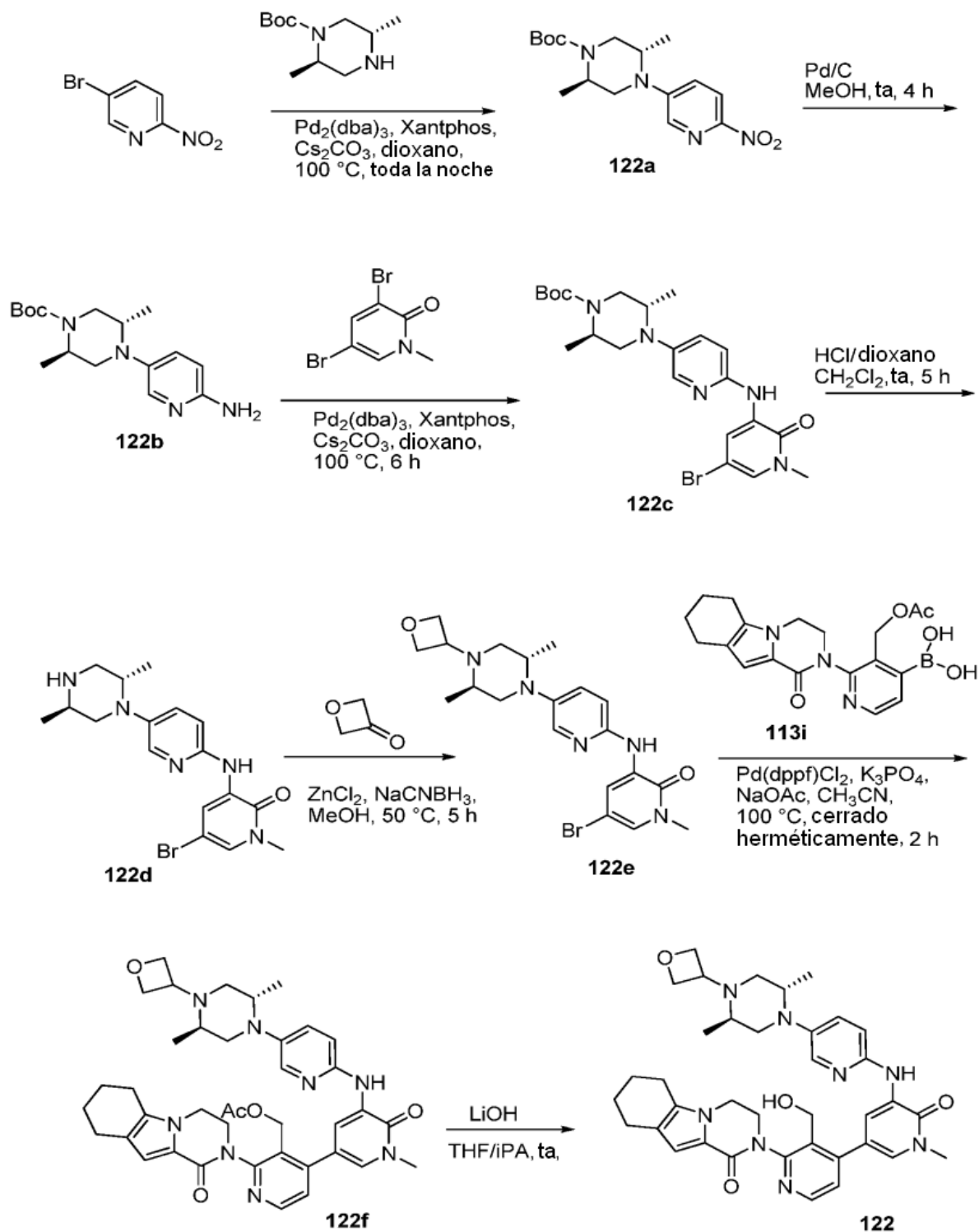


Figura 22

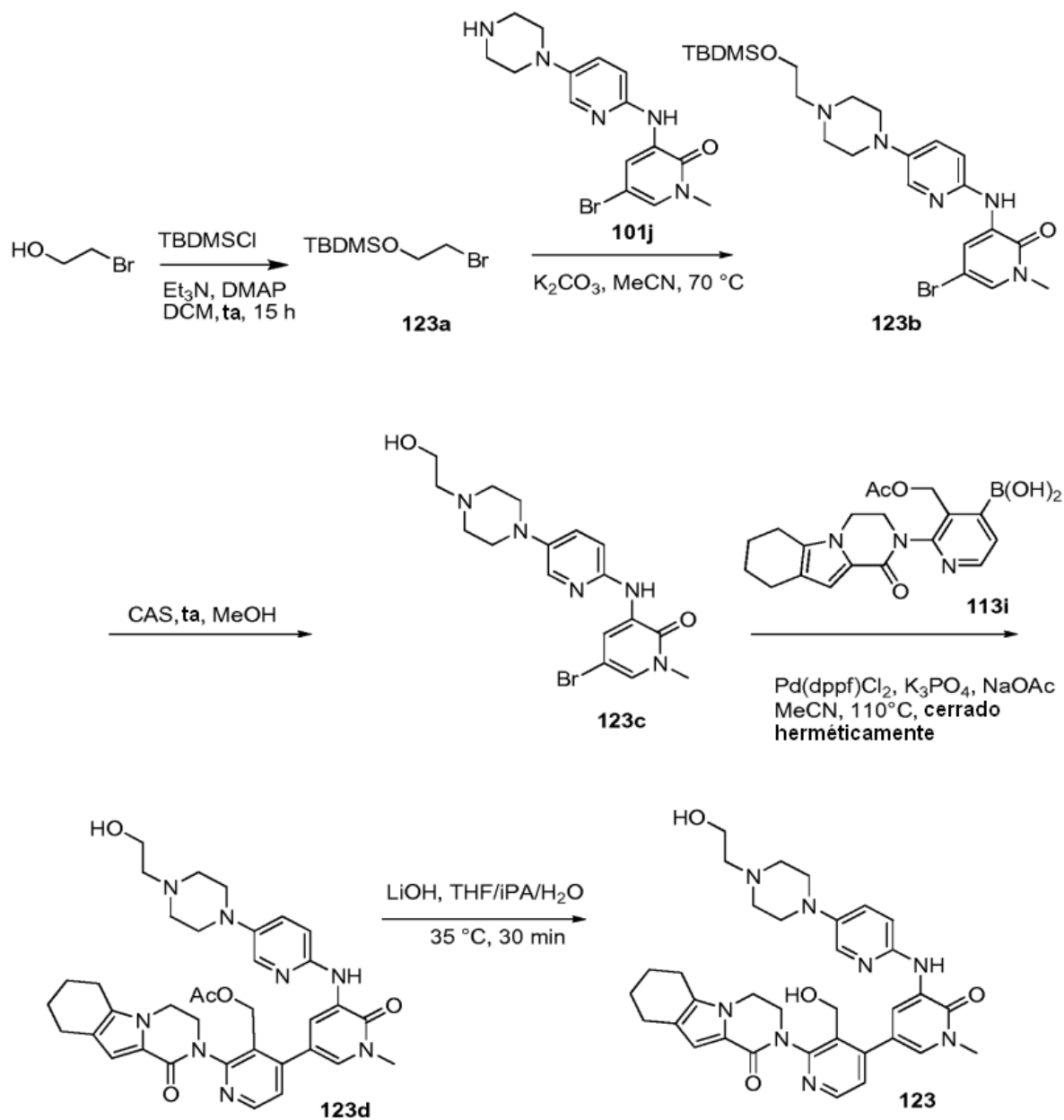


Figura 23



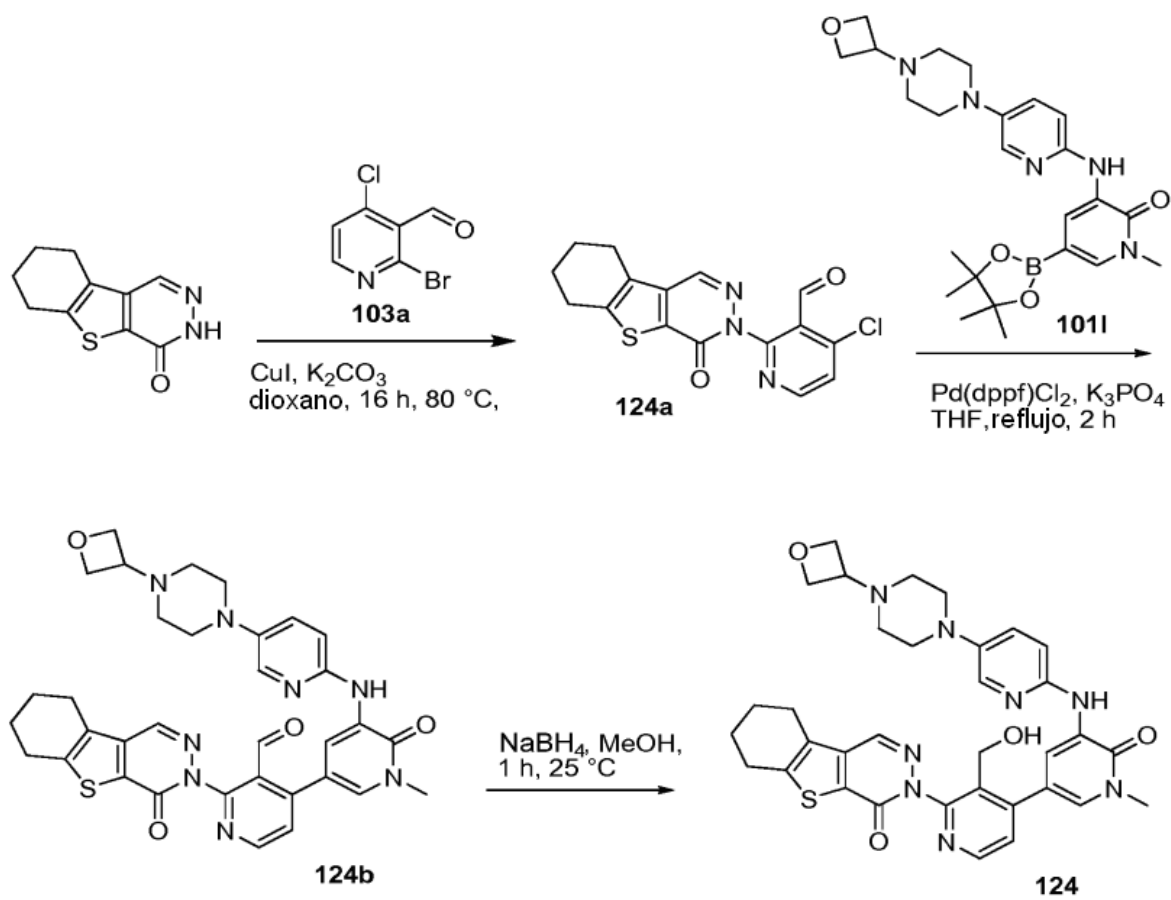


Figura 24

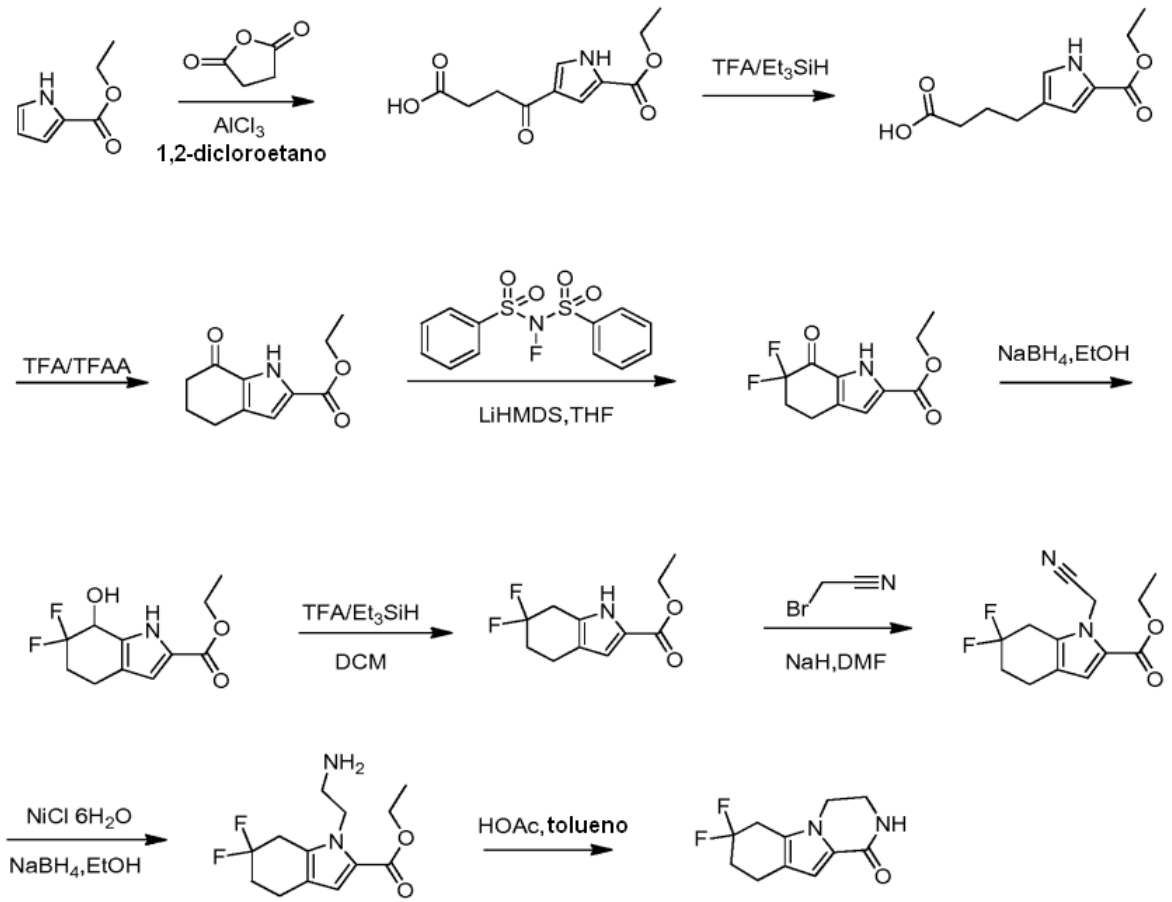
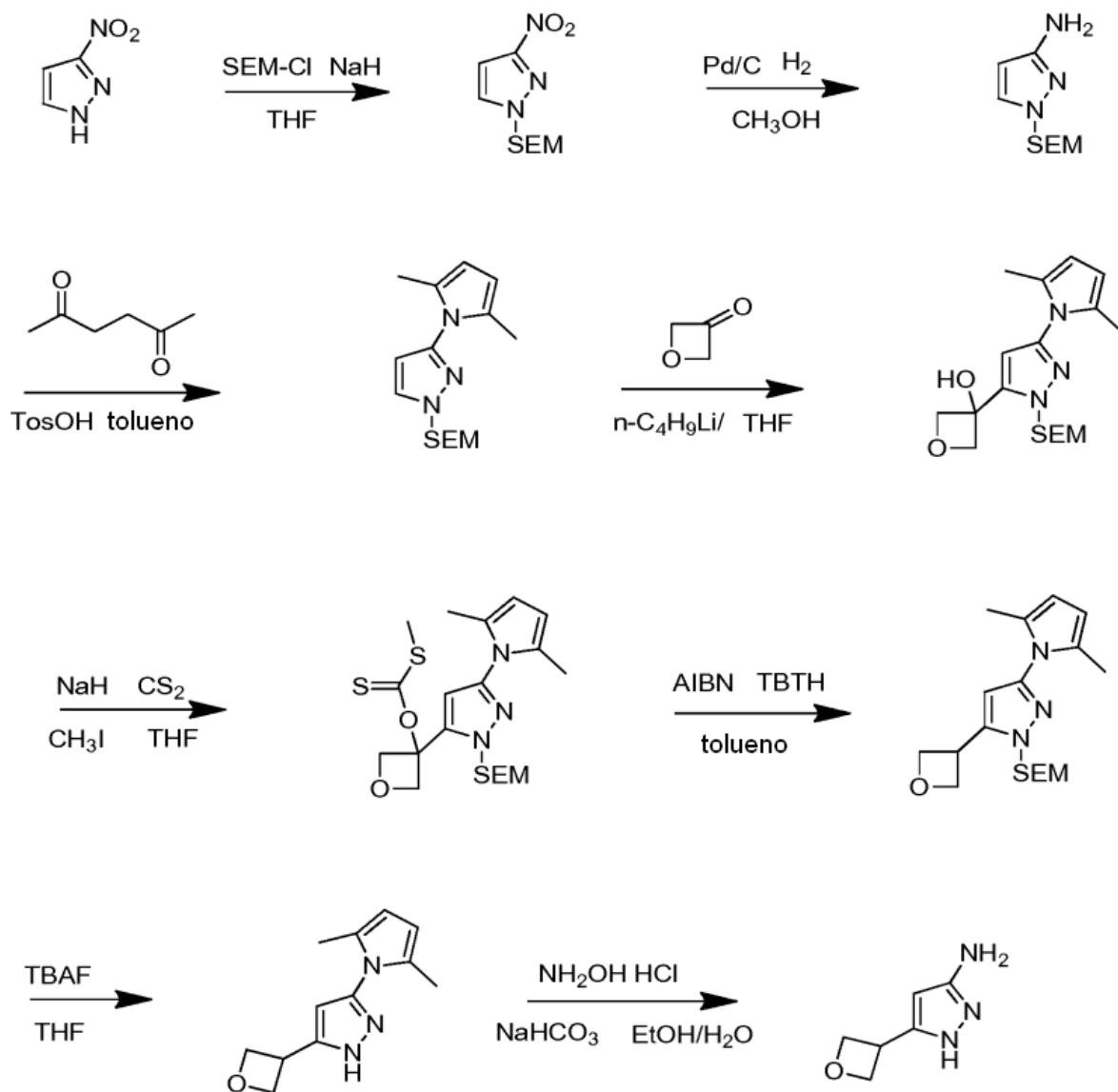


Figura 25



**Figura 26**