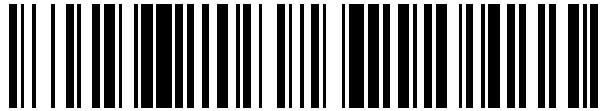


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 716**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011 E 11731170 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2566869**

54 Título: **Compuestos de piridona y aza-piridona y métodos de utilización**

30 Prioridad:

**17.02.2011 US 443952 P**

**07.05.2010 US 332353 P**

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

**09.06.2016**

73 Titular/es:

**GILEAD CONNECTICUT, INC. (50.0%)**

**333 Lakeside Drive**

**Foster City, CA 94404, US y**

**GENENTECH, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BARBOSA, ANTONIO J. M.;**

**BLOMGREN, PETER A.;**

**CURRIE, KEVIN S.;**

**KRISHNAMOORTHY, RAVI;**

**KROPF, JEFFREY E.;**

**LEE, SEUNG H.;**

**MITCHELL, SCOTT A.;**

**ORTWINE, DANIEL;**

**SCHMITT, AARON C.;**

**WANG, XIAOJING;**

**XU, JIANJUN;**

**YOUNG, WENDY;**

**ZHANG, HONGLU;**

**ZHAO, ZHONGDONG y**

**ZHICHKIN, PAVEL E.**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 573 716 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 piridona y aza-piridona y métodos de utilización.

**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud no provisional presentada bajo 37 CFR §1.53(b) reivindica los derechos bajo 35 USC §119(e) de la solicitud provisional US nº de serie 61/443.952 presentada el 17 de febrero de 2011 y la solicitud provisional US nº de serie 61/332.353 presentada el 7 de mayo de 2010, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

**Campo de la invención**

La invención se refiere de manera general a compuestos para tratar trastornos mediados por la tirosina cinasa de Bruton (Btk), que incluyen los inflamatorios, los inmunitarios y el cáncer, y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de la Btk. La invención se refiere además a la utilización de los compuestos para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, o estados patológicos asociados.

**Antecedentes de la invención**

Las proteína cinasas, la familia más grande de enzimas humanas, comprende más de 500 proteínas. La tirosina cinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas, y es un regulador del desarrollo de células B temprano así como de la activación, señalización y supervivencia de las células B maduras.

La señalización de células B a través del receptor de células B (BCR) puede conducir a un amplio intervalo de resultados biológicos, que a su vez dependen de la fase de desarrollo de la célula B. La magnitud y duración de las señales del BCR deben regularse de manera precisa. La señalización aberrante mediada por BCR puede provocar la activación desregulada de células B y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La mutación de Btk en seres humanos da como resultado agammaglobulinemia ligada a X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de células B, la disminución de la producción de inmunoglobulinas, respuestas inmunitarias independientes de células T comprometidas y la atenuación marcada de la señal de calcio sostenida tras la estimulación de BCR.

Se han establecido pruebas del papel de la Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmunitaria y/o enfermedad inflamatoria en modelos de ratón deficiente en Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándar de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha mostrado que la deficiencia de Btk da como resultado una mejora marcada de la evolución de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y pueden ser menos susceptibles a la artritis inducida por *Staphylococcus*.

Una gran cantidad de pruebas confirma el papel de las células B y el sistema inmunitario humoral en la patogénesis de enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias. Las terapias basadas en proteínas (tal como Rituxan) desarrolladas para agotar las células B, representan un enfoque para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias. Debido al papel de la Btk en la activación de células B, los inhibidores de la Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por células B (tal como la producción de autoanticuerpos).

La Btk también se expresa en osteoclastos, mastocitos y monocitos, y ha mostrado ser importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia en Btk en ratones está asociada con activación de mastocitos mediada por IgE alterada (disminución marcada de la liberación de TNF-alfa y otras citocinas inflamatorias), y la deficiencia en Btk en seres humanos está asociada con una producción de TNF-alfa muy reducida mediante monocitos activados.

Por tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias tales como: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, y asma. Además, se ha dado a conocer que Btk desempeña un papel en apoptosis; de este modo, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el cáncer, así como el tratamiento de la leucemia y el linfoma de células B. Además, dado el papel de la Btk en la función de los osteoclastos, la inhibición de la actividad de la Btk podría resultar útil para el tratamiento de trastornos óseos tales como la osteoporosis.

Cada uno de los documentos WO 2008/033854 y WO 2009/039397 describió ciertas amidas sustituidas y compuestos relacionados que se pueden usar como inhibidores de la actividad de Btk.

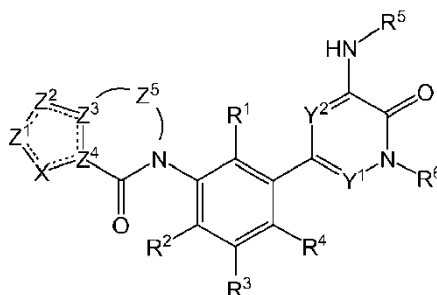
El documento WO 2009/156284 describió ciertos derivados de 5-fenil-1H-piridín-2-ona y 6-fenil-2H-piridazín-3-ona que se pueden usar para la modulación de la actividad de Btk.

Igualmente, el documento WO 2010/000633 ha descrito ciertos derivados de 5-fenil-1H-pirazin-2-ona que tienen actividad moduladora de Btk.

### Descripción de la invención

La invención se refiere de manera general a compuestos de fórmula I con actividad moduladora de la tirosina cinasa de Bruton (Btk).

Los compuestos de fórmula I presentan las estructuras:



incluyendo sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables. Los diversos sustituyentes se definen a continuación en la presente memoria.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un portador, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende combinar un compuesto de fórmula I con un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención incluye un método para tratar una enfermedad o trastorno, método el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente con una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por tirosina cinasa de Bruton.

La invención incluye un kit para tratar una condición mediada por tirosina cinasa de Bruton, que comprende: a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, y b) instrucciones de utilización.

La invención incluye un compuesto de fórmula I para uso a modo de medicamento y para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedad cardiovascular, infecciones víricas, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por tirosina cinasa de Bruton.

La invención incluye el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedad cardiovascular, infecciones víricas, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y en la que el medicamento media la tirosina cinasa de Bruton.

La invención incluye métodos de preparación de un compuesto de fórmula I.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa una ruta sintética ejemplar para preparar compuestos de 6-cloro,4-amino piridazinona, incluyendo 6-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **101f**, a partir de ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico.

La figura 2 representa una ruta sintética ejemplar hacia compuestos de amida-fenil boronato tricíclicos, incluyendo 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101m**, a partir de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol.

La figura 3 representa una ruta sintética ejemplar hacia compuestos de amida-fenil bromuro tricíclicos, incluyendo acetato de 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)bencilo **104h**, a partir de ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tíofen-2-carboxílico.

La figura 4 representa una ruta sintética ejemplar hacia compuestos de amida-fenil bromuro tricíclicos, incluyendo 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*-ona **105i**, a partir de 3-metilciclopent-2-enona.

5 La figura 5 representa una ruta sintética ejemplar hacia compuestos de 1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-*b*]indolizin-1(2*H*)-ona tricíclicos como ésteres de boronato, incluyendo acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-*b*]indolizin-2(1*H*-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **118f**, a partir de ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxílico.

10 La figura 6 representa una ruta sintética ejemplar hacia el intermedio acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)bencilo **198d** a partir de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-yodobenceno.

15 La figura 7 representa una ruta sintética ejemplar hacia el intermedio acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)bencilo **198g**.

20 La figura 8 representa una ruta sintética ejemplar hacia el intermedio acetato de 5-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-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)bencilo **210e**.

La figura 9 representa una ruta sintética ejemplar hacia el intermedio 5-[5-fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino-6-oxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **212c**.

## 25 Descripción detallada de formas de realización ejemplificativas

A continuación se hace referencia en detalle a ciertas formas de realización de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las formas de realización indicadas, debe apreciarse que no pretenden limitar la invención a dichas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende comprender todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se definen por las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se encuentra limitada en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En el caso de que una o más de la bibliografía, patentes y materiales similares incorporados difiera o contradiga la presente solicitud, incluyendo, aunque sin limitación, los términos, el uso de los términos, las técnicas descritas, o similares definidos, prevalecerá la presente solicitud.

### Definiciones

40 El término "alquilo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, con uno a doce átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), en el que el radical alquilo opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más sustituyentes indicados posteriormente. En otra forma de realización, un radical alquilo presenta uno a ocho átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o uno a seis átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

55 El término "alquileo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, saturado, con uno a doce átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), en el que el radical alquileo opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más sustituyentes indicados posteriormente. En otra forma de realización, un radical alquileo presenta uno a ocho átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o uno a seis átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos grupos alquileo incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y similares.

65 Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado, con 3 a 12 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) como anillo monocíclico, o con 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos con 7 a 12 átomos pueden disponerse, por ejemplo, como sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que presentan 9 o 10 átomos de anillo pueden disponerse como sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados, tales como

biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, aunque sin limitación, 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, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

5 El término “arilo” se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono ( $C_6-C_{20}$ ) derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arilos se encuentran representados en las estructuras ejemplificativas como “Ar”. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, aunque sin limitación, 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 opcionalmente se sustituyen independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

15 El término “arileno” se refiere a un radical hidrocarburo aromático divalente de 6 a 20 átomos de carbono ( $C_6-C_{20}$ ) derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arileno se encuentran representados en las estructuras ejemplificativas como “Ar”. Arileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arileno típicos incluyen, aunque sin limitación, 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 se encuentran sustituidos opcionalmente.

25 Las expresiones “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” se usan intercambiabilmente en la presente memoria, y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que presenta uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos anulares en el que por lo menos un átomo anular es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y silicio, siendo carbonos los átomos anulares restantes, en el que uno o más átomos anulares opcionalmente se sustituyen independientemente con uno o más sustituyentes descritos posteriormente. Un heterociclo puede ser un monociclo que presenta 3 a 7 miembros anulares (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que presenta 7 a 10 elementos anulares (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette Leo A., “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28, y J. Am. Chem. Soc. 82:5566, 1960. El término “heterociclilo” incluye además radicales en los que los radicales heterociclo se condensan con un anillo saturado o parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque sin limitación, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidonilo, oxopiperazinilo, 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-azabíclico[3.1.0]hexanilo, 3-azabíclico[4.1.0]heptanilo, azabíclico[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizínil y N-piridil ureas. Los restos espiro también se encuentran incluidos dentro del alcance de la presente definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico en los que 2 átomos anulares se sustituyen con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente memoria opcionalmente se sustituyen independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

50 El término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (por lo menos uno de los cuales es aromático) de 5 a 20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los 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, bencimidazolilo, 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 opcionalmente se sustituyen independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

60 Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar enlazados mediante carbono (enlace de carbono) o nitrógeno (enlace de nitrógeno) cuando resulte posible. A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos o heteroarilos enlazados mediante carbono se encuentran enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina; en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina; en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina; en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol; en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol; en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol; en la posición 2 o 3 de una

aziridina; en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina; en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina.

5 A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos o heteroarilos enlazados mediante nitrógeno se encuentran 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, en la posición 2 de un isoindol o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina, y en la posición 9 de un carbazol o  $\beta$ -carbolina.

10 Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren al tratamiento terapéutico, en el que el objetivo es ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la extensión de artritis o cáncer. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque sin limitación, el alivio de síntomas, la disminución del grado de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, el retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de enfermedad, y la remisión (parcial o total), sea detectable o indetectable. El “tratamiento” también puede referirse a  
15 prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento. Los que requieren tratamiento incluyen aquellos que presentan la condición o trastorno.

20 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, condición o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrito en la presente memoria. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer, reducir el tamaño tumoral, inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de células de cáncer en órganos periféricos, inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la metástasis tumoral, inhibir, en cierto grado, el crecimiento tumoral, y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En la medida en que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o eliminar las células de cáncer existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse mediante, por ejemplo, la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y/o la determinación de la tasa de respuesta (TR).  
25

30 La expresión “trastorno inflamatorio” tal como se utiliza en la presente memoria puede referirse a cualquier enfermedad, trastorno o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daños a tejidos del huésped, o pérdida de la función de tejidos. La expresión “trastorno inflamatorio” se refiere además a un estado patológico mediado por el flujo de entrada de leucocitos y/o la quimiotaxis de neutrófilos.  
35

El término “inflamación” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una respuesta protectora localizada inducida por lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o circunscribir (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido dañado. La inflamación notablemente está asociada al flujo de entrada de leucocitos y/o a quimiotaxis de neutrófilos. La inflamación puede resultar de la infección con organismos patogénicos y virus y de medios no infecciosos, tales como traumatismos o reperusión tras infarto de miocardio o ictus, respuesta inmunológica frente a un antígeno foráneo, y respuestas autoinmunitarias. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los trastornos inflamatorios susceptibles de tratamiento con compuestos de fórmula I comprenden los trastornos asociados a reacciones del sistema de defensa específico, así como a reacciones del sistema de defensa no específico.  
40  
45

La expresión “sistema de defensa específico” se refiere al componente del sistema inmunológico que reacciona frente a la presencia de antígenos específicos. Los ejemplos de inflamación que resulta de una respuesta del sistema de defensa específico incluyen la respuesta clásica a antígenos foráneos, las enfermedades autoinmunitarias y la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado mediada por células T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de tejidos trasplantados sólidos y órganos, por ejemplo los trasplantes de riñón y de médula ósea, y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) son otros ejemplos de reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.  
50

La expresión “sistema de defensa no específico” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por leucocitos que no son capaces de memoria inmunológica (por ejemplo granulocitos y macrófagos). Los ejemplos de inflamación que resulta, por lo menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico incluyen inflamación asociada a condiciones tales como el síndrome diséico (agudo) del adulto (SDRA) o los síndromes de daño a múltiples órganos; el daño por reperusión; la glomerulonefritis aguda; la artritis reactiva; las dermatosis con componentes inflamatorios agudos; la meningitis purulenta aguda u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central tales como el ictus, el daño térmico, la enfermedad intestinal inflamatoria, los síndromes asociados a la transfusión de granulocitos y la toxicidad inducida por citocinas.  
55  
60

La expresión “enfermedad autoinmunitaria” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier grupo de trastornos en el que el daño a los tejidos se asocia a respuestas humorales o mediadas por células contra los propios constituyentes corporales.  
65

La expresión “enfermedad alérgica” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualesquiera síntomas, daño a tejidos o pérdida de función tisular resultante de la alergia. La expresión “enfermedad artrítica” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier enfermedad que se caracterice por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a una diversidad de etiologías. El término “dermatitis” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por inflamación de la piel atribuible a una diversidad de etiologías. La expresión “rechazo del trasplante” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier reacción inmunológica dirigida contra el tejido injertado, tal como órganos o células (por ejemplo, médula ósea), caracterizada por una pérdida de función de los tejidos injertados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia. Los métodos terapéuticos de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento de trastornos asociados con activación de células inflamatorias.

La expresión “activación de células inflamatorias” se refiere a la inducción por un estímulo (incluyendo, aunque sin limitación, citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, aunque sin limitación, citocinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoideos o aminas vasoactivas) o la expresión en superficie celular de nuevos mediadores o un número incrementado de los mismos (incluyendo, aunque sin limitación, antígenos de histocompatibilidad mayor o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, aunque sin limitación, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares, tales como neutrófilos, basófilos eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). El experto en la materia apreciará que la activación de un fenotipo 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 de “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 conciencia) y, a dosis más altas, con efectos antiinflamatorios (que reduce la inflamación). La expresión “no esteroideo” se utiliza para distinguir dichos fármacos de los esteroideos, los cuales (entre un amplio abanico de otros efectos) presentan una acción similar antiinflamatoria y de depresión de eicosanoides. Como analgésicos, los AINE son poco habituales en el aspecto de que son no narcóticos. Los AINE incluyen aspirina, ibuprofeno y naproxeno. Los AINE están indicados habitualmente para el tratamiento de condiciones agudas y crónicas, en las que se encuentra presente el dolor y la inflamación. Los AINE están generalmente indicados para el alivio sintomático de las condiciones siguientes: artritis reumatoide, osteoartritis, artropatías inflamatorias (por ejemplo la espondilitis anquilosante, la artritis sorriática, el síndrome de Reiter, la gota aguda, la dismenorrea, el dolor óseo metastásico, la cefalea y la migraña, el dolor postoperatorio, el dolor leve a moderado debido a inflamación y lesiones a los tejidos, la pirexia, el íleo y el 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 (él mismo derivado de la bicapa fosfolipídica celular por fosfolipasa A<sub>2</sub>). Las prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como moléculas mensajero en el proceso de inflamación. Los inhibidores de COX-2 incluyen celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

El término “cáncer” se refiere o describe el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza típicamente por el crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, aunque sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia, o las neoplasias linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo cáncer de células escamosas epiteliales), el cáncer de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (“CPCNP”), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo el cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma peneano, así como el cáncer de cabeza y cuello.

Un “agente quimioterápico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Las clases de los agentes quimioterápicos incluyen, aunque sin limitación, agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales con actividad antimetabólica, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de cinasa. Los agentes quimioterápicos incluyen compuestos utilizados en “terapia dirigida” y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, CAS n<sup>o</sup> 51-21-8), gemcitabina (Gemzar<sup>®</sup>, Lilly), PD-0325901 (CAS n<sup>o</sup> 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS n<sup>o</sup> 15663-27-1), carboplatino (CAS n<sup>o</sup> 41575-94-4), paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,5,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trien-9-carboxamida, CAS n<sup>o</sup> 85622-93-1, Temodar<sup>®</sup>, Temodal<sup>®</sup>, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, Nolvadex<sup>®</sup>, Istubal<sup>®</sup>, Valodex<sup>®</sup>) y doxorubicina (Adriamycin<sup>®</sup>), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Los ejemplos adicionales de agentes quimioterápicos incluyen oxaliplatino (Eloxatin<sup>®</sup>, Sanofi), bortezomib (Velcade<sup>®</sup>, Millennium Pharm.), sunitinib (Sunitinib<sup>®</sup>, SU11248, Pfizer), letrozol (Femara<sup>®</sup>, Novartis), mesilato de imatinib (Gleevec<sup>®</sup>, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento nº WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Exelixis), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, Rapamune<sup>®</sup>, Wyeth), lapatinib (Tykerb<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (Sarasar<sup>™</sup>, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (Iressa<sup>®</sup>, AstraZeneca), irinotecán (Camptosar<sup>®</sup>, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (Zarnestra<sup>™</sup>, Johnson & Johnson), Abraxane<sup>™</sup> (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas construidas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, Zactima<sup>®</sup>, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271, Sugen), temsirolimus (Torisel<sup>®</sup>, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (Telcyta<sup>®</sup>, Telike), tiotepa y ciclofosfamida (Cytoxan<sup>®</sup>, Neosar<sup>®</sup>); sulfonatos de alquilo, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo alretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo su adozelesina, carzelesina y análogos sintéticos de 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 nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos enedina (por ejemplo caliqueamicina, caliqueamicina gamma-1I, caliqueamicina omega-1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 33:183-186, 1994); dinemicina; dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina, así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína enedina relacionados), aclacinomisininas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona; antiandrógenos, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico, tales como ácido prolinico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK<sup>®</sup> (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2''-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (Navelbine<sup>®</sup>); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (Xeloda<sup>®</sup>, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico, y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

También se encuentran incluidos en la definición de "agente quimioterápico": (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre los tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo Nolvadex<sup>®</sup>; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona y Fareston<sup>®</sup> (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, Megase<sup>®</sup> (acetato de megestrol), Aromasin<sup>®</sup> (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, Rivisor<sup>®</sup> (vorozol), Femara<sup>®</sup> (letrozol, Novartis) y Arimidex<sup>®</sup> (anastrozol, AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprólido y goserelina, así como troxacitabina (un análogo de citosina nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína cinasa, tales como inhibidores de MEK (documento nº WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido cinasa, (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización que participan en la proliferación celular aberrante, por ejemplo PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (Genasense<sup>®</sup>, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión del FCEV (por ejemplo Angiozyme<sup>®</sup>) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo Allovectin<sup>®</sup>, Leuvectin<sup>®</sup> y Vaxid<sup>®</sup>; proleukin<sup>®</sup> rIL-2; inhibidores de topoisomerasa-1, tales como Lurtotecan<sup>®</sup>, Abarelix<sup>®</sup> mRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>, Genentech) y sales, ácidos y



derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

También se encuentran incluidos en la definición de “agente quimioterápico” anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>, Genentech); cetuximab (Erbix<sup>®</sup>, Imclone); panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>, Amgen), rituximab (Rituxan<sup>®</sup>, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (Omnitarg<sup>™</sup>, 2C4, Genentech), trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado de anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg<sup>®</sup>, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterápicos en combinación con inhibidores de la Btk de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab 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, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Un “metabolito” es un producto producido mediante metabolismo en el cuerpo, de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas habituales conocidas en la técnica, y pueden determinarse sus actividades utilizando ensayos tales como los indicados en la presente memoria. Dichos productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

El término “prospecto” se utiliza para referirse a instrucciones incluidas habitualmente en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos.

El término “quiral” se refiere a moléculas que presentan la propiedad de no superponibilidad de la pareja de imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles sobre su pareja de imagen especular.

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que presentan una constitución química idéntica pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término “diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros presentan propiedades físicas diferentes, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

Los “enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en la presente memoria siguen generalmente S.P. Parker, ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel E. y Wilen S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de hacer rotar el plano de la luz polarizada en un plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, o (+) y (-), se utilizan para referirse al signo de rotación de la luz polarizada en un plano provocada por el compuesto, en donde (-) o 1 se refiere a que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, produciéndose en el caso de que no haya estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Las expresiones “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica. En un aspecto, un estereoisómero de la presente invención puede encontrarse presente en forma predominante, por ejemplo ee (exceso enantiomérico) superior a 50%, ee superior a

80%, ee superior a 90%, ee superior a 95% o ee superior a 99%.

Las expresiones “tautómero” o “forma tautomérica” se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles superando una barrera energética reducida. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.

El término “diastereómero” se refiere a moléculas estereoisoméricas que no son enantiómeros. Los diastereómeros incluyen los isómeros cis-trans y los isómeros conformacionales que presentan la misma fórmula molecular pero que presentan una estructura geométrica diferente.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplificativas incluyen, aunque sin limitación, las sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesilato”, etanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden presentar múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

En el caso de que el compuesto de la invención sea una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible de la técnica, por ejemplo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico; un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

En el caso de que el compuesto de la invención sea un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino-térreo, o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, aunque sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amonio, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprende una formulación, y/o el mamífero tratado con la misma.

Un “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, aunque sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Las expresiones “compuesto de la presente invención” y “compuestos de la presente invención” incluyen compuestos de fórmula I y estereoisómeros, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

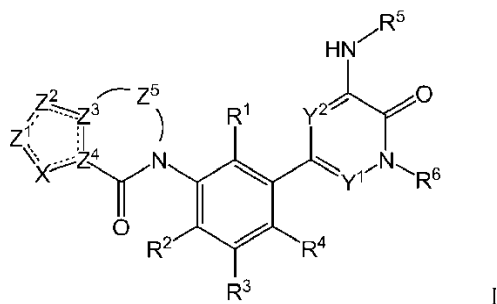
Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente memoria, incluyendo compuestos de fórmula I, también pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos, y mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente memoria, incluyendo los compuestos de fórmula I, también pretende representar formas no marcadas, así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados presentan estructuras ilustradas mediante las fórmulas proporcionadas en la presente memoria, a excepción de que uno o más átomos han sido sustituidos por un átomo que presenta una masa atómica o número atómico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, aunque sin limitación, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl y 125I. Diversos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan

isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Dichos compuestos isotópicamente marcados pueden resultar útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacciones, técnicas de detección o de imagen tales como la tomografía de emisión de positrones (TEP) o la tomografía computerizada de emisión de fotones únicos (TCEFU), incluyendo los ensayos de distribución en tejidos de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención marcados o sustituidos con deuterio pueden presentar propiedades de MFFC (metabolismo del fármaco y farmacocinética) mejoradas, referentes a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida in vivo incrementada o requisitos de dosis reducidos. Un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  puede resultar útil para estudios de TEP o TCEFU. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o  $\text{D}$ ) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida in vivo incrementada o unos requisitos de dosis reducidos o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en el presente contexto se considera un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, concretamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no señalado específicamente como isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de dicho átomo. A menos que se indique lo contrario, en el caso de que una posición se indique específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición presenta hidrógeno en la composición isotópica de su abundancia natural. De acuerdo con lo anterior, en los compuestos de la presente invención cualquier átomo señalado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

#### 25 COMPUESTOS DE PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA

La presente invención proporciona compuestos de piridona y aza-piridona de fórmula I, incluyendo fórmulas la-bf, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por la cinasa Btk.



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

35  $\text{R}^1$  es H, D, F, Cl, CN,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , heteroarilo seleccionado de imidazolilo y pirazolilo, heterociclilo seleccionado de oxetanilo y azetidínulo, y alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ;

40  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se seleccionan independientemente de H, D, F, Cl,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , y alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ;

45  $\text{R}^5$  es arilo de  $\text{C}_6\text{-C}_{20}$  opcionalmente sustituido, carbociclilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ , heterociclilo de  $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ , heteroarilo de  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ ,  $-(\text{aril } \text{C}_6\text{-C}_{20})\text{-}(\text{heterociclilo de } \text{C}_2\text{-C}_{20})$ ,  $-(\text{heteroaril } \text{C}_1\text{-C}_{20})\text{-}(\text{heterociclilo de } \text{C}_2\text{-C}_{20})$ ,  $-(\text{heteroaril } \text{C}_1\text{-C}_{20})\text{-}(\text{alquilo de } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , o  $-(\text{heteroaril } \text{C}_1\text{-C}_{20})\text{-C(=O)-}(\text{heterociclilo } \text{C}_2\text{-C}_{20})$ ;

45  $\text{R}^6$  es H, F,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , o alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_3$  opcionalmente sustituido;

X es S,  $\text{S(=O)}$ ,  $\text{S(=O)}_2$ , N,  $\text{NR}^6$ , O, o  $\text{CR}^7$ ;

50  $\text{R}^7$  se selecciona independientemente de H, D, F, Cl,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , y  $-\text{OCH}_3$ ;

$\text{Y}^1$  e  $\text{Y}^2$  se seleccionan independientemente de  $\text{CR}^6$  y N;

55  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$ , y Z se seleccionan independientemente de C,  $\text{CR}^7$ , y N;

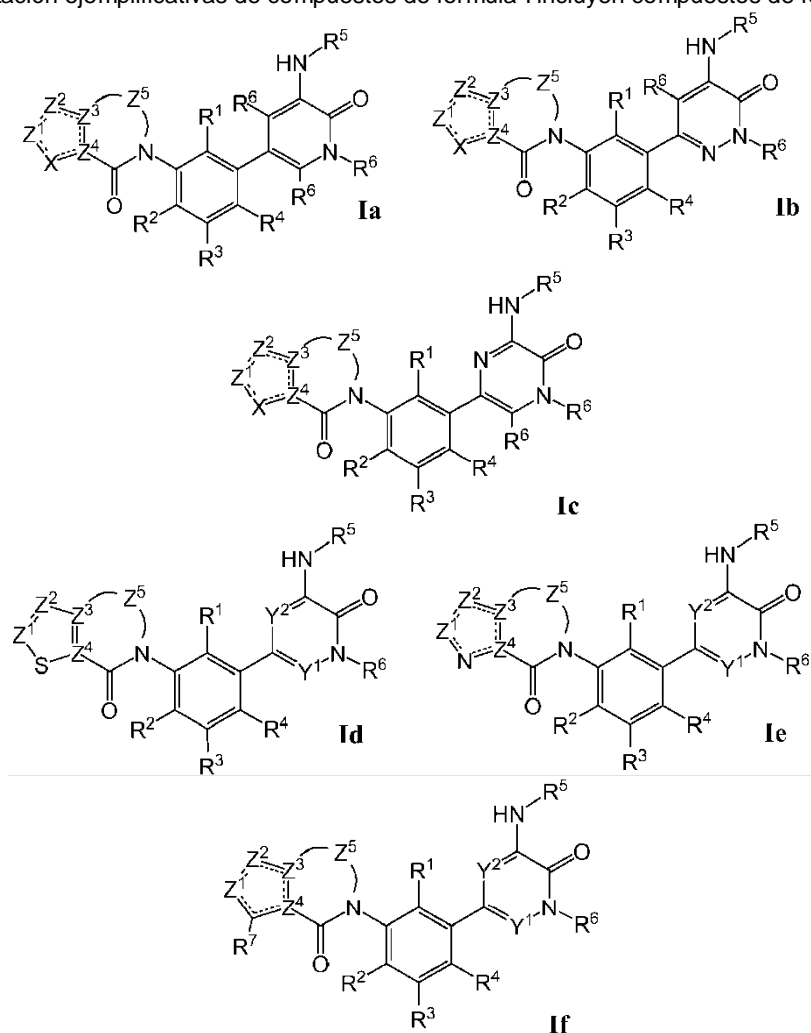
Z<sup>5</sup> se seleccionado de -C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>C(=O)-, -CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>-, -CR<sup>3</sup>=N-, -N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-, y -OC(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-;

5 uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup>, o X y Z<sup>1</sup>, en el que X no es S, S(=O), o S(=O)<sub>2</sub>, forma un anillo arilo, carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco, seis o siete miembros;

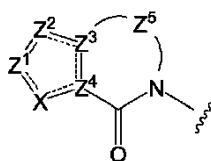
10 en el que alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de D, F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</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>-CN, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -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>, -NO<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>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -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>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, azetidino, 1-metilazetidino-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidino-1-ilmetilo, oxetanilo, y morfolino.

15 En un aspecto, los compuestos de fórmula I son 3-amino-5-fenil piridin-2(1H)-ona **1a** en la que Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> son CR<sup>6</sup>, 4-amino-6-fenil piridazin-3(2H)-ona **1b** en la que Y<sup>1</sup> es N y Y<sup>2</sup> es CR<sup>6</sup>, y 3-amino-5-fenil pirazin-2(1H)-onas **1c** en las que Y<sup>1</sup> es CR<sup>6</sup> y Y<sup>2</sup> es N.

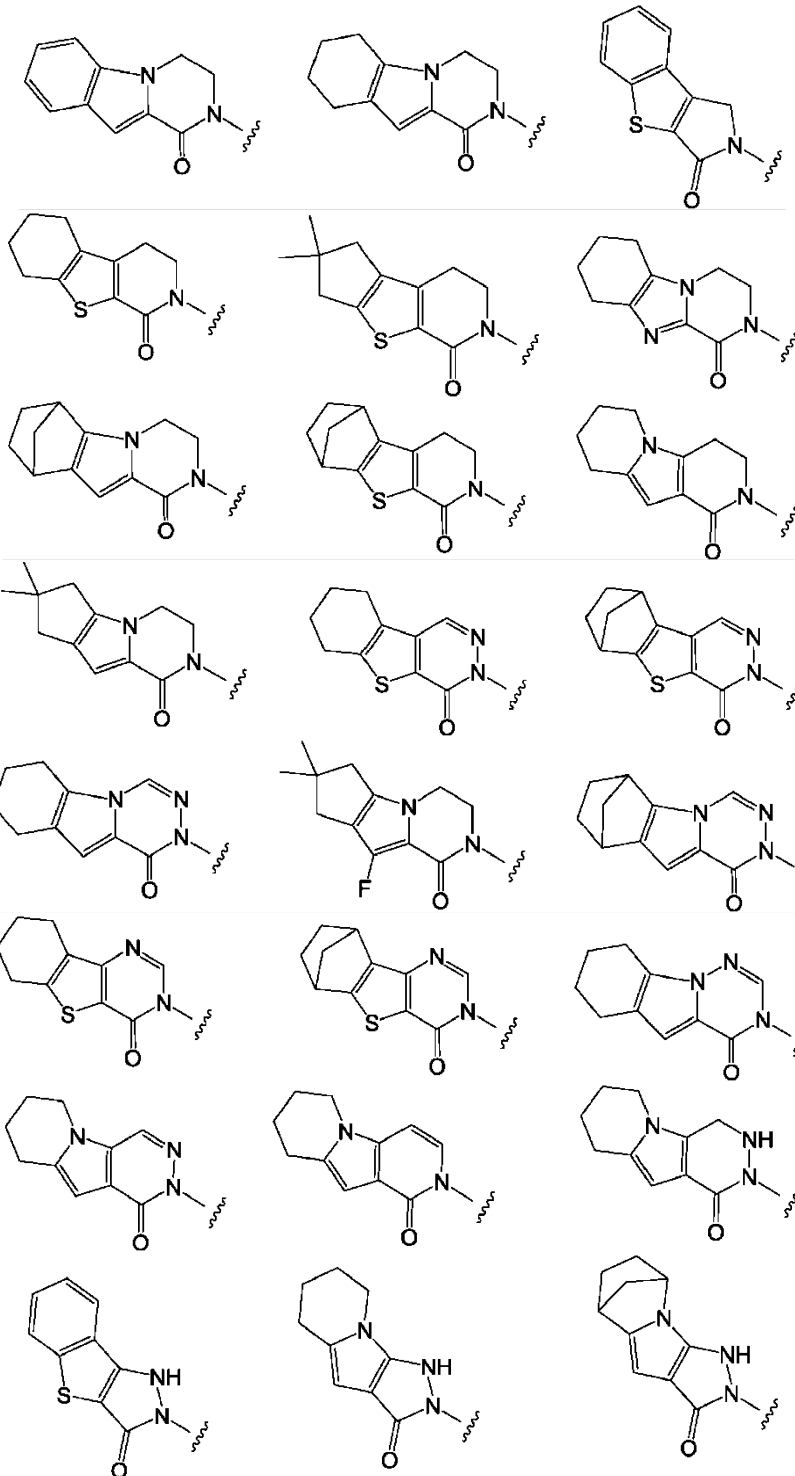
20 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen compuestos de fórmulas 1a-1f:



25 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen en los que el grupo:



forma las estructuras:



5

10

en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen en los que el grupo fenilo central está sustituido o no sustituido tal como: (i)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son cada uno H; (ii) o uno o más de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son F; (iii)  $R^1$  se selecciona de F,  $-CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ , y  $-CF_3$ ; (iv)  $R^1$  es  $-CH_2OH$ ; (v)  $R^3$  es F; y (vi)  $R^1$  es  $-CH_2OH$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son cada uno H, y  $R^3$  es F.

15

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen en los que  $R^5$  es arilo de  $C_6-C_{20}$  opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo y naftilo.

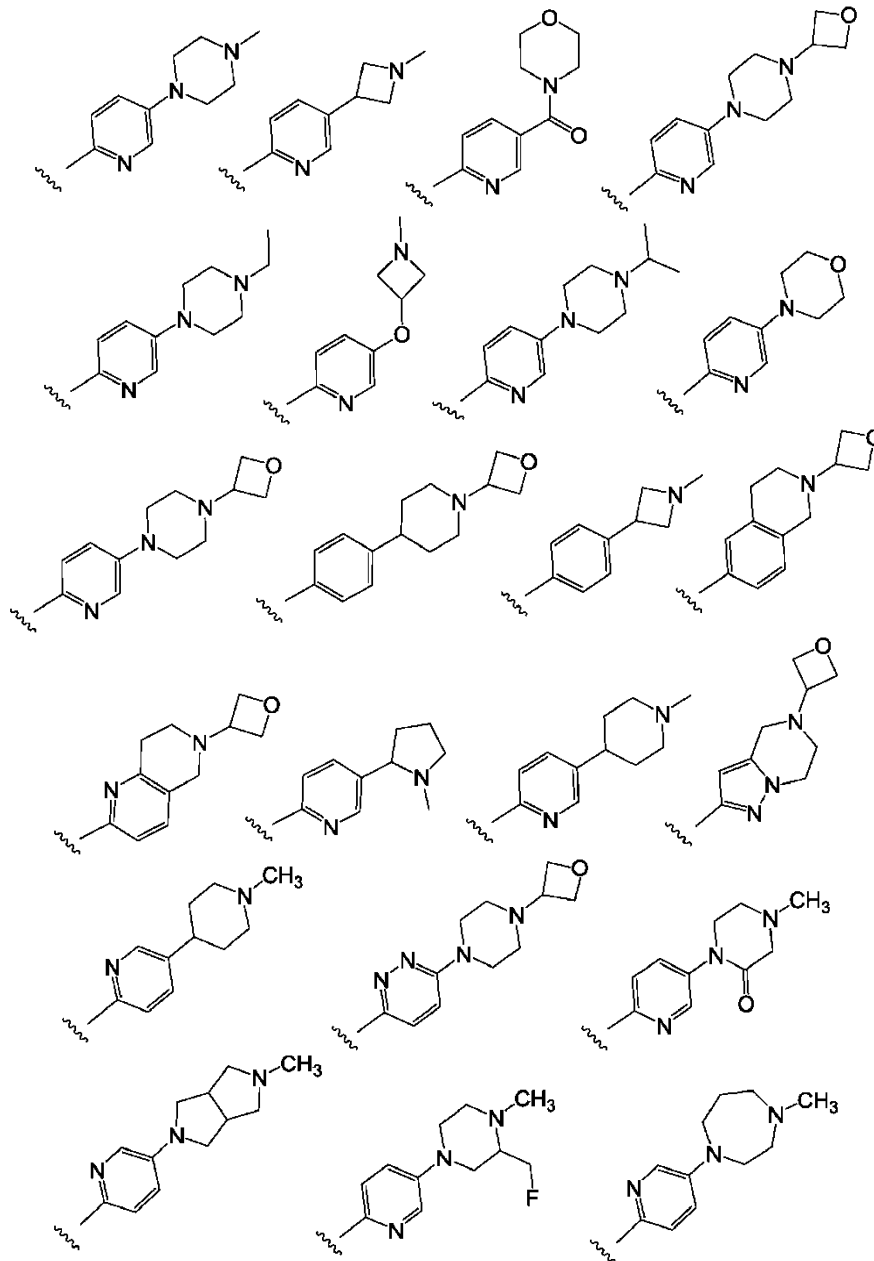
20

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen en los que R<sup>5</sup> es carbociclilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

5 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen en los que R<sup>5</sup> es heterociclilo de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de oxetanilo, azetidino, pirrolidino, tetrahydrofurilo, piperidino, piperazino, morfolino, y tetrahidropirano.

10 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen en los que R<sup>5</sup> es heteroarilo de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido seleccionado de 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 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen en los que R<sup>5</sup> se selecciona de las estructuras:



20

en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

25 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de formula I incluyen en los que R<sup>6</sup> es H.

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen en los que  $Y^1$  es  $CR^6$  y  $Y^2$  es N.

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen en los que  $Y^1$  es N y  $Y^2$  es  $CR^6$ .

5 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen en los que  $Y^1$  y  $Y^2$  son cada uno  $CR^6$ .

10 Cada línea continua/discontinua, ---, en el anillo de cinco miembros formado por X,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ , y  $Z^4$  en las estructuras de compuestos de fórmula I representa un enlace sencillo o un enlace doble, con la condición de que cualquiera de dos dobles enlaces en el anillo no son adyacentes.

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

20 Además, la presente invención comprende todos los diastereómeros, incluyendo los isómeros cis-trans (geométricos) y conformacionales. Por ejemplo, en el caso de que un compuesto de fórmula I incorpore un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como las mezclas de las mismas, se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención.

25 En las estructuras mostradas en la presente memoria, cuando no se especifique la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando se especifique la estereoquímica con una cuña negra o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se considera especificado y definido.

30 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tanto no solvatada como solvatada, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención comprenda tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

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

#### 40 EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Las eficacias relativas de los compuestos de fórmula I como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse determinando las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en un grado predefinido, comparando entonces los resultados. Típicamente, la determinación preferente es la concentración que inhibe 50% de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora al 50%, o "IC<sub>50</sub>". La determinación de los valores de IC<sub>50</sub> puede llevarse a cabo utilizando técnicas convencionales conocidas de la técnica. En general, puede determinarse una IC<sub>50</sub> midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor a estudio. Los valores obtenidos experimentalmente de actividad enzimática se representan entonces en un gráfico frente a las concentraciones de inhibidor utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra una actividad enzimática del 50% (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se considera que es el valor de IC<sub>50</sub>. Análogamente, pueden definirse otras concentraciones inhibidoras mediante determinaciones apropiadas de la actividad. Por ejemplo, en algunos contextos puede resultar deseable establecer una concentración inhibidora al 90%, es decir, IC<sub>90</sub>, etc.

55 Los compuestos de fórmula I se sometieron a ensayo mediante un ensayo bioquímico estándar de cinasa Btk (Ejemplo 901).

Un procedimiento general para un ensayo celular estándar de cinasa Btk que puede utilizarse para ensayar compuestos de fórmula I es un ensayo de Btk de células Ramos (Ejemplos 902).

60 Puede utilizarse un ensayo celular estándar de proliferación de células B para ensayar compuestos de fórmula I con células B que han sido purificadas a partir de bazo de ratones Balb/c (Ejemplo 903).

Puede utilizarse un ensayo estándar de proliferación de células T para ensayar compuestos de fórmula I con células T purificadas a partir de bazo de ratones Balb/c (Ejemplo 904).

65 Puede llevarse a cabo un ensayo de inhibición de CD86 con compuestos de fórmula I para la inhibición de la

actividad de las células B utilizando esplenocitos de ratón totales purificados a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad (Ejemplo 905).

5 Puede llevarse a cabo un ensayo de supervivencia de células B-ALL con compuestos de fórmula I con el fin de medir el número de células B-ALL viables en cultivo (Ejemplo 906).

Puede llevarse a cabo un ensayo de sangre completa de CD69 con compuestos de fórmula I con el fin de determinar la capacidad de los compuestos para inhibir la producción de CD69 por los linfocitos B en sangre completa humana activada mediante entrecruzamiento de IgM superficial con F(ab')<sub>2</sub> de cabra anti-IgM humana (Ejemplo 907).

10 Los compuestos de fórmula I ejemplificativos en las Tablas 1, 2 y 3 se prepararon, se caracterizaron y se ensayaron para determinar la inhibición de la Btk según los métodos de la presente invención, y tienen las estructuras y nombres correspondientes siguientes (ChemDraw Ultra, versión 9.0.1 y ChemBioDraw, versión 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). En el caso de que más de un nombre esté asociado con un compuesto de fórmula I o intermedio, la estructura química definirá el compuesto.

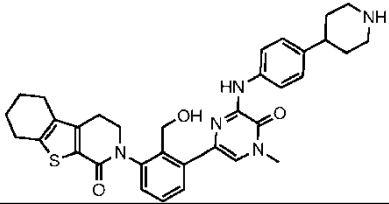
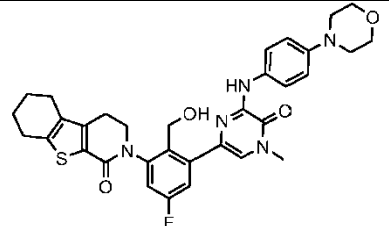
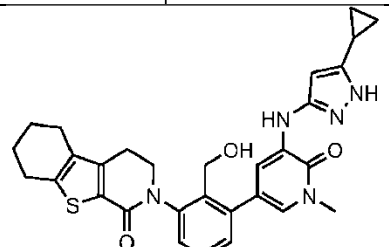
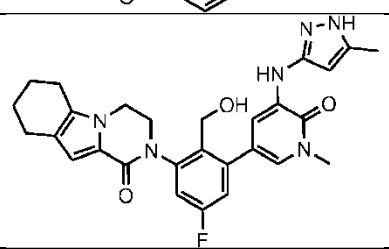
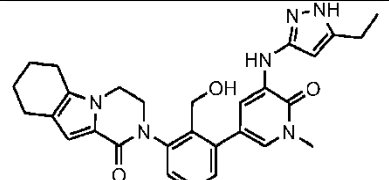
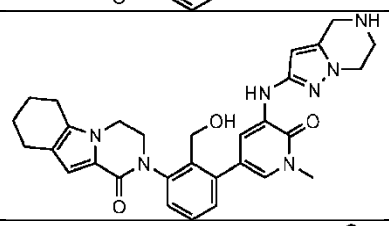
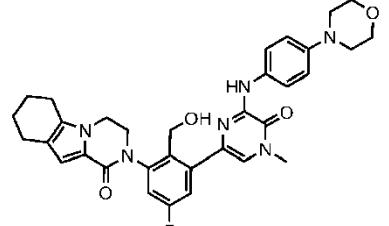
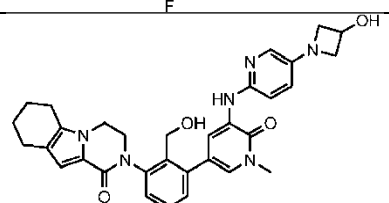
Tabla 1.

Nº	Estructura	Nombre	M + H m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
101		2-(2-metil-3-(5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazololo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	525,2	0,002
102		2-(2-metil-3-(5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazololo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	521,2	0,0229
103		4-(2-Metil-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,6H,6H,7H-pirazololo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil)-7-tia-4-azatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-5-ona	538,2	3,2
104		5-[2-(Hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.2,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	514,2	0,00087
105		10-[2-(Hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	528,2	0,010



Nº	Estructura	Nombre	M + H m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
106		2-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	525	0,0010
107		2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	581	0,0101
108		2-(3-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	582,3	0,0061
109		2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	497,2	0,0062
110		2-(3-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	541,4	0,0077
111		5-[2-(Hidroximetil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.2,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	514,2	
112		2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	499,3	

Nº	Estructura	Nombre	M + H m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
113		2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	594,3	0,005
114		2-(3-(6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	526,3	
115		5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	532,2	
116		5-[3-(6-([1-(2-Hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	547,2	0,006
118		2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona	497,2	
119		5-[2-(hidroximetil)-3-(5-([5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	575,2	0,007
120		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	586	

Nº	Estructura	Nombre	M + H m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
121		5-[2-(hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-[[4-(piperidin-4-il)fenil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	596,3	
122		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(morfolin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	616	
123		5-(3-(5-[[5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	542,1	0,003
124		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	517	
125		3-[[5-etil-1H-pirazol-3-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	513,3	
126		2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	540,3	
127		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	599	
128		2-(3-(5-(5-(3-hidroxi-azetidil-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	567,2	

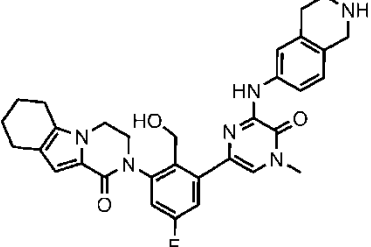
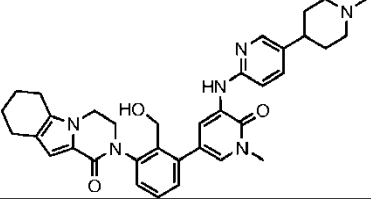
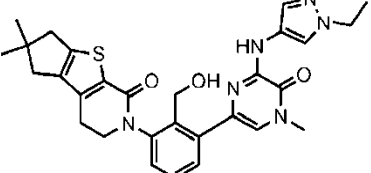
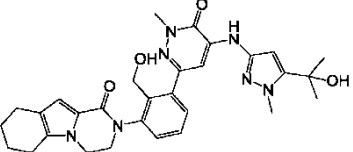
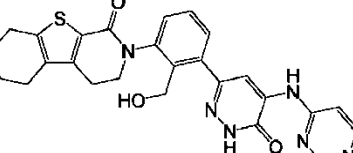
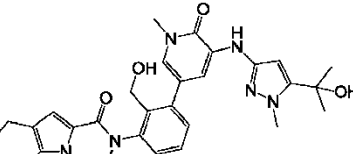
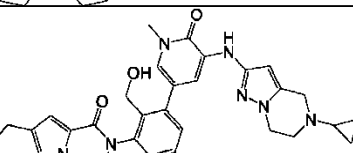
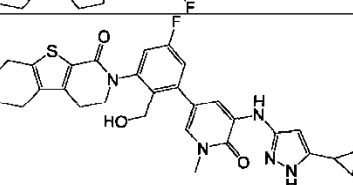
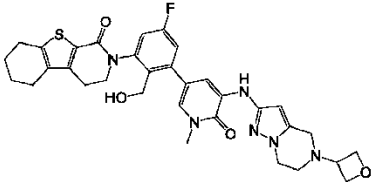
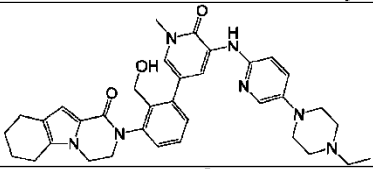
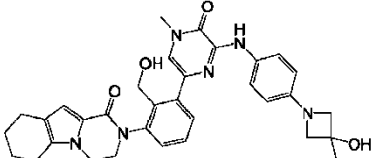
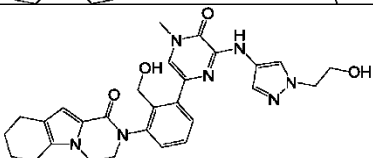
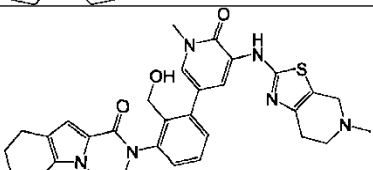
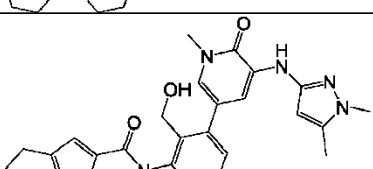
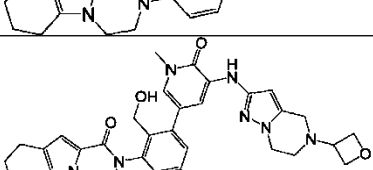
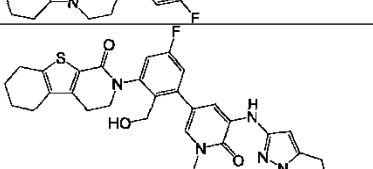
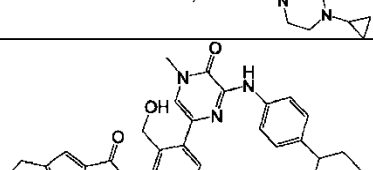
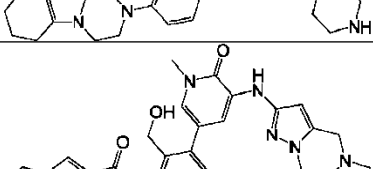
Nº	Estructura	Nombre	M + H m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
129		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-tetrahydroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	569	
130		2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	593,4	
131		5-(3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahydro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)pirazin-2(1H)-ona	545,1	0,002

Tabla 2.

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
132		2-(2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	558,3	
133		5-[2-(hidroximetil)-3-[6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^2,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	501,1	
134		5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-3-{[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	557,3	
135		3-({5-ciclopopil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	598	
136		5-(3-{5-[(5-ciclopopil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^2,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	560	

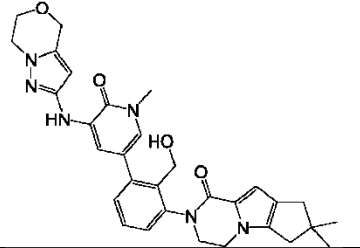
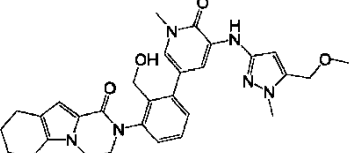
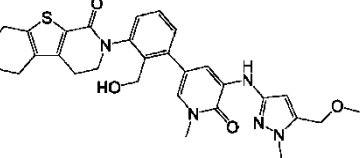
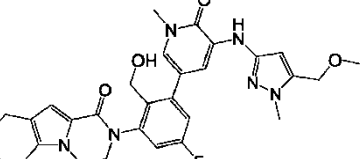
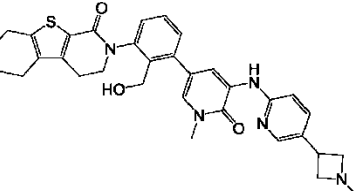
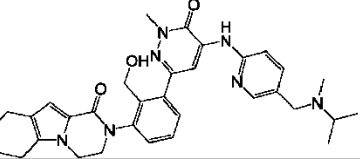
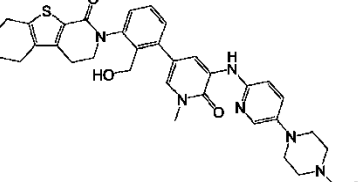
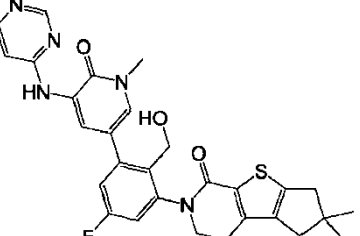
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
137		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	631	
138		3-[[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	608,3	
139		3-[[4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona	581	
140		3-[[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona	529,59	
141		2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	570,71	
142		3-[[1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	512,6	
143		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-[[5-(oxetan-3-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	613,6 8	
144		5-[3-[5-((5-ciclopropil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenilo]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	614,73	
145		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-[[4-(piperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona	579,4	
146		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	554	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
147		6-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-2-metil-4-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino}-2,3-dihidropiridazin-3-ona	542	
148		3-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	514	
149		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino}-1,2-dihidropiridin-2-ona	559	0,005
150		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino}-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	576	
151		3-[(5-(azetidin-3-il)piridin-2-il)amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	551,3	
152		1-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-1,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-2(7),8-dien-10-ona	498,2	
153		5-[2-(hidroximetil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	568,1	
154		5-[2-(hidroximetil)-3-[6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	500,1	
155		11,11,12,12,13,13-hexahidrogenio-5-[2-(hidroximetil)-3-(-metil-5-{[5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	588,2	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
156		3-({5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)metil]-1-metil-1H-pirazol-3-il}amino)-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	604,4	
157		5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-3-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	515,4	
158		5-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	568,3	
160		3-({4-[(2R)-1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il]fenil}amino)-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona	622,4	
161		3-[[1-(2-hidroxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	543	
162		5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(2-metilpiperidin-4-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	511	
163		3-{1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il}amino)-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	529	
164		5-[3-(5-[[5-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	575	
165		3-[[5-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino)-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	558	
166		5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	551,3	

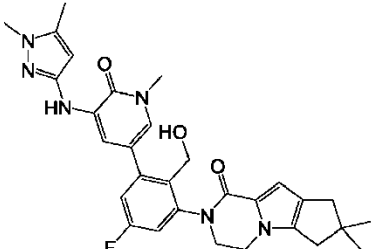
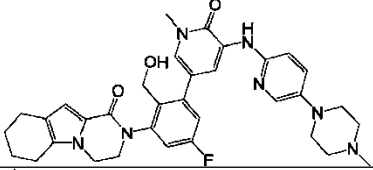
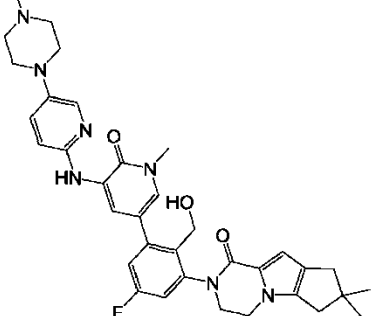
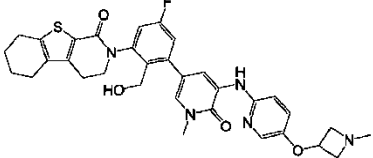
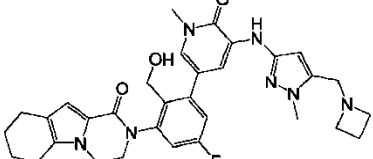
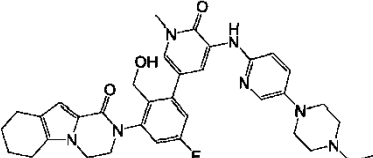
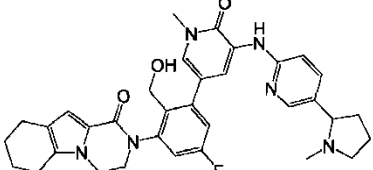
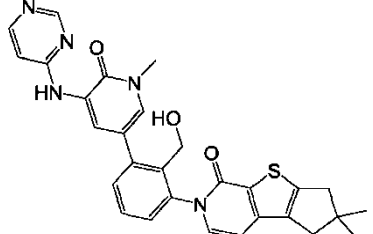
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
167		10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	511,8	
168		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	554	
169		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	558	
170		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(morfolín-4-ilcarbonil)piridin-2-il]amino]-6-oxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	626	
171		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(morfolín-4-ilcarbonil)piridin-2-il]amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	609	
172		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	565	
173		10-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	608,4	
174		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	551,4	

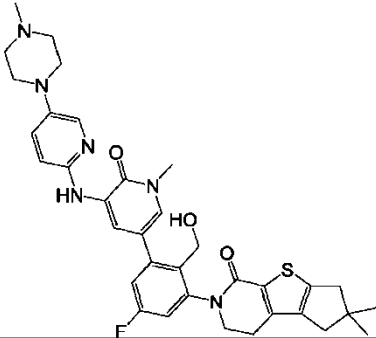
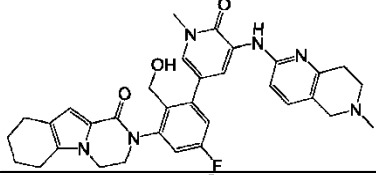
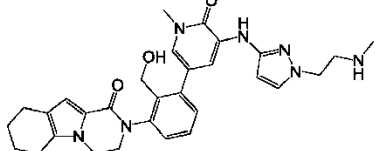
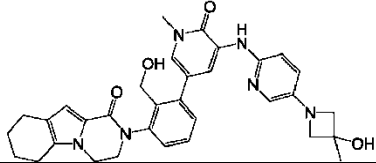
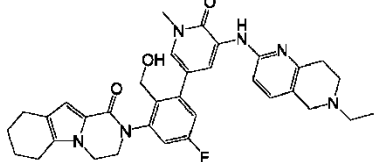
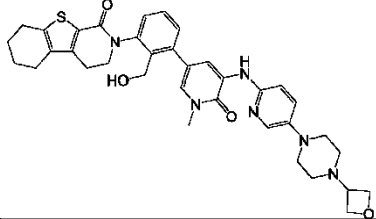
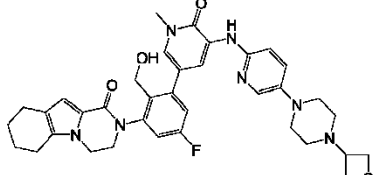
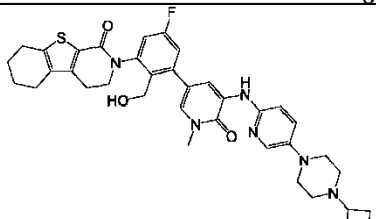


Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
175		10-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	555,3	
176		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-3-[[5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	543	
177		5-[2-(hidroximetil)-3-(5-[[5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	560	
178		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-3-[[5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	561	
179		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	582	
180		6-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-2-metil-4-[[5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-ona	582,5	
181		5-[3-(5-[[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	625,4	
182		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	546,2	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
183		10-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	572,3	
184		10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	527,2	
185		10-(3-{5-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	544,2	
186		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[(5-{[metil(propan-2-il)amino]metil}piridin-2-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	581,4	
187		6-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-4-[[5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazin-3-ona	544	
188		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[(5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	636	
189		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	529,7	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
190		10-[3-(5-([5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	622,5	
191		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	573,4	
192		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	590,2	
193		10-[2-(hidroximetil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	528,2	
194		10-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-([5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	625,3	
195		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-([5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	622	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
196		10-(3-{5-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	545,4	
197		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	612,5	0,002
198		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-([5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	626	
199		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-([5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	616	
200		3-([5-(azetidín-1-il)metil]-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	586,5	
201		3-([5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	626,4	
202		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-([5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	597,4	
203		10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6),11-trien-9-ona	526,2	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
204		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.0.2.6]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	643,3	
205		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	583	
206		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-[(1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-3-il]amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	542	
207		3-[[5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-2-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	581	
208		3-[(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	597	
209		5-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	653	
210		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	654	0,0039
211		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.2.6]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	671	

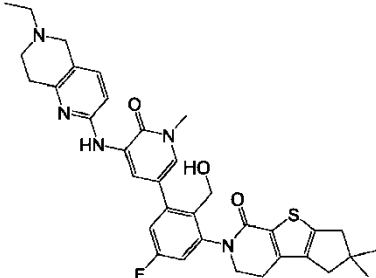
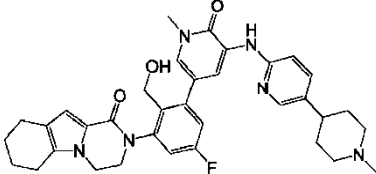
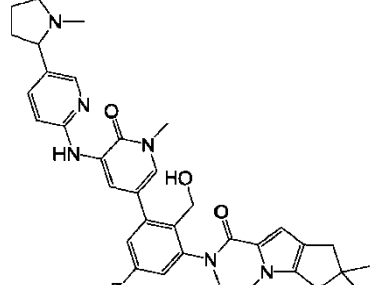
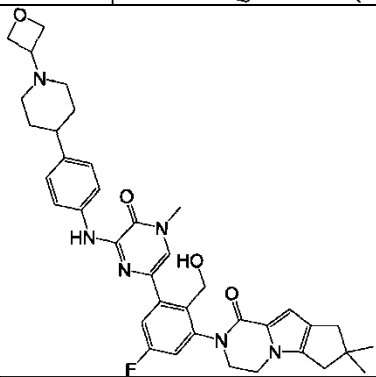
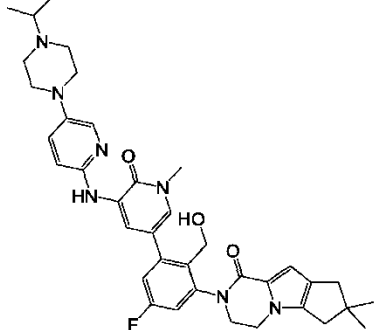
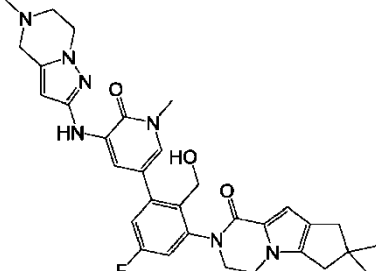
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
212		2-(5-Fluoro-2-hidroxi metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona	629	0,0010
213		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	583	
214		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-((4-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil)amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona	653,6	
215		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilazetidín-3-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	597,5	
216		Ácido [(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]-6-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-il amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]metoxi]fosfónico	608,2	
217		10-[5-fluoro-3-[5-((5-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	675,3	
218		5-(3-[5-[[6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	614	

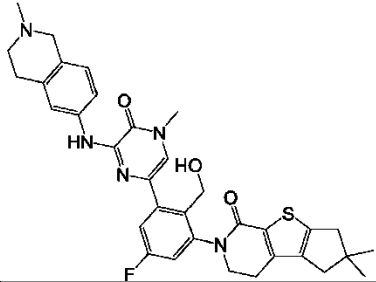
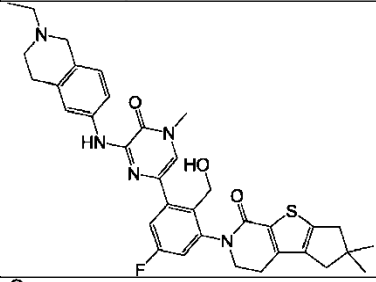
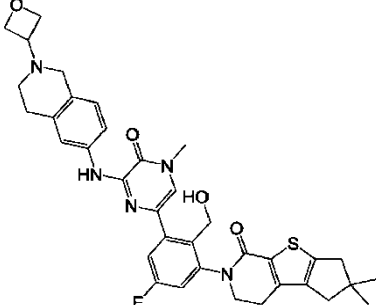
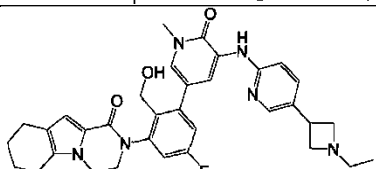
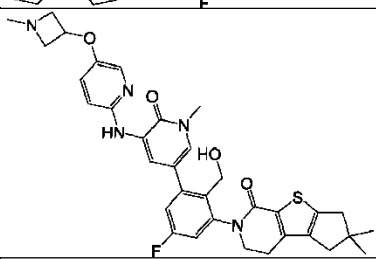
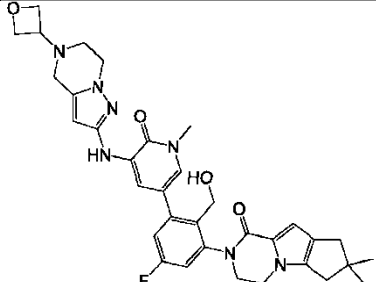
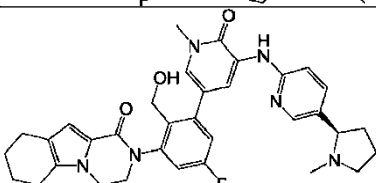
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
219		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	642	
220		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metilo,-6-oxo-5-((5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	657	
221		5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-6-il]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	600	
222		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-6-il]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	642	
223		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[[6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	600	
224		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	613,6	
225		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il)fenil]-1-metil-3-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	499,2	
226		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il)fenil]-1-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	551,2	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
227		3-[[5-(azetidín-3-il)piridín-2-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizín-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	551,2	
228		5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizín-2-il}fenil]-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-ilamino)-1,2-dihidropirazin-2-ona	551,2	
229		5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizín-2-il}fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilpirrolidín-2-il)piridín-2-il]amino]-1,2-dihidropiridín-2-ona	579,2	
230		10-[3-(5-[[5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	600,6	
231		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona	569	
232		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	586	
233		5-[3-(5-[[5-(1-etilazetidín-3-il)piridín-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	614	
234		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1,2-dihidropiridín-2-ona	572	
235		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	600,2	



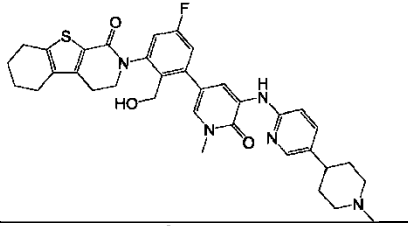
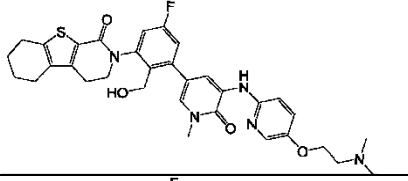
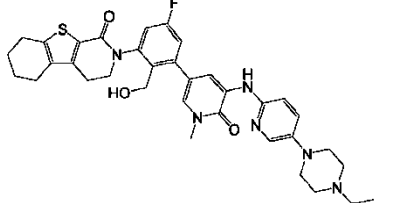
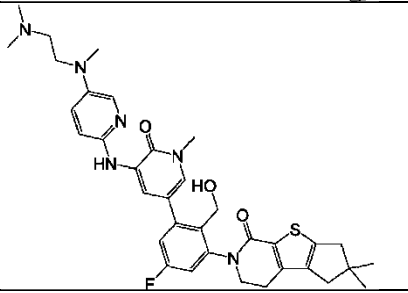
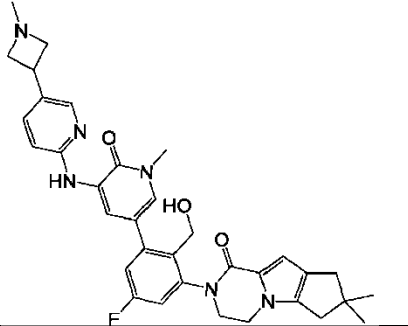
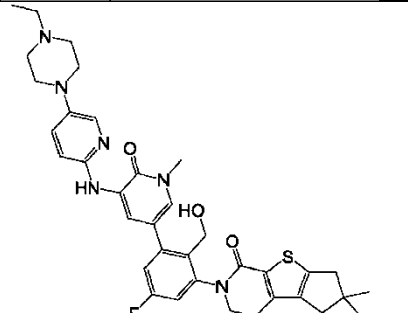
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
236		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-([5-(3-metilazetidín-1-il)piridín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	614,3	
237		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-1-metil-5-([5-[4-(oxetan-3-il)piperazín-1-il]piridín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	685,4	
238		10-[3-(5-([5-(4-etilpiperazín-1-il)piridín-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	640,6	
239		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-([5-[4-(propan-2-il)piperazín-1-il]piridín-2-il]amino)-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	671,3	
240		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-([6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	614,3	

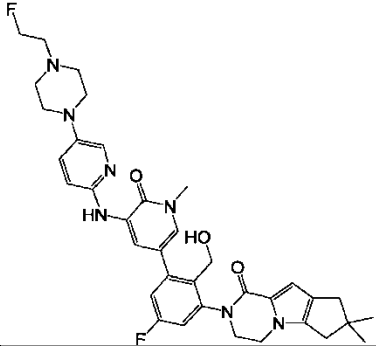
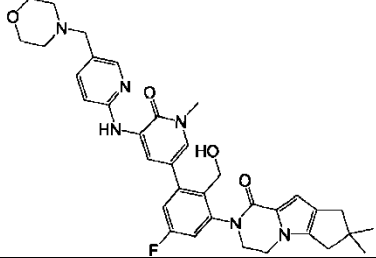
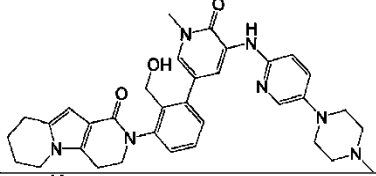
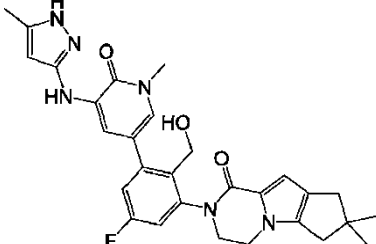
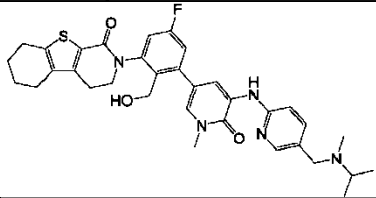
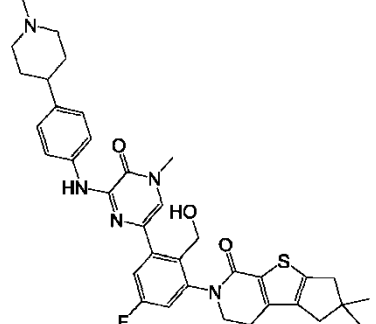
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
241		10-(3-{5-[(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	628,3	
242		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	611,5	
243		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	611,5	
244		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[4-metil-6-((4-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil)amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	667,6	
245		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-((5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	654,6	
246		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	586,6	

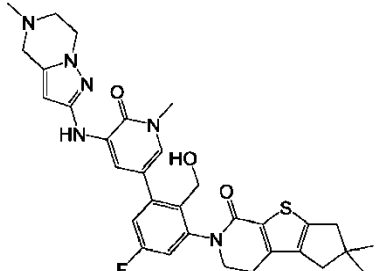
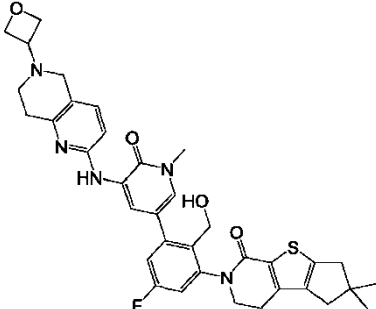
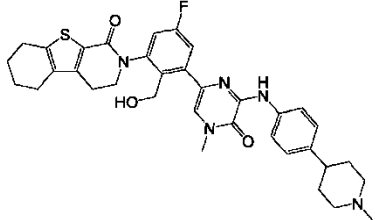
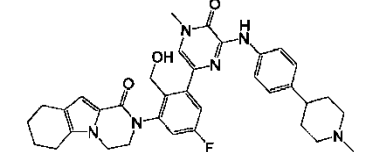
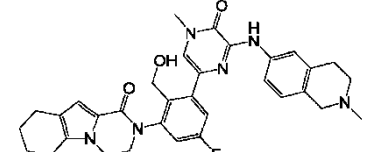
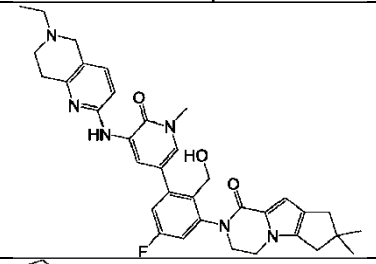
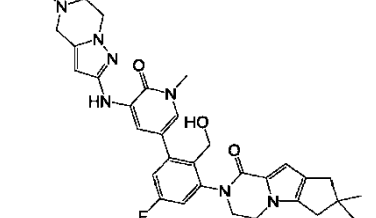
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
247		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	614	
248		10-(3-[6-[(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	628	
249		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[(2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	656	
250		3-[[5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	597	
251		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	630,3	
252		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(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)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	628,5	
253		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-((5-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	597,4	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
254		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-({5-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il}amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	597,4	
255		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{{5-(morfolin-4-il)piridin-2-il}amino}-1,2-dihidropiridin-2-ona	599	
256		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	630	
257		10-[3-(5-[[5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	628	
258		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{{2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}amino}-1,2-dihidropiridin-2-ona	624	
259		5-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	571	
260		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	625,5	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
261		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	597,5	
262		10-[3-(5-[[5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	611,5	
263		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-3-[(2-metoxipirimidin-4-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	545,5	
264		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	667,6	
265		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-((5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	653,6	0,0028
266		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	597,4	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
267		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	628	0,0038
268		5-{3-[5-((5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	618	0,0020
269		5-[3-(5-[[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	643,4	0,004
270		10-(3-{5-[[5-([2-(dimetilamino)etil](metilo)amino)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	645,3	0,0040
271		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	597,4	0,0047
272		10-[3-(5-[[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	657,6	0,0064

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
273		10-[5-fluoro-3-[[5-((5-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	658,5	0,00635
274		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	627,5	0,00234
275		5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(4-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	594,3	0,0163
276		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	531,4	0,0022
277		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	616,4	0,0034
278		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	642	0,0026

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
279		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	603	0,0049
280		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	656	0,0042
281		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	628	0,0052
282		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona	611	0,004
283		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona	583	0,0081
284		10-(3-[5-[[6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	611,5	0,0028
285		10-(3-[5-((5-etil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	600,6	0,0036

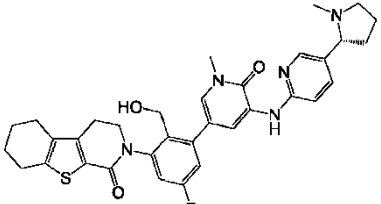
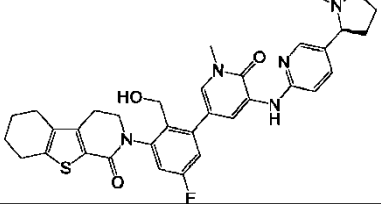
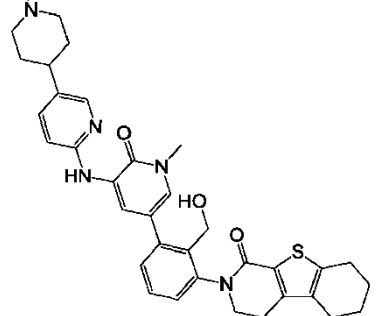
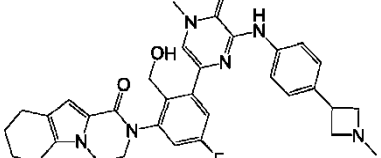
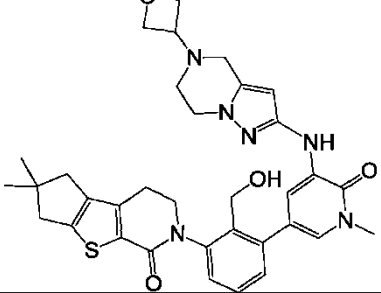
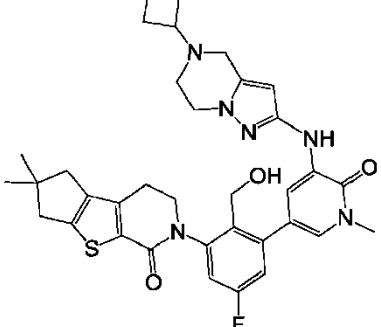


Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
286		5-(3-{5-[(5-{2-(dimetilamino)etil}(metilo)amino)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil}-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	631,3	0,0034
287		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	628,3	0,0014
288		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	614,3	0,0021
289		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(5-(morfolin-4-il)piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	616,3	0,0050
290		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	611,5	
291		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	611,5	0,00174
292		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	639,5	0,0116

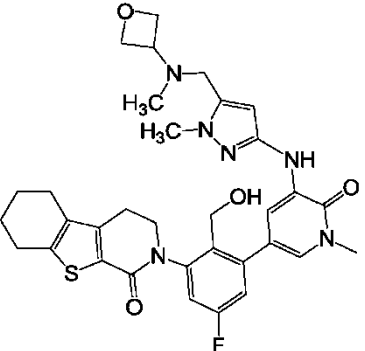
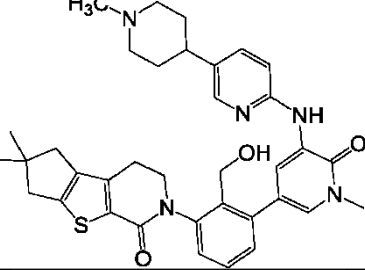
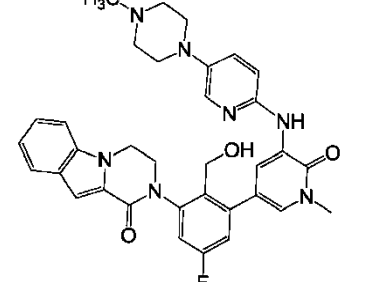
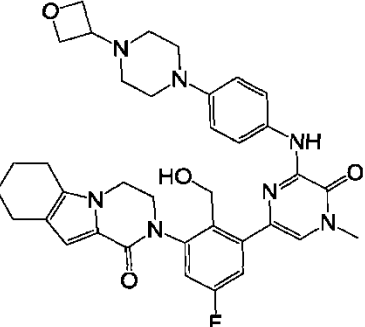
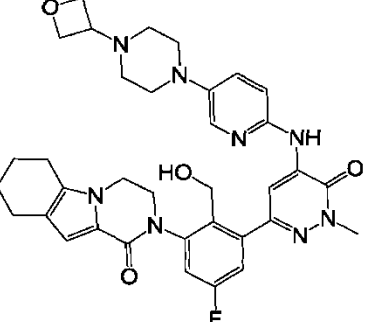
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
293		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-({5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridín-2-il}amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	599	0,0098
294		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidín-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	625	0,016
295		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidín-4-il)piridín-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il}fenil)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	642	0,0022
296		10-{3-[5-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridín-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	632	0,0030
297		3-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridín-2-il}amino)-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	601	0,0042
298		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilazetidín-3-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	614	0,0053

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
299		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	684,5	0,0087
300		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{5-[(2-metoxipirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	559,4	0,0034
301		5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-[[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona	580,4	0,0061
302		10-(3-{5-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	559,4	0,0099
303		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	670,3	0,0049
304		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	668	0,0078
305		5-[2-(hidroximetil)-3-[4-metil-6-((4-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil)amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	652	0,0171

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
306		10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.0.2.6]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	529,3	
307		6-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-2-metil-4-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-ona	595,6	0,0071
308		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	614,3	0,0033
309		5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizín-2-ilofenil}-1-metil-3-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino-1,2-dihidropiridin-2-ona	541,2	0,0165
310		3-[[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizín-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	608,3	0,0166
311		10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.0.2.6]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	650	0,0052
312		10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.0.2.6]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	667	0,043

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
313		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{[5-(2S)-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	614,2	
314		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{[5-(2R)-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	614,2	
315		5-[2-(hidroximetil)-5-[1-metil-5-(4-[1-metilpiperidin-4-il]piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	610	
316		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[(4-(1-metilazetidín-3-il)fenil)amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona	583	
317		10-[2-(hidroximetil)-3-[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]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo-[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	627	
318		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-1-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]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo-[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	645,3	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
319		2-(2-(Hidroxi metil)-3-(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)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	596	
320		5-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-3-{1-metil-5-(N-metilo,N-oxetan-3-ilamino metil-1H-pirazol-3-il)amino}-1,2-dihidropiridin-2-ona	616	
321		10-[5-Fluoro-2-(Hidroxi metil)-3-{1-metil-5-[(1-metil-5-{[metil(oxetan-3-il)amino]metil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	630	
322		10-[5-Fluoro-2-(hidroxi metil)-3-{1-metil-5-[(1-metil-5-{[metil(oxetan-3-il)amino]metil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	647	
323		10-[2-(Hidroxi metil)-3-(1-metil-5-[(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)amino]-6-oxopiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-2(6),7-dien-9-ona	607	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
324		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-5-[1-metil-5-({1-metil-5-(N-metilo,N-oxetan-3-ilaminometil)-1H-pirazol-3-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	633	
325		10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[(metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo-[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	624	
326		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	608	
327		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{{4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il}fenil}amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona	654,8	
328		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-2-metil-4-{{4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il}fenil}amino)-2,3-dihidropirazin-3-ona	655,3	

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
329		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1]benzotio[2,3-c]piridin-1-ona	625	
330		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona	655	
331		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-([4-metilpiperazin-1-il]fenil)amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona	613	
332		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	626	
333		2-(5-fluoro-2-(metoximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	626	



Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
334		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	666	
335		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	638,3	
336		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-3-fluorometil-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	644	
337		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	527	
338		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	626	

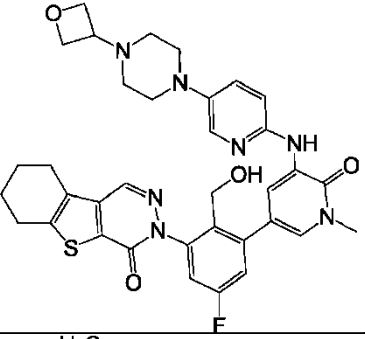
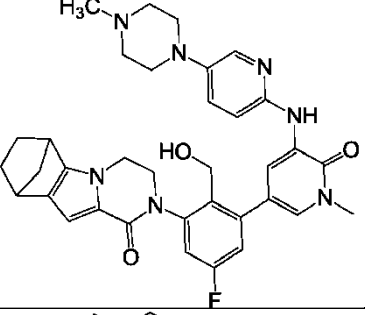
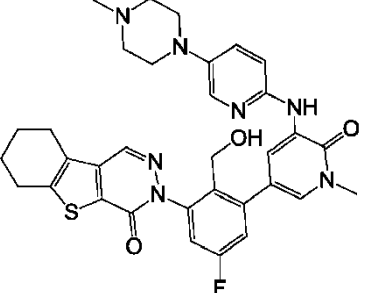
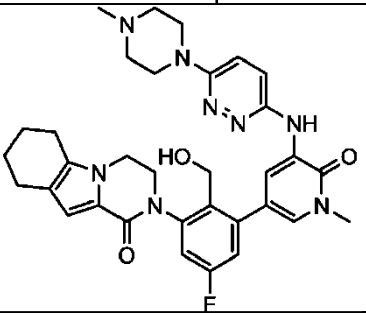
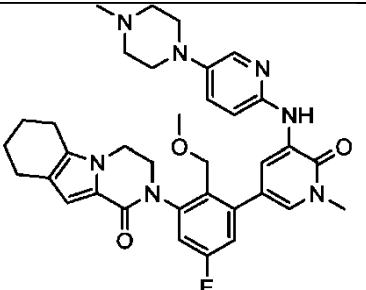
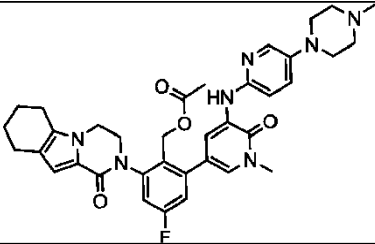
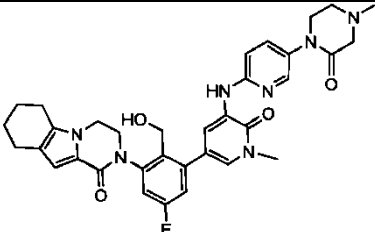
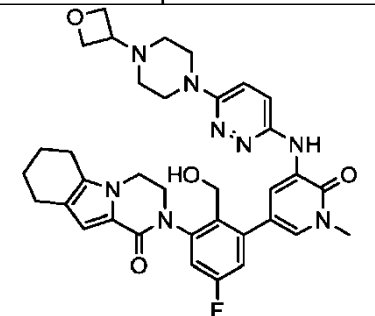
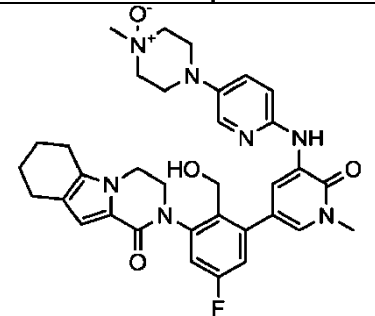
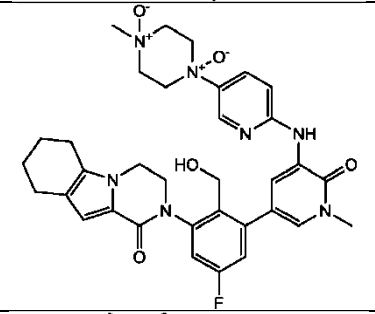
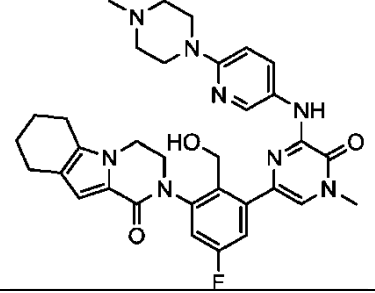
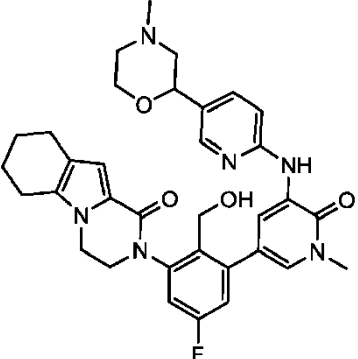
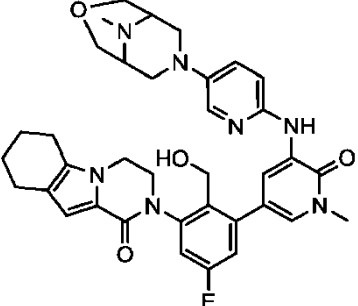
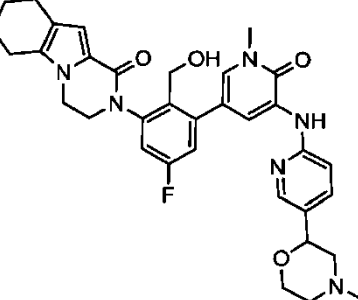
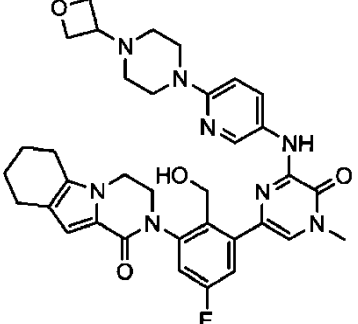
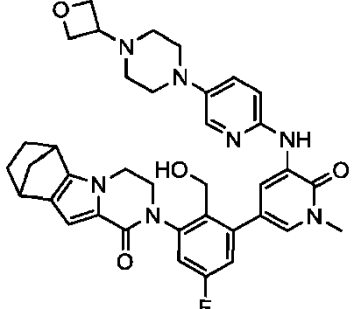
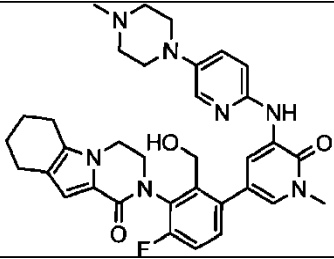
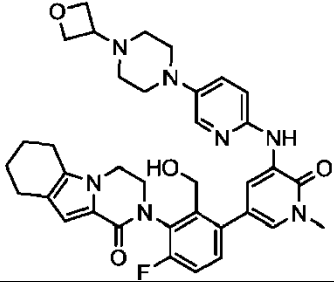
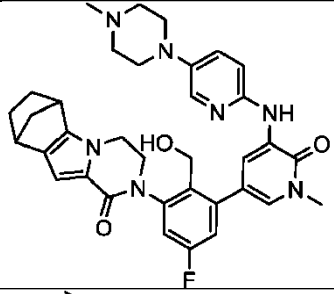
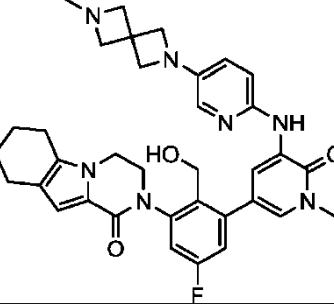
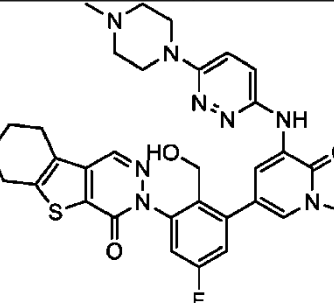
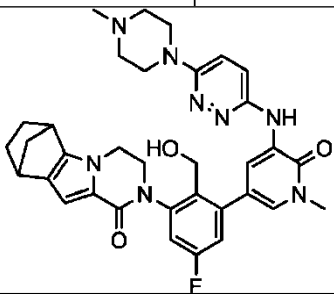
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z	Btk IC <sub>50</sub> (µMol)
339		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]-trideca-1(9),2(7),3(4)-trien-6-ona	670	
340		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	624	
341		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-(5-[4-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]-trideca-1(9),2(7),3(4)-trien-6-ona	628	
342		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	613	

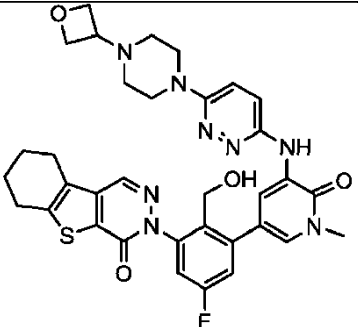
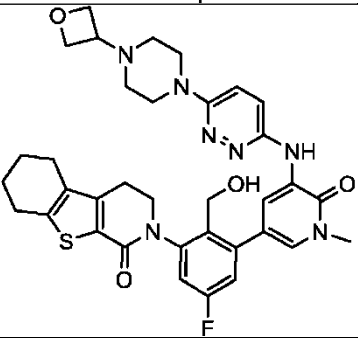
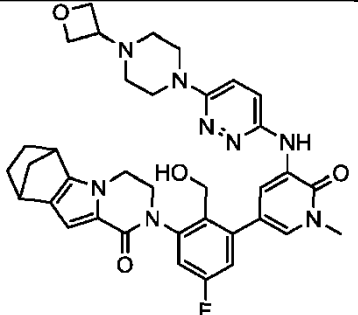
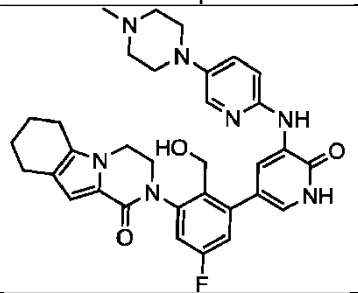
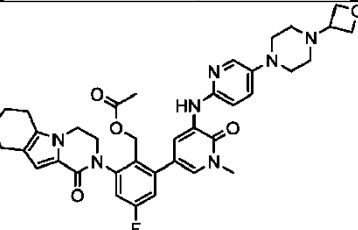
Tabla 3.

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z
343		2-(5-fluoro-2-(metoximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	626,3

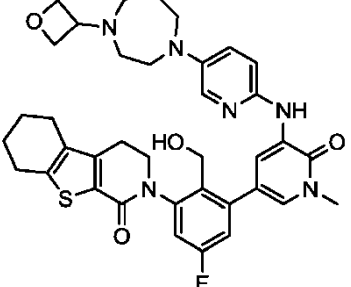
Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z
344		Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo	654,3
345		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	626,3
346		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	655,3
347		1-óxido de 4-(6-(5-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1-metilpiperazina	628,3
348		1,4-dióxido de 1-(6-(5-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-4-metilpiperazina	644,3
349		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	613,3

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z
350		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilmorfolin-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	613,3
351		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	654,3
352		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilmorfolin-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	613,3
353		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	655,3
354		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	666,3

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z
355		2-(6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	612,3
356		2-(6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	654,3
357		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	624,3
358		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	624,3
359		3-(5-Fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	629,2
360		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	625,3

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z
361		3-(5-Fluoro-2-hidroxi metil-3-{1-metil-5-[6-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridazin-3-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	671,2
362		2-(5-Fluoro-2-hidroxi metil-3-{1-metil-5-[6-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridazin-3-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona	672,3
363		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridazin-6-il-amino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	667,3
364		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	598,3
365		Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo	696,3

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z
366		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	640,3
367		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazino[4,5-a]indol-1(2H)-ona	653,3
368		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazino[4,5-a]indol-1(2H)-ona	611,3
369		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	668,3
370		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	612,3

Nº	Estructura	Nombre	MH+ m/z
371		2-(5-Fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-[1,4]diazepan-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona	685,3

#### ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada a la afección que debe tratarse. Las vías adecuadas incluyen las vías oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden administrarse mediante administración intralesional, incluyendo la perfusión o puesta en contacto de otra manera del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar según, por ejemplo, la afección del receptor. En el caso de que el compuesto se administre por vía oral, puede formularse en forma de píldora, cápsula, comprimido, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En el caso de que el compuesto se administre por vía parenteral, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosis unitaria, tal como se detalla a continuación.

15 Una dosis para tratar pacientes humanos puede encontrarse comprendida en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto de fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis puede administrarse una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, según la farmacocinética y propiedades farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir sobre la dosis y régimen de administración. En el caso de que se administre por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido puede ingerirse diariamente o con menor frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. El régimen puede repetirse durante varios ciclos de terapia.

#### MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE FÓRMULA I

25 Los compuestos de fórmula I de la presente invención resultan útiles para tratar un paciente humano o animal que sufre de una enfermedad o trastorno que aparece por el crecimiento, funcionamiento o comportamiento celular anormal asociado a la cinasa Btk, tal como un trastorno inmunológico, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastorno del metabolismo/endocrino o trastorno neurológico; de este modo puede tratarse mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define anteriormente. Un paciente humano o animal que sufre de cáncer también se puede tratar mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define anteriormente. De ese modo puede mejorarse o aliviarse la afección del paciente.

35 Los compuestos de fórmula I pueden resultar útiles para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, organismos o afecciones patológicas asociadas, tales como la inflamación sistémica y local, enfermedades inmunológicas-inflamatorias tales como artritis reumatoide, supresión inmunológica, rechazo del trasplante de órgano, alérgicas, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ACAN), vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, y para efectos generales de protección de las articulaciones.

45 Los métodos de la invención también incluyen tratar enfermedades tales como enfermedades artríticas, tales como artritis reumatoide, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis, enfermedad de Behçet; septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por gram-negativas, septicemia por gram-positivas, y síndrome de choque tóxico; síndrome de daño orgánico múltiple como consecuencia de septicemia, traumatismos o hemorragia; trastornos oftálmicos, tales como conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, uveítis y oftalmopatía asociada al tiroides; granuloma eosinofílico; trastornos pulmonares o respiratorios, tales como asma, bronquitis crónica, rinitis alérgica, SDRA, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuresía, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía, bronquiectasia, y toxicidad pulmonar del oxígeno; daño por reperusión del miocardio, cerebro o extremidades; fibrosis, tal como fibrosis cística; formación de queloides o formación de tejido cicatricial; aterosclerosis; enfermedades autoinmunitarias, tales como lupus eritematoso sistémico (LES), tiroiditis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes, y



síndrome de Reynaud; y trastornos de rechazo del trasplante, tales como GVHD y rechazo del aloinjerto; glomerulonefritis crónica; enfermedades intestinales inflamatorias, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EII), la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enterocolitis necrotizante; dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, soriasis, o urticaria; la fiebre y las mialgias debidas a infección; trastornos inflamatorios del sistema nervioso central o periférico, tales como meningitis, encefalitis, y lesiones cerebrales o de la médula espinal debidas a traumatismos menores; síndrome de Sjögren; enfermedades que implican diapedesis de los leucocitos; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por el complejo de antígeno-anticuerpo; choque hipovolémico; diabetes mellitus de tipo I; hipersensibilidad aguda y retardada; estados patológicos asociados a discrasia de los leucocitos y metástasis; lesiones térmicas; síndromes asociados a la transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citocinas.

Los métodos de la invención pueden tener utilidad en el tratamiento de sujetos que sufren o pueden sufrir lesión por reperfusión, es decir, una lesión que resulta de situaciones en las que un tejido u órgano experimenta un periodo de isquemia seguido de reperfusión. El término "isquemia" se refiere a la anemia de un tejido localizado debida a la obstrucción de la entrada de flujo de sangre arterial. La isquemia transitoria seguida de reperfusión da como resultado típicamente activación y transmigración de neutrófilos a través del endotelio de los vasos sanguíneos en el área afectada. La acumulación de neutrófilos activados a su vez da como resultado la generación de metabolitos de oxígeno reactivo, que dañan componentes del tejido u órgano afectado. Este fenómeno de "lesión por reperfusión" se asocia comúnmente a condiciones tales como el ictus vascular (incluyendo la isquemia global y focal), el choque hemorrágico, la isquemia o infarto de miocardio, el trasplante de órganos, y el vasoespasmo cerebral. A título ilustrativo, la lesión por reperfusión se produce al finalizar los procedimientos de derivación cardiaca o durante el paro cardiaco cuando el corazón, tras impedir que reciba sangre, empieza a reperfundirse. Se espera que la inhibición de la actividad de la Btk pueda dar como resultado un nivel reducido de lesión por reperfusión en estas situaciones.

## FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Con el fin de utilizar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico de mamíferos, incluyendo seres humanos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica estándar en forma de una composición farmacéutica. Según dicho aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención asociado a un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el fin para el que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente de los disolventes que el experto en la materia generalmente reconoce como seguros (GRAS) para la administración en 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. Entre los disolventes acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir además uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos que se sabe que proporcionan una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o que ayudan en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica en masa (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención típicamente se formula en formas de dosificación farmacéutica con el fin de proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para facilitar el cumplimiento del paciente del régimen prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica para la aplicación puede empaquetarse de una diversidad de maneras según el método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente un artículo para la distribución incluye un recipiente dentro del cual se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente también puede incluir un conjunto inviolable para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, sobre el recipiente se deposita una etiqueta que indica el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir las advertencias correspondientes.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I que presenta el grado deseado de pureza puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences, (1980) 16<sup>a</sup> edición, Osol A., editor), en forma de una formulación liofilizada, polvos molidos o una disolución acuosa. La formulación puede llevarse a cabo mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que resultan no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso y concentración particulares del compuesto, aunque puede estar comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una forma de realización adecuada.

El compuesto habitualmente puede almacenarse en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o como disolución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, se dosifican y se administran de un modo, es decir en cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos, y vía de administración, consistente con la buena práctica médica. Entre los factores a considerar en el presente contexto se incluyen el trastorno particular bajo tratamiento, el mamífero particular bajo tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por el médico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que debe administrarse estará gobernada por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para mejorar o tratar el trastorno hiperproliferativo.

En términos generales, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado por vía parenteral por cada dosis se encontrará comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg, es decir, de aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo de inicio típico de compuesto utilizado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores aceptables resultan no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas, y entre ellos se incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil-amonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de benconio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos 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 sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo 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<sup>TM</sup>, PLURONICS<sup>TM</sup> o polietilenglicol (PEG). Los principios farmacéuticos activos también pueden atraparse en microcápsulas preparadas mediante, por ejemplo, técnicas de coacervado o mediante polimerización interfacial, por ejemplo hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármaco coloidales (por ejemplo liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas, y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se dan a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>a</sup> edición, Osol A, editor, (1980).

Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida de compuestos de fórmula I. Entre los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida se incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, matrices las cuales se encuentran en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas. Entre los ejemplos de matrices de liberación sostenida se incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico), polilactidas (patente US n° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros de etilenoacetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como Lupron Depot<sup>TM</sup> (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.

Entre las formulaciones se incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración indicadas en la presente memoria. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Entre dichos métodos se incluye la etapa de asociar el principio activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y después, en caso necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de fórmula I adecuadas para la administración oral pueden prepararse en forma de unidades discretas, tales como píldoras, cápsulas, trociscos o tabletas, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula I. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en un aparato adecuado el principio activo en una forma de flujo libre, tal como unos polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con un ligante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en un aparato adecuado una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse opcionalmente o ranurarse y opcionalmente se formulan de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo a partir de los mismos. Para el uso oral pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de compuestos de fórmula I destinadas a la utilización oral pueden prepararse según cualquier método conocido de la técnica de preparación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que resultan adecuados para la preparación comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio, agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido alginico, agentes ligantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo el microencapsulado para retardar la disgregación y adsorción en el tubo digestivo y proporcionar, de esta manera, una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede utilizarse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Para el tratamiento ocular o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones preferentemente se aplican en forma de pomada tópica o crema que contiene el principio o principios activos en una cantidad de por ejemplo 0,075 a 20% p/p. En el caso de que se formule como una pomada, los principios activos pueden utilizarse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse 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 polihidroxilado, es decir, un alcohol con dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, y polietilenglicol (incluyendo PEG-400), y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que incrementa la absorción o penetración del principio activo en la piel u otras áreas afectadas. Entre los ejemplos de dichos intensificadores de la penetración dérmica se incluyen el dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, deseablemente comprende una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente se incluye un emulsionante hidrófilo conjuntamente con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También resulta preferente incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin uno o más estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera conjuntamente con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Entre los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para la utilización en la formulación de la invención se incluyen Tween<sup>®</sup>-60, Span<sup>®</sup>-80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de compuestos de fórmula I contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Entre dichos excipientes se incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfátido natural (por ejemplo lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno 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 polioxietilensorbitán). 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 encontrarse en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han indicado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butanodiol o preparado en forma de unos polvos liofilizados. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran el agua, la disolución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden utilizarse convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos.

Además, de manera similar pueden utilizarse ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de los inyectables.

5 La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada destinada a la administración oral en el ser humano puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de la composición total (peso:peso).  
10 La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 y 500 µg del principio activo por cada mililitro de disolución con el fin de que pueda realizarse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

15 Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen las disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen colirios en los que el principio activo ha sido disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo preferentemente se encuentra presente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20% p/p, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a 10% p/p, por ejemplo de aproximadamente 1,5% p/p.

25 Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden el principio activo en una base saborizada, habitualmente 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 arábiga, y colutorios que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

30 Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

35 Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal presentan un tamaño de partícula comprendido en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo de 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran mediante inhalación rápida por el conducto nasal o mediante inhalación por la boca, de manera que alcancen los sacos alveolares. Entre las formulaciones adecuadas se incluyen disoluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración mediante aerosol o polvos secos pueden prepararse siguiendo métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como  
40 compuestos utilizados hasta hoy en el tratamiento o profilaxis de trastornos tales como los descritos posteriormente.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contengan, además del principio activo, portadores que se sabe en la técnica que son apropiados.

45 Las formulaciones pueden empaquetarse en recipientes unidos o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado seco mediante congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes de la utilización. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo anteriormente indicado. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que  
50 contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un principio activo tal como se ha definido anteriormente, conjuntamente con un portador veterinario para el mismo. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra manera son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y que son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, oral o mediante cualquier  
55 otra vía deseada.

## 60 TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el  
65 tratamiento de una enfermedad o trastorno indicado en la presente memoria, tal como la inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo el cáncer). En determinadas formas de realización, un compuesto de fórmula I se combina en una formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación, como terapia de combinación,

con un segundo compuesto terapéutico que presenta propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que resulta útil para tratar una inflamación, trastorno de la respuesta inmunológica o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo cáncer). 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 preferentemente presenta actividades complementarias a las del compuesto de fórmula I, de manera que no se afecten adversamente uno a otro. Dichos compuestos se encuentran convenientemente presentes en combinación en cantidades que resultan eficaces para el propósito deseado. En una forma de realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en combinación con un agente terapéutico, tal como un AINE.

La terapia de combinación puede administrarse en forma de un régimen simultáneo o secuencial. En el caso de que se administre secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, la utilización de formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente se deja un periodo de tiempo mientras ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las utilizadas actualmente y pueden reducirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto producido al utilizar conjuntamente los principios activos es mayor que la suma de los efectos que resultan de utilizar los compuestos por separado. Puede conseguirse un efecto sinérgico en el caso de que los ingredientes activos: (1) se coformulen y se administren o liberen simultáneamente en una formulación de dosis unitaria combinada, (2) se administren alternadamente o en paralelo como formulaciones separadas, o (3) mediante algún otro régimen. En el caso de que se administren en una terapia alternada, puede producirse un efecto sinérgico en el caso de que los compuestos se administren o se liberen secuencialmente, por ejemplo mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra secuencialmente una dosis eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran conjuntamente las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos.

En una forma de realización particular de terapia, un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, puede combinarse con otros agentes terapéuticos, hormonales o de anticuerpos tales como los indicados en la presente memoria, así como combinarse con terapia quirúrgica y radioterapia. De esta manera, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, y la utilización de por lo menos otro método de tratamiento del cáncer. La cantidad del compuesto o compuestos de fórmula I y el otro u otros agentes terapéuticos farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionan con el fin de alcanzar el efecto terapéutico combinado que se desea.

#### METABOLITOS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

También caen dentro del alcance de la presente invención los productos metabólicos *in vivo* de fórmula I descritos en la presente memoria. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similar, del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Los productos metabolitos típicamente se identifican mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo  $^{14}\text{C}$  o  $^3\text{H}$ ) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) en un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o ser humano, permitiendo suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (típicamente entre aproximadamente 30 segundos y 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fáciles de aislar ya que se encuentran marcados (otros se aíslan mediante la utilización de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo mediante análisis de MS, LC/MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma manera que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos por el experto en la materia. Los productos metabolitos, con la condición de que no se observen de otra manera *in vivo*, resultan útiles en ensayos de diagnóstico para la administración terapéutica de los compuestos de la invención.

## ARTÍCULOS MANUFACTURADOS

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un artículo manufacturado o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. En una forma de  
 5 realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto sobre el recipiente o asociado al mismo. El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que  
 10 contiene información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos. Entre los recipientes adecuados se incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, paquetes blíster, etc. El recipiente puede formarse a partir de una diversidad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de fórmula I o una formulación del mismo que resulta eficaz para tratar la afección y puede presentar una abertura de acceso estéril (por ejemplo, el  
 15 recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial con un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo en la composición es un compuesto de fórmula I. La etiqueta o prospecto indica que la composición se utiliza para tratar la condición de elección, tal como cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente que debe ser tratado presenta un trastorno, tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o suceso neurotraumático. En una forma de realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un  
 20 compuesto de fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno resultante del crecimiento celular anormal. La etiqueta o prospecto puede indicar además que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo manufacturado puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), disolución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros  
 25 materiales deseables desde un punto de vista comercial o del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

El kit puede comprender además 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  
 30 compuesto de fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo requiera.

En otra forma de realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un  
 35 compuesto de fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit preferentemente incluye varias dosis unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta con las dosis dispuestas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de este kit es un "paquete blíster". Los paquetes blíster son bien conocidos de la industria del envasado y se utilizan ampliamente para el envasado de las formas de dosificación farmacéutica unitarias. Si se desea, puede proporcionar una ayuda mnemotécnica, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un inserto de  
 40 calendario, que señale los días en el programa de tratamiento en los que pueden administrarse las dosis.

Según una forma de realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo, y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica  
 45 contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), disolución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones,  
 50 diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

En determinadas formas de realización en las que el kit comprende una composición de fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como una  
 55 botella dividida o un paquete de aluminio dividido; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit resulta particularmente ventajosa en el caso de que los componentes separados se administren preferentemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo oral y parenteral), se administren a intervalos de administración diferentes, o en el caso de que el médico prescriptor desee titular los componentes individuales de la combinación.

## 60 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en la técnica química, particularmente a partir de la descripción contenida en la presente memoria, y aquellos para otros heterociclos descritos en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editores  
 65 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 uno de los cuales

se incorpora expresamente como referencia. Los materiales de partida se encuentran generalmente disponibles de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto 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. (ed. 1967-2006), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles en la base de datos en línea Beilstein).

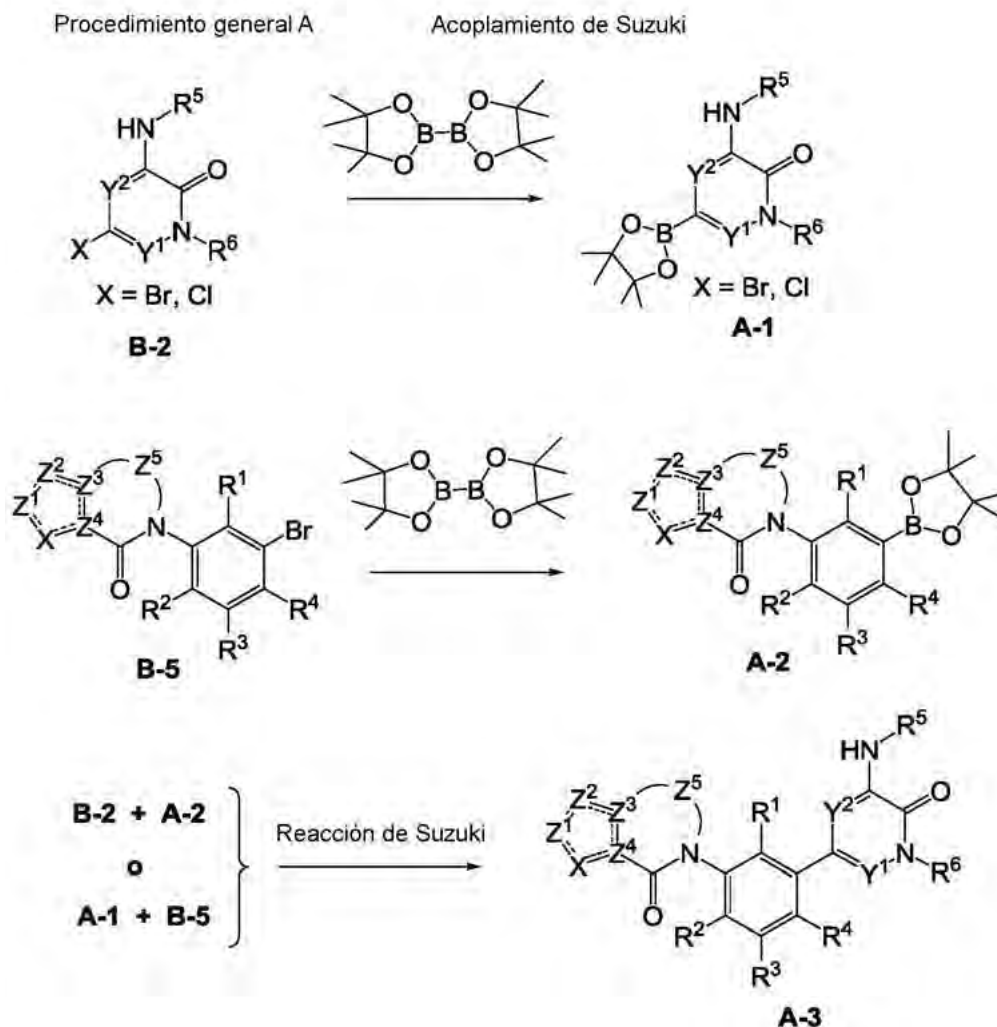
Las transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos de fórmula I y los reactivos e intermedios necesarios son conocidos en la técnica, y entre ellos se incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> ed., John Wiley and Sons (1999), y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de la misma.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un enfoque combinatorio de 'división y mezcla' o mediante múltiples síntesis en paralelo utilizando química de fase en disolución o de fase sólida, mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. De esta manera, según un aspecto adicional de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende por lo menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las figuras y los ejemplos proporcionan métodos ejemplificativos para preparar compuestos de fórmula I. El experto en la materia apreciará que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de fórmula I. Aunque se ilustran materiales de partida y reactivos específicos y se comentan en las Figuras y Ejemplos, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos, proporcionando una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos ejemplificativos preparados mediante los métodos descritos pueden modificarse adicionalmente a partir de la presente descripción utilizando química convencional bien conocida por el experto en la materia.

Durante la preparación de compuestos de fórmula I, puede resultar necesaria la protección de funcionalidades alejadas (por ejemplo aminas primarias o secundarias) de los intermedios. La necesidad de esta protección variará según la naturaleza de la funcionalidad alejada y de las condiciones de los métodos de preparación. Entre los grupos protectores de amino adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección será fácilmente determinada por el experto en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su utilización, ver T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

## Procedimientos preparativos generales

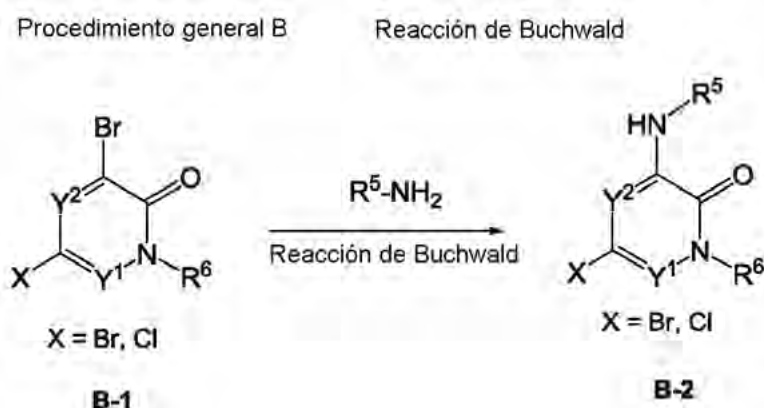


- 5 La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para formar enlaces carbono-carbono para unir los anillos de los compuestos de fórmula I e intermedios tales como **A-3** (Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63:419-422; Miyaura y Suzuki (1979) Chem. Reviews 95(7):2457-2483; Suzuki (1999) J. Organometal. Chem. 576:147-168). El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un haluro de arilo, tal como **B-2** o **B-5**, con un ácido borónico tal como **A-1** o **A-2**. Por ejemplo, **B-2** puede combinarse con aproximadamente 1,5 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y disolverse en aproximadamente 3 equivalentes de carbonato sódico en forma de una disolución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añade la cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio de valencia baja, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). En algunos casos se utiliza acetato de potasio en lugar de carbonato sódico para ajustar el pH de la capa acuosa. A continuación, la reacción se calienta a aproximadamente 140°C-150°C bajo presión en un reactor de microondas, tal como el Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) durante 10 a 30 minutos. Se extrae el contenido con acetato de etilo u otro disolvente orgánico. Tras la evaporación de la capa orgánica, puede purificarse el éster de boro **A-1** en sílice o mediante HPLC de fase inversa. Los sustituyentes  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son los definidos, o formas o precursores protegidos de los mismos. De manera similar, el intermedio de bromuro **B-5** puede boronilarse, proporcionando **A-2**. Los sustituyentes  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $X$  son los definidos, o formas o precursores protegidos de los mismos.

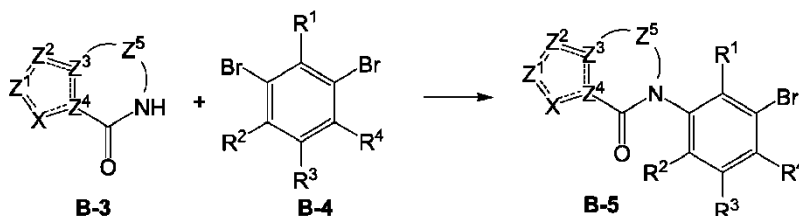
El acoplamiento de Suzuki de **B-2** y **A-2**, o de **A-1** y **B-5**, proporciona compuesto de fórmula I o intermedio **A-3**. El éster (o ácido) borónico (1,5 eq.) **A-1** o **A-2** y un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 eq.) se añade a una mezcla de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



Puede utilizarse una diversidad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki. Pueden utilizarse diversos catalizadores de baja valencia, de Pd(II) y de Pd(0) en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(t-Bu)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub> dppf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)/PPh<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[(Pet<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], Pd(DIPHOS)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(Bipy), [PdCl(Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(furyl)<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(furilo)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-F-Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, y catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (documento US 2004/0254066).



La reacción de Buchwald resulta útil para aminor los intermedios 6-bromo **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 disolución de intermedio halo **B-1** en DMF se añadió la amina apropiada R<sup>5</sup>-NH<sub>2</sub> (200% en moles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50% en moles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5% en moles) y XANTPHOS (10% en moles). La reacción se calentó a aproximadamente 110°C bajo presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer durante aproximadamente 30 min. La disolución resultante se concentró a vacío, proporcionando **B-2**. Pueden ser útiles otros catalizadores de paladio y ligandos de fosfina.



También pueden prepararse intermedios N-aryl-amida **B-5** bajo condiciones de Buchwald con intermedios de amida cíclica **B-3** y bromuros de arilo **B-4**.

La figura 1 muestra una ruta sintética ejemplar para preparar compuestos de 6-cloro,4-amino piridazona, incluyendo 6-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **101f**, a partir de ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico.

La figura 2 muestra una ruta sintética ejemplar hacia compuestos de amida-fenil boronato tricíclicos, incluyendo 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101m**, a partir de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol.

La figura 3 muestra una ruta sintética ejemplar hacia compuestos de amida-fenil bromuro tricíclicos, incluyendo acetato de 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobencotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)encilo **104h**, a partir de ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiopen-2-carboxílico.

La figura 4 muestra otra ruta sintética ejemplar hacia compuestos de amida-fenil bromuro tricíclicos, incluyendo 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona **105i**, a partir de 3-metilciclopent-2-enona.

La figura 5 muestra una ruta sintética ejemplar hacia compuestos de 1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1(2H)-ona tricíclicos como ésteres de boronato, incluyendo acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **118f**, a partir de ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxílico.

La figura 6 muestra una ruta sintética ejemplar hacia el intermedio acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo **198d** a partir de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-yodobenceno.

La figura 7 muestra una ruta sintética ejemplar hacia el intermedio acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **198g**.

La figura 8 muestra una ruta sintética ejemplar hacia el intermedio acetato de 5-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-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **210e**.

La figura 9 muestra una ruta sintética ejemplar hacia el intermedio 5-[5-fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino-6-oxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **212c**.

## MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En los métodos para preparar compuestos de Fórmula I, puede ser ventajoso separar productos de reacción entre sí y/o de 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 técnicas habituales en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción de múltiples fases, 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 tamaños; intercambio iónico; métodos y aparato de cromatografía de líquidos de presión elevada, media y baja; analítica de pequeña escala; de lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía de capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía de capa fina de pequeña escala y ultrarrápida.

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, subproducto de reacción, o similar. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, 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 de iones líquido-líquido (LIX), o similares. La selección de los métodos apropiados de separación 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 materiales en medios ácidos y básicos en extracción de múltiples fases, y similares.

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

Un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New 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 agentes derivatizantes quirales, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

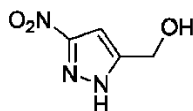
Bajo el método (1), las sales diastereoméricas se pueden formar mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), y similar, con compuestos asimétricos que portan una funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas se pueden inducir a que se separen mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de aminocompuestos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canfosulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, mediante el método (2), el sustrato 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 haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguidos de la separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica obtener ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo (-)-cloroformiato de mentilo, en presencia de 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 analizar el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en busca de la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New 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 y dicroísmo circular.

## EJEMPLOS

**Ejemplo 101 2-(2-metil-3-(5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 101**

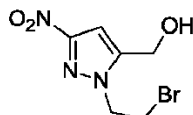
**Ejemplo 101a (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 101a**



**101a**

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 mmoles) y THF (420 ml) y se enfrió hasta  $-5^{\circ}\text{C}$  usando un baño de hielo/acetona. Se añadió una disolución de complejo borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmoles) a una velocidad que mantenía la temperatura de la reacción interna por debajo de  $5^{\circ}\text{C}$ . Después de que la adición estuvo terminada, el baño de enfriamiento se eliminó, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta  $-5^{\circ}\text{C}$  usando un baño de hielo/acetona, se añadió agua (70 ml) y ácido clorhídrico 4N (70 ml), y la reacción se agitó a reflujo durante 1 h a fin de romper el complejo de borano con pirazol. La reacción se enfrió hasta la 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 capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml), con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **101a** con un rendimiento de 94% (24,0 g) como un sólido amarillo claro: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,90 (br s, 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 101b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 101b**



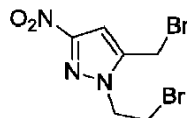
**101b**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico y un regulador térmico se purgó con nitrógeno y se cargó con (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **101a** (25,0 g, 175 mmoles), DMF (250 ml), y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmoles), y se calentó a  $104^{\circ}\text{C}$  durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta  $0^{\circ}\text{C}$  usando un baño de hielo/acetona, y se añadió dibromoetano (329 g, 1,75 moles) en porciones (sin exotermia). La reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 después a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, se añadió lentamente una disolución de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (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 capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y el agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de 86% (37,5 g) de **101b** bruto como un aceite naranja: RMN  $^1\text{H}$

(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 101c 1-(2-Bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol 101c**

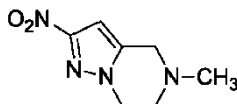
5



**101c**

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 (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **101b** (37,0 g, 148 mmoles) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió hasta -5°C usando un baño de hielo/acetona, y se añadió tribromuro de fósforo (40,0 g, 148 mmoles) en porciones. El baño de enfriamiento se eliminó, y la reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta -5°C, y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml), con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y el agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo amarillo que se disolvió con calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadieron hexanos (aproximadamente 20 ml), y la disolución se volvió turbia. La mezcla se calentó hasta que se formó un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml), y la disolución se volvió transparente. La disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después de 4 h, los cristales resultantes se recogieron mediante filtración a vacío. La torta del filtro se lavó con una mezcla 1:2 de cloruro de metileno:hexanos enfriada con hielo (2 x 20 ml) para producir 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (19,7 g). Los filtrados combinados se evaporaron, y el procedimiento se llevó a cabo de nuevo para producir otros 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1H-pirazol. Los sólidos se combinaron y se secaron a alto vacío durante 18 h para producir un rendimiento de 57% (26,0 g) de **101c** como cristales blancos: 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).

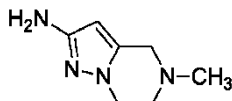
**Ejemplo 101d 5-Metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 101d**



**101d**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 1 l equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con THF (350 ml), **101c** (10,0 g, 32,2 mmoles), disolución 2M de metilamina en THF (113 ml, 225 mmoles) 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 de potasio al 10% (75 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de potasio al 10% (75 ml), seguido de salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **101d** con un rendimiento de 97% (5,70 g) como un sólido 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 101e 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 101e**

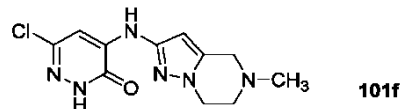


**101e**

Una botella de reactor Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 800 mg de peso seco) y una disolución de 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **101d** (4,00 g, 2,20 mmoles) en etanol (160 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 45 psi, y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,0 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 75 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento de 99% (3,31 g) de **101e** como un sólido naranja: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,

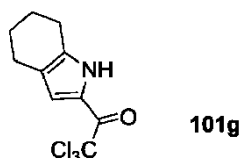
$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,34 (s, 1H), 3,98 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 3,52 (s, 3H), 2,84 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 2,45 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  153,1 (M+H).

**Ejemplo 101f 6-Cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 101f**



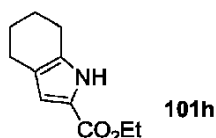
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó con 1,4-dioxano (5,0 ml), **101e** (152 mg, 1,00 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazin-3(2H)-ona (209 mg, 1,00 mmol) y una disolución 1 M de THF de LiHMDS (5,0 ml, 5,00 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (49 mg, 0,05 mmoles) y tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (59 mg, 0,085 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (10 ml). El pH se ajustó a 6,5 con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua (2 x 25 ml), se absorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 74% (210 mg) de **101f** como un sólido marrón claro: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,94 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,04 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 3,53 (s, 2H), 2,82 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 2,36 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  281,1 (M+H).

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



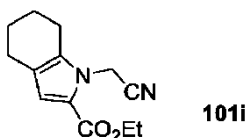
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (3,00 g, 24,8 mmoles), cloruro de tricloroacetilo (13,5 g, 74,4 mmoles) y 1,2-dicloroetano (50 ml). La disolución se agitó a 85°C durante 2 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de 100% (6,50 g) de **101g** como un semisólido negro: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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 101h 4,5,6,7-Tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo 101h**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **101g** (6,50 g, 24,8 mmoles), etóxido de sodio (17,0 mg, 0,25 mmoles) y etanol (40 ml). La disolución 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 mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 100% (4,80 g) de **101h** como un sólido marrón: p.f. 70-72°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,08 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (q, 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).

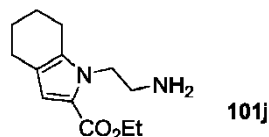
**Ejemplo 101i 1-(Cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo 101i**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 125 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **101h** (5,76 g, 29,8 mmoles) y DMF (50 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,43 g, 35,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, se añadió bromoacetoniitrilo

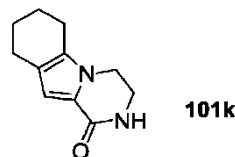
(1,43 g, 35,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (450 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 55% (3,80 g) de 1-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101i** como un semisólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,66 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,28 (q, 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).

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



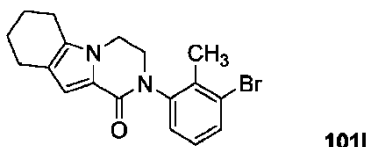
Una botella de reactor Parr de 200 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 1,28 g de peso seco), 1-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101i** (3,00 g, 12,9 mmoles), ácido clorhídrico al 12% (6,5 ml, 25 mmoles), acetato de etilo (60 ml) y etanol (40 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi, y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y el nitrógeno se cargó en la botella. Se añadió Celite 521 (4,0 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del 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 de potasio al 10% (100 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con etanol (5 ml) para producir un rendimiento de 71% (1,71 g) de 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101j** como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,61 (s, 1H), 6,22 (br, 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 101k 1-(2-Aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101k**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101j** (1,80 g, 7,63 mmoles), etóxido de sodio (1,55 g, 22,8 mmoles) 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 capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 42% (605 mg) de 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101k** como un sólido blanco: p.f. 207-209°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 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).

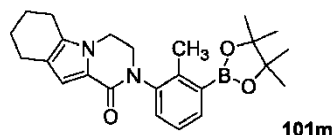
#### Ejemplo 101l 2-(3-Bromo-2-metilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona **101l**



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101k** (560 mg, 2,95 mmoles), 2,6-dibromotolueno (1,47 g), carbonato de cesio (1,92 g, 5,90 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (260 mg, 2,95 mmoles) y 1,4-dioxano (25 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina de cobre (260 mg, 2,95 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C (temperatura del baño de aceite) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica

se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 57% (600 mg) de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona **101l** como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,57 (dd, 1H, *J* = 8,0, 0,5 Hz), 7,32 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,21 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,50 (s, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 358,6 (M+H).

**Ejemplo 101m 2-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona 101m**

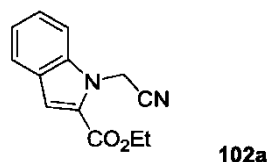


Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona **101l** (600 mg, 1,67 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,70 mmoles), acetato de potasio (656 mg, 6,68 mmoles), y 1,4-dioxano (25 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron XPhos (159 mg, 0,334 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (153 mg, 0,167 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C (temperatura del baño de aceite) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento bruto de 109% (740 mg) de 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona **101m** como un aceite amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,1 Hz), 7,26 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,25 (s, 12H); MS (APCI+) *m/z* 407,7 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona **101m** (740 mg, 1,67 mmoles), 6-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona **101f** (422 mg, 1,34 mmoles), carbonato de sodio (568 mg, 5,36 mmoles), DMF (5 ml), agua (5 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (155 mg, 0,134 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir un rendimiento de 17% (120 mg) de **101** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,95 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,78 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,60 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 521 (M+H).

**Ejemplo 102 2-(2-metil-3-(5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona 102**

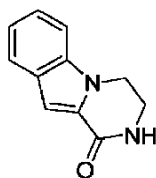
**Ejemplo 102a 1-(Cianometil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo 102a**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con indol-2-carboxilato de etilo (10,0 g, 52,9 mmoles) y DMF (100 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,54 g, 63,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, se añadió bromoacetónitrilo (7,62 g, 63,5 mmoles). 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 (300 ml) y agua (900 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 66% (8,00 g) de **102a** como un sólido blancuzco: p.f. 65-67°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (d, 1H, *J* = 8,1), 7,44 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,42 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,43 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); MS (ESI+) *m/z* 229,1 (M+H).

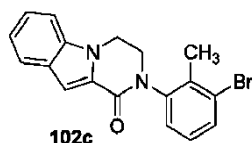
#### 5 Ejemplo 102b 3,4-Dihidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona **102b**



**102b**

Una botella de reactor Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 3,47 g de peso seco), **102a** (8,00 g, 35,0 mmoles), ácido clorhídrico al 12% (17,5 ml, 70 mmoles), acetato de etilo (150 ml) y etanol (100 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi, y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y el nitrógeno se cargó en la botella. Se añadió Celite 521 (10,0 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 50 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y carbonato de potasio al 10% (300 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con etanol (5 ml) para producir un rendimiento de 70% (4,57 g) de **102b** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,34 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,29 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,84 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 187,1 (M+H).

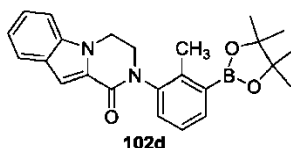
#### Ejemplo 102c 2-(3-Bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona **102c**



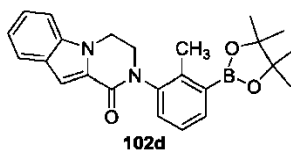
**102c**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **102b** (1,00 g, 5,37 mmoles), (2,69 g, 10,7 mmoles), carbonato de cesio (3,49 g, 10,7 mmoles), *N,N*-dimetiletilendiamina (473 mg, 5,37 mmoles) y 1,4-dioxano (45 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (510 mg, 2,69 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C (temperatura del baño de aceite) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 62% (1,18 g) de **102c** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (dt, 1H, *J* = 8,2, 1,0 Hz), 7,58 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,2 Hz), 7,37 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,38 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 355,0 (M+H).

#### Ejemplo 102d 2-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona **102d**



**102d**



**102d**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **102c** (1,18 g, 3,32 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (929 mg, 3,65 mmoles), acetato de potasio (491 mg, 4,98 mmoles) y 1,4-dioxano (25 ml).

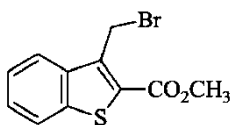


Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron XPhos (317 mg, 0,664 mmoles) y tris(dibencilideno)acetato de paladio(0) (561 mg, 0,332 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C (temperatura del baño de aceite) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 57% (760 mg) de **102d** como un sólido blancuzco: p.f. 1«MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (dd, 1H, *J* = 7,0, 1,7 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,37 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,35 (s, 12H); MS (ESI+) *m/z* 403,2 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **102d** (760 mg, 1,89 mmoles), **101f** (379 mg, 1,35 mmoles), carbonato de sodio (430 mg, 4,05 mmoles), DMF (5 ml), agua (2,5 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (437 mg, 0,378 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para producir un rendimiento de 26% (183 mg) de **102** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,99 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,38 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 525 (M+H).

**Ejemplo 103 4-{2-Metil-3-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil}-7-tia-4-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-5-ona 103**

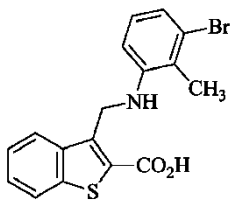
**Ejemplo 103a 3-(Bromometil)benzo[*b*]tiofen-2-carboxilato de metilo 103a**



**103a**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 3-metilbenzo[*b*]tiofen-2-carboxilato de metilo (2,00 g, 9,70 mmoles) y benceno (20 ml). Se añadieron *N*-bromosuccinimida (1,72 g, 9,70 mmoles) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (160 mg, 1,00 mmol), y la mezcla se puso a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se aclaró con tetracloruro de carbono (20 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para producir **103a** con un rendimiento de 82% (2,27 g) como un sólido blanco: p.f. 101-102°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

**Ejemplo 103b ácido 3-((3-Bromo-2-metilfenilamino)metil)benzo[*b*]tiofen-2-carboxílico 103b**

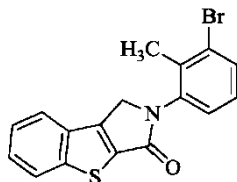


**103b**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **103a** (2,26 g, 7,92 mmoles), 3-bromo-2-metilaniлина (1,77 g, 9,51 mmoles) y acetonitrilo (50 ml). Se añadió carbonato de cesio (7,75 g, 23,8 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en THF (15 ml), metanol (15 ml) y agua (15 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (1,30 g, 31,0 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 14 h, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2 M hasta pH 5. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **103b** con un rendimiento de 59% (1,70 g) como un sólido blanco: p.f. 120-121°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

8,30 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz), 7,98 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz), 7,46 (m, 2H), 6,77 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  378,9 (M+H).

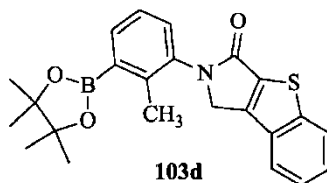
**Ejemplo 103c 2-((3-Bromo-2-metilfenil)-1H-benzotieno[2,3-c]pirrol-3(2H)-ona 103c**



**103c**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **103b** (1,70 g, 4,51 mmoles), trietilamina (914 mg, 9,00 mmoles) y DMF anhidra (25 ml). Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-*tris*(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 2,60 g, 5,90 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con agua (20 ml), y la suspensión resultante se filtró. La torta del filtro se disolvió en cloruro de metileno (40 ml), y la disolución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), con agua (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 78% de **103c** (1,26 g) como un semisólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,60 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,49 (m, 2H), 7,28 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,16 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,85 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

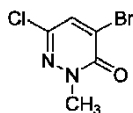
**Ejemplo 103d 2-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-benzotieno[2,3-c]pirrol-3(2H)-ona 103d**



**103d**

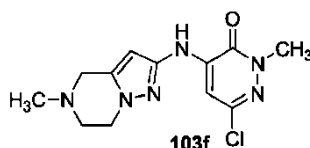
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **103c** (1,26 g, 3,51 mmoles), 4,4,4',4',-5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,23 g, 8,80 mmoles), acetato de potasio (1,00 g, 10,20 mmoles) y 1,4-dioxano (30 ml). Se pasó una corriente de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (260 mg, 0,355 mmoles), y la reacción se agitó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite 521. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento cuantitativo (1,84 g) de **103d** como un semisólido amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,28 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 4,86 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

**Ejemplo 103e 4-Bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 103e**



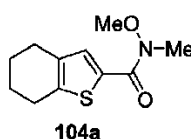
**103e**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 4-bromo-6-cloropiridazin-3(2H)-ona (1,00 g, 4,77 mmoles) y DMF (15 ml). Se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite, 229 mg, 5,73 mmoles) en una porción. Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió yodometano (1,02 g, 7,16 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se paralizó entonces con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), y la disolución resultante se vertió en agua (150 ml). Después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después el agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida hasta un residuo. La purificación mediante cromatografía en columna produjo **103e** con un 68% (722 mg) como un sólido blanco: p.f. 107-108°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

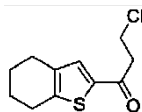
**Ejemplo 103f 6-Cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 103f**

5 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 **103e** (1,90 g, 8,53 mmoles), **101e** (1,18 g, 7,75 mmoles) y 1,4-dioxano (40 ml). El matraz se purgó con nitrógeno y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una disolución 1 M de hexametildisilazuro de litio en THF (39 ml, 39,0 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (381 mg, 0,659 mmoles) y tris(dibencilidienacetona)-dipaladio(0) (355 mg, 0,388 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). El pH de la disolución se ajustó a 7,6 con ácido clorhídrico 2 N. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para producir un rendimiento de 76% (1,74 g) de **103f** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; 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).

20 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 150 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **103d** (580 mg, 1,43 mmoles), **103f** (300 mg, 1,00 mmol), carbonato de sodio (320 mg, 3,00 mmoles), 1,4-dioxano (8 ml), DMF (5 ml) y agua (2,5 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (120 mg, 0,103 mmoles). Tras calentar a reflujo durante 14 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **103** con un 44% de rendimiento (240 mg) como un sólido blancuzco: p.f. 175-176°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,28 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,97 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, *J* = 8,5 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 538,2 (M+H).

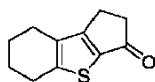
**Ejemplo 104 5-[2-(Hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 104****35 Ejemplo 104a N-Metoxi-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida 104a**

40 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (3,00 g, 16,5 mmoles), cloruro de metileno (80 ml), y DMF (60 mg, 0,825 mmoles) y se enfrió hasta 0°C. A la disolución resultante, se añadió cloruro de oxalilo (2,31 g, 18,2 mmoles) gota a gota. Después de que esta adición estuvo terminada, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido blanco resultante se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Después se añadieron trietilamina (5,00 g, 49,5 mmoles) y N,O-dimetilhidroxilamina (1,61 g, 16,5 mmoles). Después de que la adición estuvo terminada, el baño de enfriamiento se eliminó, 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 capas 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 de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 88% de **104a** (3,29 g) como un sólido 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 104b 3-Cloro-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)propan-1-ona 104b****104b**

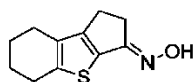
5 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **104a** (2,70 g, 12,0 mmoles) y THF anhidro (45 ml), y la disolución se enfrió hasta -10°C con un baño de acetona/hielo. Se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (13,2 ml, 13,2 mmoles), 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).

10 Las capas 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 de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y se añadió una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna produjo un 29% de rendimiento (804 mg) de **104b** como un sólido blancuzco: 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).

**Ejemplo 104c 5,6,7,8-Tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofen-3(2H)-ona 104c****104c**

25 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **104b** (800 mg, 3,51 mmoles) y ácido sulfúrico al 98% (8 ml). Tras 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 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **104c** con un rendimiento de 47% (320 mg) como un sólido blancuzco: 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).

30

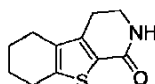
**Ejemplo 104d Oxima de 5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofen-3(2H)-ona 104d****104d**

35 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se cargó con hidrocloreto de hidroxilamina (573 mg, 8,25 mmoles) y metanol (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. Se añadió acetato de sodio (677 mg, 8,25 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió **104c** (319 mg, 1,65 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

40

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 producir un rendimiento de 84% (287 mg) de **104d** como un sólido blancuzco: 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).

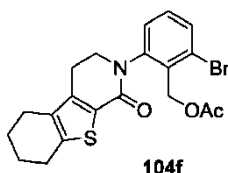
45

**Ejemplo 104e 3,4,5,6,7,8-Hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona 104e****104e**

50

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **104d** (285 mg, 1,38 mmoles) y ácido polifosfórico (15 g). Tras agitar a 80°C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 45°C para producir un rendimiento de 75% (215 mg) de **104e** como un sólido blancuzco: p.f. 203°C desc.; 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).

#### Ejemplo 104f Acetato de 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-2(H)-il)bencilo **104f**



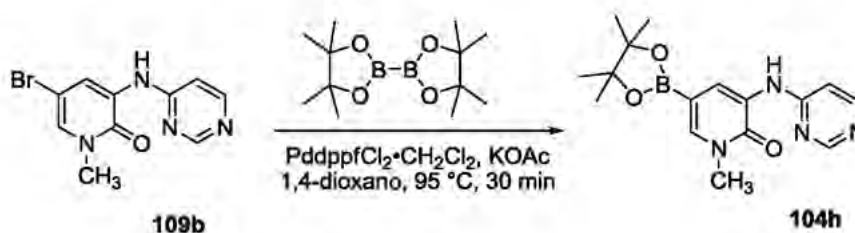
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **104e** (214 mg, 1,04 mmoles), acetato de 2,6-dibromobencilo **104g** (519 mg, 2,08 mmoles), carbonato de cesio (678 mg, 2,08 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (92 mg, 1,04 mmoles) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (99 mg, 0,520 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (temperatura del baño de aceite) durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 30% (138 mg) de acetato de 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-2(H)-il)bencilo **104f** como un aceite amarillo: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (dd, 1H, *J* = 7,0, 1,5 Hz), 7,30-7,24 (m, 2H), 5,23 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,85 (m, 4H).

#### Ejemplo 104g Acetato de 2,6-dibromobencilo **104g**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 2,6-dibromotolueno (2,50 g, 10,0 mmoles), *N*-bromosuccinimida (1,78 g, 10,0 mmoles) y tetracloruro de carbono (40 ml). La disolución se calentó hasta 80°C (temperatura del baño de aceite), y se añadió 2,2'-azobisisobutironitrilo (164 mg, 1,00 mmol). La mezcla resultante se puso a reflujo durante 14 h. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con tetracloruro de carbono (2 x 20 ml). El filtrado se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (40 ml), con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml) y con salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo (3,28 g) de 1,3-dibromo-2-(bromometil)benceno como un sólido amarillo: p.f. 77-78°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,07 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,83 (s, 2H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 1,3-dibromo-2-(bromometil)benceno (3,28 g, 10,0 mmoles), acetato de potasio (3,93 g, 40,0 mmoles) y DMF (100 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (900 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 88% (2,70 g) de acetato de 2,6-dibromobencilo **104g** como un sólido blancuzco: p.f. 62-65°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,07 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 5,42 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); MS (ESI+).

#### Ejemplo 104h 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **104h**

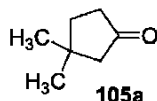


Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un regulador térmico se purgó con nitrógeno y se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **109b** (300 mg, 1,07 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (534 mg, 2,14 mmoles), acetato de potasio (210 mg, 2,14 mmoles) y 1,4-dioxano (10 ml). Se pasó una corriente de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min. Después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con diclorometano (PddppfCl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 39 mg, 0,054 mmoles), y la reacción se agitó a 95°C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (60 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite 521. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir **104h** bruto como un aceite negro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 329,1 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **104f** (136 mg, 0,313 mmoles), **104h** bruto (1,07 mmoles, se supuso un rendimiento cuantitativo), carbonato de sodio (100 mg, 0,940 mmoles), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió una mezcla de tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (636 mg, 0,031 mmoles). Tras calentar a 100°C durante 3 h, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **104** con un rendimiento de 26% (42 mg) como un sólido blanco: p.f. >250°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,45 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,36-7,30 (m, 3H), 4,84 (t, 1H, *J* = 3,5 Hz), 4,36 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 1,79 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 514,2 (M+H).

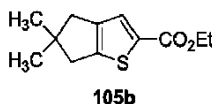
**Ejemplo 105 10-[2-(Hidroxi)metil]-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 105**

**Ejemplo 105a 3,3-Dimetilciclopentanona 105a**



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 moles). La mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió metil-litio (1,6 M en éter, 357,5 ml, 0,572 moles) gota a gota a la mezcla de reacción durante 1,5 h, y se agitó a 0°C durante 2 h adicionales. Después de este tiempo, se añadió gota a gota durante 1,5 h una disolución de 3-metilciclo-pent-2-enona (25 g, 0,260 moles) en éter (150 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y se vertió en sulfato de sodio deca-hidratado (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 producir un rendimiento de 70% (20,5 g) de 3,3-dimetilciclo-pentanona **105a** como un líquido incoloro: p.e. 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).

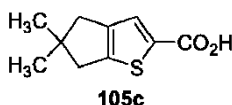
**Ejemplo 105b 5,5-Dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxilato de etilo 105b**



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 moles) y cloruro de metileno (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió oxicluro de fósforo (14,1 g, 0,920 moles) gota a gota a la reacción durante 30 min. Una vez que esta adición estuvo terminada, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo se añadió gota a gota durante 1 h una disolución de **105a** (11,2 g, 0,100 moles) en cloruro de metileno (100 ml). Después la reacción se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo picado (400 ml) y acetato de sodio (100 g, 1,22 moles). La mezcla resultante se agitó durante 45 min. Después de este tiempo, la capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con agua (2 x 200 ml), seguido de salmuera (200 ml) y se secaron sobre

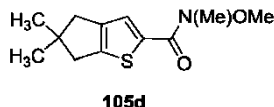
sulfato de sodio. Después el agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para producir el producto bruto 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-encarbaldehído, que se colocó en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno. Después se añadieron cloruro de metileno (200 ml), 2-mercaptoacetato de etilo (11,0 g, 0,092 moles) y trietilamina (30 g, 0,207 moles). La mezcla de reacción se agitó entonces a reflujo durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta un residuo naranja espeso. Se añadieron etanol (200 ml) y trietilamina (30,0 g, 0,207 moles), y la reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La reacción se enfrió entonces hasta la 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), con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **105b** con un rendimiento de 34% (7,70 g) como un líquido incoloro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (s, 1H), 4,33 (q, 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.

#### 15 Ejemplo 105c Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-2-carboxílico 105c



En un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se disolvió **105b** (4,00 g, 17,8 mmoles) en etanol (50 ml). Se añadieron THF (50 ml), agua (50 ml) e hidróxido de litio (854 mg, 35,6 mmoles), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 2M hasta pH 1,5, y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), seguido de salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se separó entonces mediante filtración. Tras evaporar el filtrado resultante, se obtuvo **105c** con un rendimiento de 91% (3,2 g) como un sólido 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.

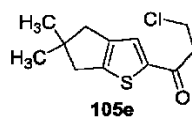
#### 30 Ejemplo 105d Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-2-carboxílico 105d



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, y un burbujeador colocado en el condensador se cargó con **105c** (2,30 g, 11,6 mmoles), tolueno (25 ml), cloruro de tionilo (4,09 g, 34,9 mmoles) y DMF (1 gota). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se evaporó a presión reducida en un evaporador giratorio a 45°C. El cloruro de ácido resultante se diluyó con cloruro de metileno (20 ml).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml separado equipado con un agitador magnético se disolvieron hidrócloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,26 g, 23,2 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,97 g, 23,0 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) en nitrógeno, y la disolución se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo/agua. Se añadió la disolución 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), con ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml) y con una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida en un evaporador giratorio para producir un rendimiento de 93% (2,60 g) de **105d** como un sólido 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).

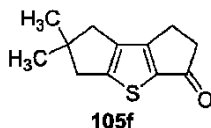
#### 50 Ejemplo 105e 3-Cloro-1-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-2-il)propan-1-ona 105e



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **105d** (2,41 g, 10,0 mmoles) y THF anhidro (20 ml). La disolución se enfrió hasta -70°C, y se añadió bromuro de vinilmagnesio 1 M en THF (11 ml, 11,0 mmoles), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -60°C. La mezcla de reacción se agitó a -13 hasta -7°C durante 2 h y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante 30 min.

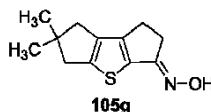
La reacción se enfrió de nuevo hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ , y se añadió una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter (22,5 ml, 45 mmoles). La reacción se almacenó entonces en un congelador a  $-10^{\circ}\text{C}$  toda la noche. Después de este tiempo, la mezcla se evaporó a presión reducida en un evaporador giratorio, y el residuo resultante se repartió entre agua (100 ml) y éter (100 ml). El extracto etéreo se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida en un evaporador giratorio para producir **105e** bruto (2,86 g, 118%) como un aceite marrón con aproximadamente 75% de pureza (mediante RMN): RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 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).

10 **Ejemplo 105f 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetrahidro-diciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona 105f**



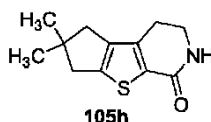
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **105e** bruto (2,86 g, se supone un rendimiento cuantitativo de 10,0 mmoles) y ácido sulfúrico al 98%. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a  $90^{\circ}\text{C}$  toda la noche. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo/acetona, y se añadió en una porción una disolución fría ( $5^{\circ}\text{C}$ ) de hidrogenofosfato de dipotasio (105 g, 0,603 moles) en agua (300 ml). La mezcla resultante se agitó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo del filtrado se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida en un evaporador giratorio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 80:20 hexanos/acetato de etilo) para producir **105f** con un rendimiento de 37% de rendimiento a lo largo de dos etapas (683 mg) como un sólido amorfo marrón: p.f.  $60-62^{\circ}\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 2,92-2,87 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  207,0 (M+H).

25 **Ejemplo 105g 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetrahidro-diciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona 105g**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con hidrócloruro de hidroxilamina (688 mg, 9,90 mmoles), acetato de sodio (812 mg, 9,90 mmoles) y metanol (10 ml), y la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió una disolución de **105f** (680 mg, 3,30 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h en una atmósfera de nitrógeno. Puesto que la reacción no estaba terminada, se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (1,15 g, 16,5 mmoles) y acetato de sodio (1,35 g, 16,5 mmoles), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 58 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (150 ml) y con agua (100 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para producir **105g** bruto con un rendimiento cuantitativo (730 mg) como un semisólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación: p.f.  $122-124^{\circ}\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  para el isómero principal (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 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 105h 6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahydro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-ona 105h**



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 **105g** (700 mg, 3,16 mmoles) y ácido polifosfórico (25 g). La mezcla de reacción se agitó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 13 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , y se añadió agua (50 ml) gota a gota cuidadosamente, manteniendo la temperatura interna entre  $10-45^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), con salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 95:5) para producir 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahydro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-ona **105h** con un rendimiento de 90% (630 mg)



como un sólido amorfo blancuzco: p.f. «MPdata»; 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).

**Ejemplo 105i Acetato de (2-bromo-6-{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}fenil)metilo 105i**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **105h** (624 mg, 2,82 mmoles), acetato de 2,6-dibromobencilo **104g** (1,73 g, 5,65 mmoles), carbonato de cesio (1,84 g, 5,65 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (249 mg, 2,82 mmoles) y 1,4-dioxano (15 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (269 mg, 1,41 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y con agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/acetato de etilo 70:30) para producir **105i** con un rendimiento de 52% (660 mg) como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,27 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 448,0 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **105i** (250 mg, 0,558 mmoles), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona bruta **104h** preparada anteriormente, 400 mg, 0,951 mmoles, se supone un rendimiento cuantitativo en la etapa anterior), carbonato de sodio (177 mg, 1,67 mmoles), DMF (2 ml), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (129 mg, 0,112 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en THF (5 ml), agua (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (117 mg, 2,79 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 75 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 90:10) y HPLC preparativa (agua/acetonitrilo 70:30) para producir **105** con un rendimiento de 14% (42 mg) como un sólido amorfo blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 4,86-4,85 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 528,2 (M+H).

**Ejemplo 106 2-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 106**

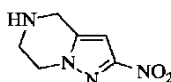
El Ejemplo **106** se preparó usando el mismo procedimiento como en el ejemplo **136e** y el Ejemplo **136** excepto que se usó **113a** y **136d** para producir un rendimiento de 20 mg de **106** como un sólido blanco. MS (ESI+) *m/z* 525 (M+H).

**Ejemplo 107 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 107**

El Ejemplo **107** se preparó usando el mismo procedimiento como en el ejemplo **301** usando **255c** y **114a** como material de partida para producir un rendimiento de 122 mg de **107** como un sólido blanco. MS (ESI+) *m/z* 581 (M+H).

**Ejemplo 108 2-(3-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 108**

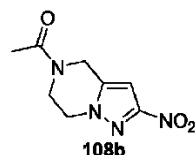
**Ejemplo 108a 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 108a**



**108a**

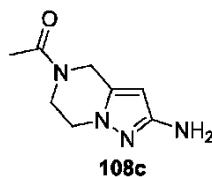
Un tubo cerrado herméticamente equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol **101c** (4 g, 12,9 mmoles) disolución 0,5M de amoníaco en dioxano (200 ml). La mezcla resultante se calentó cuidadosamente hasta 50°C toda la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa 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 de sodio. La disolución resultante se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de 100% (2,1 g) de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina bruta **108a**.

#### Ejemplo 108b 1-(2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)etanona **108b**



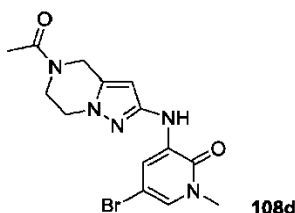
Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina **108a** (2,1 g, 12,9 mmoles), trietilamina (5,5 ml, 38,7 mmoles), cloruro de acetilo (1,1 ml, 15,5 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadió H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml). Los extractos acuosos combinados se volvieron a extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1 (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1, para producir un rendimiento de 84% (2,3 g) de 1-(2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)etanona **108b**.

#### Ejemplo 108c 1-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)etanona **108c**

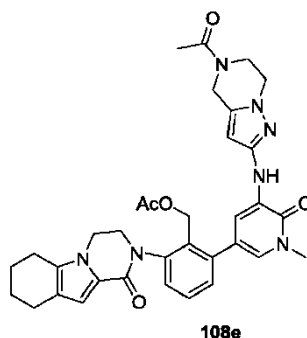


Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se cargó con 1-(2-nitro-6,7-dihidro-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)etanona **108b** (2,3 g, 10,9 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 570 mg de peso seco) y etanol (100 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite 521 lavando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 1:1 (500 ml). La disolución resultante se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de 95% (1,9 g) de 1-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)etanona bruta **108c**.

#### Ejemplo 108d 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona **108d**

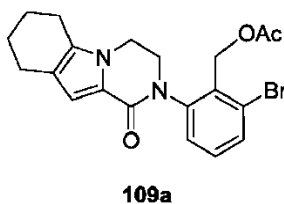


Un tubo cerrado herméticamente se equipó con un agitador magnético y se cargó con 1-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)etanona **108c** (860 mg, 4,8 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1,8 g, 6,7 mmoles), y carbonato de cesio (3,4 g, 10,5 mmoles) en 1,4-dioxano (67 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 30 min., se añadieron Xantphos (330 mg, 0,6 mmoles) y tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (300 mg, 0,3 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa 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 de sodio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH 60:35:5, para producir un rendimiento de 41% (720 mg) de 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona **108d**.

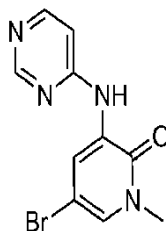
**Ejemplo 108e acetato de 2-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 108e**

5 Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **108d** (120 mg, 0,3 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (200 mg, 0,4 mmoles), DME (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1 ml). Tras burbujear nitrógeno durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 15 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH 60:35:5, para producir un rendimiento de 33% (69 mg) de acetato de 2-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **108e**.

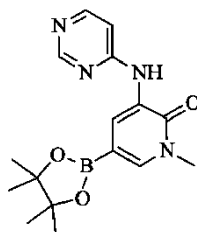
Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con acetato de 2-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **108e** (69 mg, 0,11 mmoles), hidróxido de litio (8 mg, 0,3 mmoles), THF (1 ml), *i*-PrOH (1 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. Después de este tiempo, se añadieron EtOAc (3 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH 75:18:7, para producir un rendimiento de 63% (40 mg) de 2-(3-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **108**. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 582,3 (M + H).

**Ejemplo 109 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 109****Ejemplo 109a acetato de 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 109a**

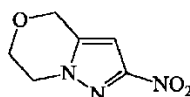
35 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101k** (720 mg, 3,78 mmoles), acetato de 2,6-dibromobencilo **104 g** (2,33 g, 7,57 mmoles), carbonato de cesio (2,47 g, 7,57 mmoles), *N,N'*-dimetiletildiamina (333 mg, 3,78 mmoles) y 1,4-dioxano (31 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (360 mg, 1,89 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C (temperatura del baño de aceite) durante 3 días. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y con agua (40 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 31% (490 mg) de acetato de 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **109a**.

**Ejemplo 109b 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 109b**

- 5 Una disolución de pirimidin-4-amina (2,0 g, 21 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (6,2 g, 23,1 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,96 g, 1,1 mmoles), Xantphos (1,03 g, 1,79 mmoles), y carbonato de cesio (7,5 g, 23 mmoles) en dioxano (25 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130°C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se filtró a través de un tapón de celite. La disolución se concentró a vacío en el evaporador giratorio. El material se disolvió entonces en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se trituró con Et<sub>2</sub>O (80 ml). El producto se filtró entonces y se lavó con Et<sub>2</sub>O (100 ml) para producir un rendimiento de 2,9 g (49 %) de **109b**.

**Ejemplo 109c 1-Metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 109c**

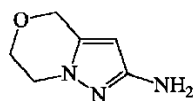
- 15 **109c**
- Una disolución de 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **109b** (600 mg, 2,13 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (596 mg, 2,35 mmoles), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (174 mg, 0,213 mmoles), acetato de potasio (628 mg, 6,40 mmoles) en dioxano (4,5 ml) se cerró herméticamente en un tubo de microondas y se calentó hasta 130°C durante 10 minutos. La disolución se filtró a través de un tapón de celite y se concentró. La 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona bruta **109c** se llevó a la etapa siguiente sin purificación.
- 20
- 25 Una disolución de **109c** (bruta, 2,13 mmoles), **109a** (300 mg, 0,719 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (83 mg, 0,0719 mmoles), y carbonato de sodio (229 mg, 2,16 mmoles) en dioxano (4,5 ml) y agua (2,3 ml) se cerró herméticamente en un tubo de microondas y se calentó hasta 130°C durante 10 minutos. La capa orgánica se separó de la acuosa y se filtró a través de un tapón de celite. Después el material se adsorbió a celite y se purificó vía cromatografía en sílice usando 0-100% de acetato de etilo en hexanos seguido del cambio a 0-15% de metanol en diclorometano para producir un rendimiento de 105 mg (27%) de **109**.
- 30

**Ejemplo 110 2-(3-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 110****Ejemplo 110a 2-Nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina 110a**

- 40 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **101c** (3,00 g, 9,59 mmoles) y ácido bromhídrico acuoso 4M (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 aproximadamente un volumen de 6 ml, y el residuo se agitó en hidróxido de sodio acuoso 2M (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 capa 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 de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el
- 45

filtrado se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de 62% (1,01 g) de **110a** como un sólido blanco: p.f. 110-112°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

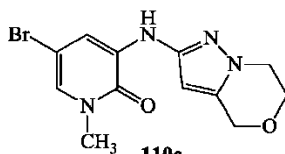
5 **Ejemplo 110b 6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina 110b**



**110b**

10 Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **110a** (1,01 g, 5,92 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 125 mg de peso seco) y etanol (50 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 25 psi y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. Después el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno a la botella. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite 521, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando 400 cc de gel de sílice y eluyendo con 3% de metanol en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen **110b** se recogieron para producir, tras concentrar a presión reducida, un rendimiento de 73% (601 mg) de **110b** como un sólido amarillo: p.f. 74-76°C RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 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 (br s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 140,4 (M+H).

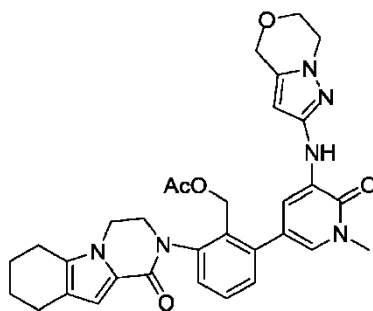
20 **Ejemplo 110c 5-Bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 110c**



**110c**

25 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), **110b** (600 mg, 4,31 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,44 g, 5,40 mmoles) y carbonato de cesio (3,08 g, 9,48 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (300 mg, 0,52 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (320 mg, 0,35 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml) y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando 500 cc de gel de sílice y eluyendo con 1% de metanol en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen **110c** se recogieron para producir, tras concentrar a presión reducida, un rendimiento de 31% (433 mg) de **110c** como un sólido verde: p.f. 195-197°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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+) *m/z* 324,9 (M+H).

40 **Ejemplo 110d Acetato de 2-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 110d**



**110d**

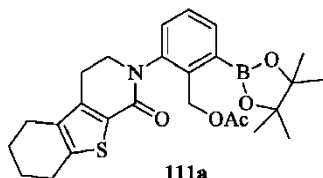
45 Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **110c** (130 mg, 0,4 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (220 mg, 0,5 mmoles), DME (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1,2 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 20 min. Después de este tiempo, se añadieron EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH 60:35:5 para producir un rendimiento de 89% (210 mg) de **110d**.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **110d** (210 mg, 0,4 mmoles), hidróxido de litio (45 mg, 1,1 mmoles), THF (3,6 ml), *i*-PrOH (3,6 ml) y agua (7,2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 3 h. Después de este tiempo, se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH 60:35:5 para producir un rendimiento de 57% (110 mg) de **110**. MS (ESI+) *m/z* 541,3 (M + H).

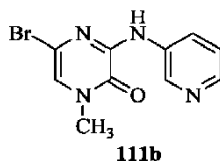
**Ejemplo 111 5-[2-(Hidroximetil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 111**

**Ejemplo 111a Acetato de 2-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo 111a**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **104f** (1,18 g, 2,72 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,04 g, 8,16 mmoles), acetato de potasio (800 mg, 8,16 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Se pasó una corriente de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min. Después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (398 mg, 0,544 mmoles), y la reacción se agitó a 90°C durante 8 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite 521. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 77% (1,01 g) de **111a** como un sólido marrón: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,41 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,37 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 5,49 (d, 1H, *J* = 11,5 Hz), 5,23 (d, 1H, *J* = 11,5 Hz), 4,01 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,86 (m, 4H), 1,33 (s, 12H); MS (ESI+) *m/z* 482,2 (M+H).

**Ejemplo 111b 5-Bromo-1-metil-3-(piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 111b**



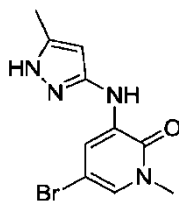
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó con THF (15 ml), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,00 g, 3,73 mmoles), 3-aminopiridina (351 mg, 3,73 mmoles) y *tert*-butóxido de sodio (789 mg, 8,21 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 min., se añadió di- $\mu$ -bromobis(tri-*t*-butilfosfino)dipaladio(I) (29 mg, 0,037 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de este tiempo la reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 35% (370 mg) de **111b** como un sólido marrón: p.f. >250°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 9,08 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 8,32 (m, 1H), 8,24 (dd, 1H, *J* = 5,0, 1,5 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, *J* = 8,5, 4,5 Hz), 3,45 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 281,0 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **111a** (134 mg, 0,279 mmoles), **111b** (71 mg, 0,253 mmoles), carbonato de sodio (80 mg, 0,759 mmoles), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (29 mg, 0,025 mmoles). Tras calentar a 100°C

durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de **111** en 38% (49 mg) como un sólido blanco: p.f. 164-165°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 9,14 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 8,42 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H, *J* = 4,5, 1,5 Hz), 7,54 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,30 (dd, 1H, *J* = 8,0, 4,5 Hz), 4,81 (m, 1H), 4,49 (dd, 1H, *J* = 11,0, 3,5 Hz), 4,43 (dd, 1H, *J* = 11,0, 6,5 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 1,79 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 514,2 (M+H).

**Ejemplo 112 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona **112****

**Ejemplo 112a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **112a****



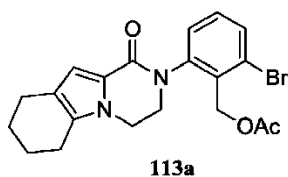
**112a**

Un tubo cerrado herméticamente de 250 ml con un agitador magnético se cargó con 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,91 g, 9,36 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (2,1 g, 7,87 mmoles), carbonato de cesio (7,6 g, 23,56 mmoles) y 1,4-dioxano (78 ml). Tras desgasificar durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilideno)acetato de paladio(0) (0,72 g, 0,8 mmoles) y Xantphos (0,91 g, 1,57 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 48 horas. Después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/ metanol 9:1) para dar 85% (1,88 g) de **112a** como un sólido: MS (ESI+) *m/z* 285,0 (M+H).

Un vial de microondas de 10 ml con un agitador magnético se cargó con acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (181 mg, 0,39 mmoles), **112a** (85 mg, 0,3 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1,2 ml, 1,2 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 10 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (18 mg, 0,015 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (5 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) para dar 100 mg de una mezcla de **112b** y **112** como un residuo amarillo. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (1 ml), agua (0,5 ml) e isopropanol (1 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (31 mg, 0,74 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (10 ml) y agua (5 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter/metanol 60:35:5) para producir un rendimiento de 18% (dos etapas, 28 mg) de 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona **112** como un sólido blanco: MS (ESI+) *m/z* 499,3 (M+H).

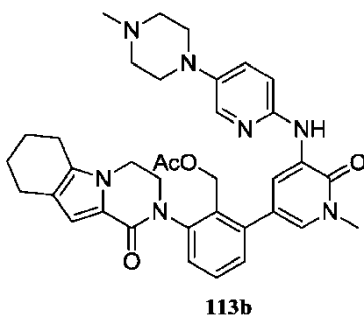
**Ejemplo 113 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona **113****

**Ejemplo 113a Éster 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazino[1,2-*a*]indol-2-il)-bencilico del ácido acético **113a****



Un tubo cerrado herméticamente de 350 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **101k** (5,0 g, 0,026 moles), acetato de 2,6-dibromobencilo **104 g** (16,2 g, 0,052 moles) *N,N'*-dimetiletilendiamina (2,6 ml, 0,026 moles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,0 g, 0,052 moles), y 1,4-dioxano (80 ml). Después se pasó una corriente de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió CuI (2,5 g, 0,013 moles), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 95°C durante 16 h. Después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), y la fase orgánica se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y con salmuera (20 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:MeOH, 97:3) para dar 35% (4,5 g) de **113a** como sólidos blancos.

**Ejemplo 113b Éster 2-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-bencílico del ácido acético 113b**

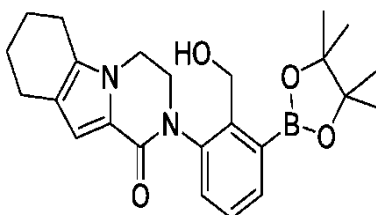


En una vasija de vidrio de 10 ml equipada con una barra agitadora magnética se colocaron 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona **197f** (210 mg, 0,49 mmoles), **113a** (250 mg, 0,60 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 mg, 0,043 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (2 ml) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). La vasija se cerró herméticamente con un tabique y se colocó en la cavidad de microondas. Después la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 7 min., y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 85:15) para dar 34% (105 mg) de éster 2-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-bencílico del ácido acético **113b** como sólidos.

Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **113b** (105 mg, 0,17 mmoles), LiOH·H<sub>2</sub>O (35 mg, 0,83 mmoles), THF (2 ml), isopropanol (2 ml), y agua (1 ml). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y los precipitados resultantes se filtraron para dar un rendimiento de 80% (79 mg) de 2-(2-hidroxi-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **113**; MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 594,3 (M+H).

**Ejemplo 114 2-(3-(6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 114**

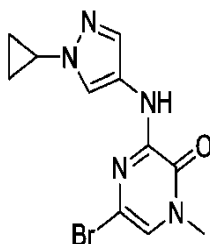
**Ejemplo 114a 2-(2-(Acetoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 114a**





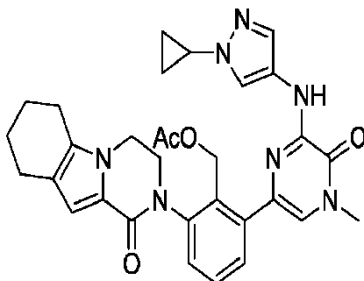
5 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se añadieron 2-(3-bromo-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **113a** (1,96 g, 4,70 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,79 g, 7,05 mmoles),  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (306,9 mg, 0,376 mmoles), KOAc (4,77 g, 18,79 mmoles), y dioxano (33,6 ml). La mezcla se calentó a 95°C toda la noche. La mezcla resultante se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y el disolvente se eliminó a vacío para producir el producto bruto **114a**, que se usó directamente como material de partida en otras síntesis.

10 **Ejemplo 114b 5-Bromo-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona 114b**



15 A un tubo cerrado herméticamente equipado con una barra agitadora, se añadieron 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina (600 mg, 4,87 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,96 g, 7,31 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (223,1 mg, 0,244 mmoles), XantPhos (225,5 mg, 0,390 mmoles),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,25 g, 16,08 mmoles) y dioxano (12 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) a la mezcla resultante, y la disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se lavó con agua (30 ml x 3). El precipitado en la fase acuosa se filtró como un producto puro **114b**. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter (1:2, 3 ml) al residuo, y la mezcla se sometió a ultrasonidos. El precipitado se filtró, se combinó con los sólidos filtrados procedentes de la fase acuosa, y se secó. Se obtuvo 5-bromo-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **114b** como un sólido amarillo.

25 **Ejemplo 114c Acetato de 2-(6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 114c**

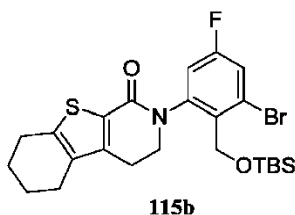


30 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora se añadieron **114b** (200 mg, 0,645 mmoles), **114a** (0,903 mmoles),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,0 N, 2,13 ml, 2,13 mmoles), DME (2,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 135°C durante 15 min. Se añadió DCM (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml x 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH: DCM = 5: 95) dio acetato de 2-(6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **114c**, que se usó directamente en la etapa siguiente.

35 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se añadieron **114c** THF (1,25 ml), *i*-PrOH (1,25 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (1,25 ml), LiOH  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$  (135 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Se eliminó todo el disolvente a vacío, y la cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH: DCM = 10: 90) dio 38,6 mg de 2-(3-(6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114** como un sólido amarillo. MS (ESI+) *m/z* 526,3 (M + H).

45 **Ejemplo 115 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 115**

**Ejemplo 115b *tert*-Butil(2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)benciloxi)dimetilsilano 115b**

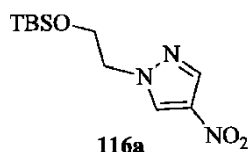


Un tubo cerrado herméticamente con un agitador magnético se cargó con **104e** (1,11 g, 5,37 mmoles), **115a** (4,24 g, 10,7 mmoles), carbonato de cesio (3,49 g, 10,7 mmoles), *N,N'*-dimetiletildiamina (0,47 g, 5,37 mmoles) y 1,4-dioxano (45 ml). Tras desgaseificar durante 10 minutos, se añadió yoduro de cobre (0,51 g, 2,68 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 2 días. Se añadió otra porción de *N,N'*-dimetiletildiamina (0,47 g, 5,37 mmoles) y yoduro de cobre (0,51 g, 2,68 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante otras 5 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos) para producir un rendimiento de 40% (1,14 g) de compuesto **115b** como un sólido amarillo: MS (ES+) *m/z* 524,1 (M+H).

Un vial de microondas de 10 ml con un agitador magnético se cargó con **115b** (157 mg, 0,3 mmoles), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **109c** (148 mg, 0,45 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1,2 ml, 1,2 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 10 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,015 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas. La reacción se repitió a la misma escala, y la mezcla de reacción se combinó. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna cloruro de metileno/éter/metanol (sílice, 60:35:5) para dar 400 mg de mezcla de compuestos **115c** y **115** como un residuo amarillo. El residuo anterior se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió ácido 10-canfósulfónico (350 mg, 1,5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se basificó con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) para producir un rendimiento de 33% (88 mg) de compuesto **115** como un sólido amarillo pálido: MS (ES+) *m/z* 532,2 (M+H).

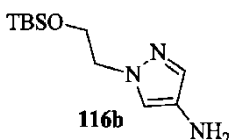
**Ejemplo 116** 5-[3-(6-([1-(2-Hidroxi)etil)-1H-pirazol-4-il]amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **116**

**Ejemplo 116a** 1-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-4-nitro-1H-pirazol **116a**



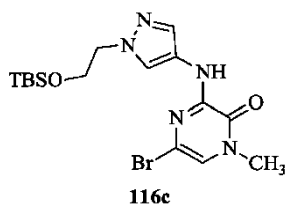
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo y un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 4-nitro-1H-pirazol (500 mg, 4,42 mmoles), (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (2,12 g, 8,85 mmoles), carbonato de cesio (5,76 g, 17,7 mmoles) y DMF anhidra (5 ml). Tras calentar a 70°C durante 1 h, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 92% (1,11 g) de **116a** como un sólido blanco: p.f. 63-64°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,24 (t, 2H, *J* = 4,5 Hz), 3,95 (t, 2H, *J* = 4,5 Hz), 0,84 (s, 9H), -0,04 (s, 6H).

**Ejemplo 116b** 1-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-1H-pirazol-4-amina **116b**



Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 150 mg de peso seco) y una disolución de **116a** (1,11 g, 4,10 mmoles) en etanol (20 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi, y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,00 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 25 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento de 100% de **116b** (985 mg) como un aceite naranja: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,09 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,25 (br s, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,32 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z* 242,2 (M+H).

**Ejemplo 116c 5-Bromo-3-(1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona 116c**

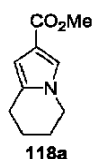


Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **116b** (400 mg, 1,66 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-pirazin-2(1H)-ona (443 mg, 1,66 mmoles), carbonato de cesio (1,19 g, 3,65 mmoles), y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (144 mg, 0,249 mmoles) y tris(dibencilideno)acetona-dipaladio(0) (152 mg, 0,166 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y la torta del filtro se lavó con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 51% (353 mg) de **116c** como un sólido amarillo: p.f. 172-173°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,97 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,51 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), -0,79 (s, 6H); MS (APCI+) *m/z* 428,3 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **116c** (150 mg, 0,312 mmoles), **111a** (133 mg, 0,312 mmoles), carbonato de sodio (99 mg, 0,936 mmoles), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (36 mg, 0,031 mmoles). Tras calentar a 100°C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se volvió a disolver en THF (5 ml), y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (500 mg, 1,58 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con agua (10 ml). El sólido resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **116** con un rendimiento de 27% (47 mg) como un sólido blancuzco: p.f. 171-172°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33-7,32 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,81 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 4,51 (dd, 1H, J = 11,0, 6,5 Hz), 4,44 (dd, 1H, J = 11,0, 6,5 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,68 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,88 (m, 1H), 3,68 (q, 2H, J = 5,5 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 1,79 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 547,2 (M+H).

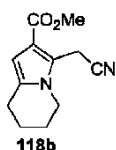
**Ejemplo 118 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 118**

**Ejemplo 118a 5,6,7,8-Tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo 118a**



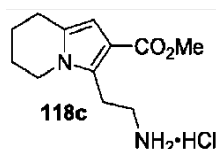
Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxílico (30,4 g, 184 mmoles), DMF (1,00 g, 13,6 mmoles) y cloruro de metileno (300 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. Se añadió cloruro de oxalilo (28,0 g, 221 mmoles) gota a gota, y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 30 min. y se agitó durante 5 h. Después de este tiempo, la disolución resultante se concentró para producir un sólido marrón. Este sólido se disolvió en metanol anhidro (400 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilamina (57 g, 552 mmoles) a la mezcla de reacción, y se agitó durante otras 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 con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano (200 ml) para producir **118a** con un rendimiento de 58% (19,1 g) como un sólido 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).

#### 15 Ejemplo 118b 3-(Cianometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo 118b



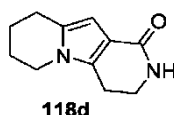
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un embudo de adición y un termómetro se cargó con **118a** (6,70 g, 37,4 mmoles), yodoacetronitrilo (12,5 g, 74,9 mmoles), sulfato de hierro (II) heptahidratado (5,20 g, 18,7 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (250 ml). Se añadió peróxido de hidrógeno (35%, 18,2 g, 187 mmoles) gota a gota a la mezcla en 1 h a través de una bomba de jeringa a temperatura ambiente usando un baño de agua. Se añadió sulfato de hierro (II) heptahidratado (2 a 3 equivalentes) a la mezcla de reacción en porciones para mantener la temperatura entre 25°C y 35°C, hasta que el color de la mezcla de reacción es rojo oscuro. Si la TLC mostró que la reacción no estaba terminada, entonces se añadieron más peróxido de hidrógeno (2-3 equivalentes) y más sulfato de hierro (II) heptahidratado (1-2 equivalentes) de la misma manera hasta que la reacción se terminó. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de tiosulfato de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 78% (6,40 g) de **118b** como un aceite 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).

#### 35 Ejemplo 118c Sal de cloruro de hidrógeno de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo 118c



El Intermedio **118b** se hidrogenó con catalizador de óxido de platino en 50 psi de hidrógeno en etanol y acetato de etilo en presencia de cloruro de hidrógeno toda la noche a temperatura ambiente para dar **118c** (380 mg, 1,74 mmoles) que se usó directamente en la etapa siguiente.

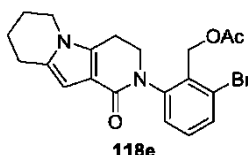
#### 45 Ejemplo 118d 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirido[3,4-*b*]indolizin-1(2*H*)-ona 118d



Un matraz de fondo redondo de una sola boca 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-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo **118c** (estimado 1,74 mmoles, se supone rendimiento cuantitativo), etóxido de sodio (354 mg, 5,22 mmoles) 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 capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión

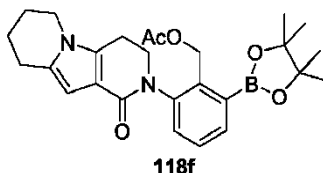
reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 67% (220 mg) de **118d** como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,76 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,78 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 191,3 (M+H).

5 **Ejemplo 118e Acetato de 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-*b*]indolizina-2(1*H*)-il)encilo 118e**



10 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo y un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **118d** (1,50 g, 7,89 mmoles), acetato de 2,6-dibromobencilo **104 g** (4,80 g, 15,7 mmoles), carbonato de cesio (5,11 g, 15,7 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (695 mg, 7,89 mmoles), y 1,4-dioxano (100 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 20 min., se añadió yoduro de cobre (752 mg, 3,95 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 95°C (temperatura del baño de aceite) durante 12 h. Y después se añadieron *N,N'*-dimetiletilendiamina (695 mg, 7,89 mmoles) y yoduro de cobre (752 mg, 3,95 mmoles) y se calentaron a 95°C durante otras 12 h, esto se repitió hasta que la mayoría de **118d** se convirtió en **118e**, alrededor de 48 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 27% (905 mg) de **118e** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,64 (dd, 1H, *J* = 7,5, 1,8 Hz), 7,37 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,00 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,00 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,93 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz), 2,67 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz), 2,00 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 417,0 (M+H).

25 **Ejemplo 118f Acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-*b*]indolizina-2(1*H*)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)encilo 118f**

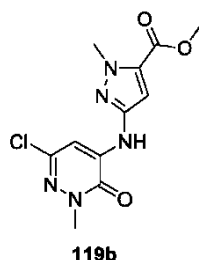


30 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **118e** (1,20 g, 2,88 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,20 g, 8,65 mmoles), acetato de potasio (1,13 g, 11,5 mmoles) y 1,4-dioxano (50 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 20 min., se añadió [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) (210 mg, 0,288 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 8 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (40 ml). El filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un rendimiento de 100% (1,35 g) de **118f** bruto como un aceite amarillo.

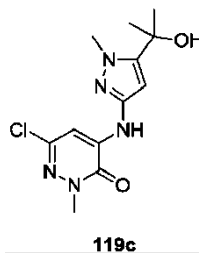
40 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **118f** (400 mg, 0,862 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona **109b** (241 mg, 0,862 mmoles), carbonato de sodio (365 mg, 3,45 mmoles), agua (4 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 20 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (100 mg, 0,086 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y la torta del filtro se lavó con una mezcla 1:10 de metanol y cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo marrón. Otro matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con residuo obtenido anteriormente, THF (5 ml), etanol (5 ml), agua (5 ml) e hidróxido de litio (83,0 mg, 3,45 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 23% (106 mg) de **118** como un sólido blancuzco: p.f. 173-175°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,16 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,45 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,29 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,75 (t, 1H, *J* = 5,0 Hz), 4,31 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz), 4,00 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,71 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 497,2 (M+H).

**Ejemplo 119 5-[2-(Hidroximetil)-3-(5-([5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 119****5 Ejemplo 119a 3-Amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo 119a**

En un matraz de hidrogenación Parr de 250 ml se colocó 1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, (530 mg, 2,9 mmoles) disuelto en acetato de etilo (15 ml) y etanol (15 ml), al que se añadió Pd al 10%/C (tipo Degussa) (100 mg). La mezcla se colocó en el aparato Parr y se presurizó con hidrógeno hasta 50 PSI y se agitó durante 2,5 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite que se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó a vacío para dar **119a** como un sólido blanco (450 mg, 2,9 mmoles, rendimiento cuantitativo).

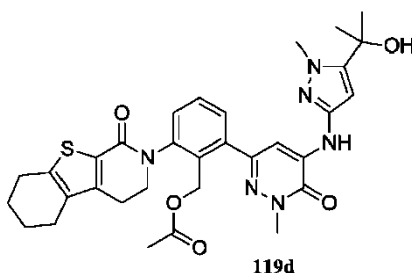
**15 Ejemplo 119b 3-(6-Cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo 119b**

En un RBF de 3 bocas se colocó **119a** (500 mg, 3,2 mmoles), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (725 mg, 3,2 mmoles), carbonato de cesio (2,3 g, 7,0 mmoles), y Xantphos (160 mg, 8,5% en moles). El matraz se vació y se llenó con nitrógeno 3X. Se añadió dioxano (20 ml), y la mezcla se desgasificó durante 25 min. burbujando nitrógeno. Después se añadió tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (150 mg, 5% en moles), y la reacción se calentó hasta 100°C durante 6 h. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (125 ml) y con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml), las capas se separaron y el EtOAc se extrajo (2 x 100 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera 3X, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía: sílice ISCO 40 g, EtOAc/hexanos, para dar **119b**.

**Ejemplo 119c 6-Cloro-4-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 119c**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene **119b** (500 mg, 1,7 mmoles) en nitrógeno se añadió THF anh. (20 ml) y tolueno anh. (5 ml), y la mezcla se agitó y se enfrió a -20 hasta -30°C. Después se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 3,0M en éter dietílico (1,6 ml, 4,75 mmoles). Tras la adición, la reacción se dejó calentar lentamente hasta la temp. ambiente y agitar durante alrededor de 3 h después de que la reacción se paralizó con HCl 1N. Se concentró para eliminar el THF, se diluyó con acetato de etilo y agua, y después se ajustó el pH a -6-7 con NaOH 1M. Se separó y se extrajo 2X con acetato de etilo, 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 mediante cromatografía: sílice ISCO 24 g, acetato de etilo/hexanos, para dar **119c**.

**40 Ejemplo 119d Acetato de 2-(5-(5-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 119d**

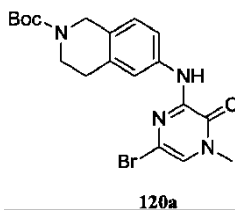


En un vial de microondas se colocó **119c** (150 mg, 0,50 mmoles) y **111a** (240 mg, 0,50 mmoles), y se añadió DME (4 ml) seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1N (1,1 ml). Tras desgasificar burbujeando argón durante 5 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 5% en moles), y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 15 min. Se añadieron 40 mg adicionales de **111a**, y la mezcla se calentó 10 min. adicionales. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, la capa de acetato de etilo se separó, 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 mediante cromatografía: sílice ISCO 12 g, eluyendo con metanol y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para dar **119d** (170 mg, 56% de rendimiento).

A un vial que contiene **119d** (170 mg, 0,28 mmoles) disuelto en THF (1,5 ml) e l-propanol (1,5 ml) se añadió LiOH 1N/agua (1,4 ml, 1,4 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche después de lo cual se juzgó mediante LC-MS que la reacción estaba terminada. La mezcla se concentró, después se diluyó con acetato de etilo y agua, y se añadieron HCl 1N y NaOH 1N para ajustar el pH a 7. La capa de acetato de etilo se separó, 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 trituró con acetato de etilo, y los sólidos se recogieron mediante filtración para dar **119** (98 mg, 61% de rendimiento). MS (ES+) *m/z* 575,2 (M + H).

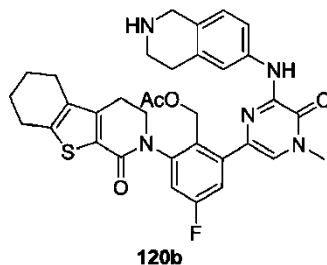
**Ejemplo 120** 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **120**

**Ejemplo 120a** 6-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **120a**



Una mezcla de 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 12 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (2,68 g, 10 mmoles), y trietilamina (1,5 g, 15 mmoles) en IPA (50 ml) se calentó a 70°C durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos amarillos resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron a vacío para producir **120a** como un sólido amarillo (2,83 g, 65%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 435.

**Ejemplo 120b** Acetato de 4-fluoro-2-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2-il]-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo **120b**



Siguiendo el Ejemplo 150b, se hicieron reaccionar 482 mg de **218b** y 435 mg de **120a** para dar 362 mg (51%) de **120b** como un sólido amarillo MS: [M+H]<sup>+</sup> 711.

Siguiendo el Ejemplo 149, se convirtieron 200 mg de **120b** en **120** como un sólido blanco (78 mg, 42%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,21 (ss, J = 9,5, 1H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 4,62 (d, J = 12, 1H), 4,50 (d, J = 12, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,28(s, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,9 (m, 4H).

**Ejemplo 121 5-[2-(Hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-[[4-(piperidin-4-il)fenil]-amino]-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 121****5 Ejemplo 121a 4-(4-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)fenil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 121a**

El compuesto **121a** se sintetizó usando el mismo procedimiento como en el ejemplo **112a**, excepto que se usó 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,83 g, 3,0 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (0,88 g, 3,3 mmoles), carbonato de cesio (1,27 g, 3,9 mmoles), tris(dibencilidena)acetato de paladio(0) (0,275 g, 0,3 mmoles), Xantphos (0,26 g, 0,45 mmoles) y 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C toda la noche. Se trató y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un 80% de rendimiento (1,1 g) de **121a** como un sólido: MS (ESI+) *m/z* 465,0 (M+H).

**15 Ejemplo 121b 5-[2-(Acetoximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-[[4-(piperidin-4-il)fenil]-amino]-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 121b**

Un vial de microondas de 10 ml con un agitador magnético se cargó con **111a** (173 mg, 0,36 mmoles), **121a** (139 mg, 0,3 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1,2 ml, 1,2 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 10 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,015 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos) para producir compuesto **121b** como un aceite amarillo (240 mg).

El compuesto **121b** se disolvió en cloruro de metileno (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml, 3,9 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se basificó mediante bicarbonato de sodio saturado, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró, y el residuo resultante **121c** se disolvió en una mezcla de THF (1,5 ml), agua (0,8 ml) e isopropanol (1,5 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (56 mg, 1,32 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (10 ml) y agua (5 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/ metanol) para producir un rendimiento de 35% (3 etapas, 63 mg) de compuesto **121** como un sólido rosa claro: MS (ESI+) *m/z* 596,3 (M+H).

**40 Ejemplo 122 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(morfolin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 122****45 Ejemplo 122a 5-Bromo-1-metil-3-(4-morfolinofenilamino)pirazin-2(1H)-ona (3-3) 122a**

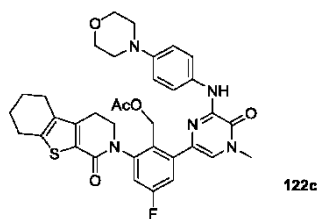
Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,97 g, 7,4 mmoles), 4-morfolinobencenammina (1,97 g, 11,1 mmoles), e isopropanol (25 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Se calentó a 90°C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para producir un rendimiento de **122a** (2,3 g, 85%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 365.

**Ejemplo 122b Ácido 4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-ilborónico 122b**

Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **122a** (764 mg, 2,1 mmoles), (PinB)<sub>2</sub> (2,75 g, 10 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,1 g, 0,13 mmoles), KOAc (0,6 g, 6 mmoles), y DMF (5 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó entonces a 105°C durante 1 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **122b** bruto, que se usó sin purificación adicional. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 331.

**60 Ejemplo 122c Acetato de [4-fluoro-2-(4-metil-6-[[4-(morfolin-4-il)fenil]amino]-5-oxopirazin-2-il)-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo 122c**

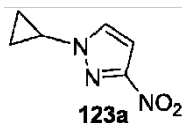




- Un vial de 25 ml se cargó con acetato de (2-bromo-4-fluoro-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil)metilo **121a** (300 mg, 0,67 mmoles), **122b** (440 mg, 1,33 mmoles) suspendido en 1,2-dimetoxietano (15 ml) y agua (1 ml). La disolución naranja resultante se calentó durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage mantenido a una temperatura constante de 130°C. Tras la reacción, el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN 1:6 hasta **122c** como un sólido marrón (200 mg, 46%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 658.
- A una disolución de **122c** (220 mg, 0,33 mmoles) en propan-2-ol (7 ml), tetrahidrofurano (7 ml), y agua (2 ml) se le añadió LiOH (804 mg, 33 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **122** como un sólido amarillo (82 mg, 40%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 616. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 1,89 (s, 5 H), 2,55-2,63 (m, 2 H), 2,94 (s, 2 H), 3,11-3,13 (t, 5 H), 3,64 (s, 3 H), 3,82-3,84 (t, 4 H), 3,93-3,98 (m, 1 H), 4,07-4,14 (m, 1 H), 4,43-4,53 (m, 2 H), 6,97-6,99 (d, 2 H), 7,18-7,20 (d, 1 H), 7,29 (s, 1H), 7,36-7,38 (d, 1H), 7,62-7,64 (d, 2H).

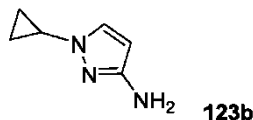
**Ejemplo 123 5-(3-{5-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil}-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 123**

**20 Ejemplo 123a 1-Ciclopropil-3-nitro-1H-pirazol 123a**



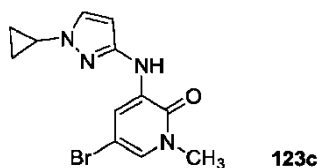
- Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo y un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 3-nitro-(1H)pirazol (1,30 g, 11,5 mmoles), ácido ciclopropilborónico (1,98 g, 23,0 mmoles), carbonato de sodio (3,66 g, 34,5 mmoles), 2,2'-bipiridilo (3,58 g, 23,0 mmoles), dicloroetano (60 ml) y acetato de cobre(II) (2,08 g, 11,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C (temperatura del baño de aceite) durante 3 h. Después de este tiempo, se añadió otra porción de ácido ciclopropilborónico (1,98 g, 23,0 mmoles), y la mezcla se calentó durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (350 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 100% de acetato de etilo/hexanos) para producir un rendimiento de 85% (1,49 g) de **123a** como un aceite incoloro: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,71 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,12 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 154,1 (M+H).

**Ejemplo 123b 1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-amina 123b**



- Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 137 mg de peso seco) y una disolución de **123a** (600 mg, 3,92 mmoles) en etanol (70 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi, y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,00 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 25 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento de 93% de **123b** (450 mg) como un aceite púrpura: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,43 (m, 1H), 2,92 (br s, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,93 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 124,1 (M+H).

**50 Ejemplo 123c 5-Bromo-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 123c**



5 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 **123b** (444 mg, 3,61 mmoles), 2,5-dibromo-1-metilpirazin-6-ona (1,06 g, 3,97 mmoles), carbonato de cesio (3,52 g, 10,8 mmoles), y 1,4-dioxano (45 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (177 mg, 0,306 mmoles) y tris(dibencilidenaacetona)-dipaladio(0) (165 mg, 0,180 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con metanol (20 ml) para producir un rendimiento de 63% (700 mg) de **123c** como un sólido blancuzco: p.f. 161-163°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,38 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 6,05 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 3,61 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 0,95 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 309,0 (M+H).

15 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 150 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **123c** (247 mg, 0,800 mmoles), **111a** (770 mg, 1,60 mmoles), carbonato de sodio (254 mg, 2,40 mmoles), DMF (5 ml), agua (2,5 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (93 mg, 0,080 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (8 ml), metanol (4 ml) y agua (4 ml). A la disolución resultante se añadió hidróxido de litio monohidratado (167 mg, 3,40 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 19% (84 mg) de **123** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,418 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,31 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,80 (m, 5H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 542,1 (M+H).

35 **Ejemplo 124 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-*a*]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona 124**

**Ejemplo 124a 1-Metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 124a**

40 Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **112a** (2,3 g, 8,3 mmoles), (PinB)<sub>2</sub> (11 g, 41 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,4 g, 0,5 mmoles), KOAc (2,4 g, 25 mmoles), y 1,4-dioxano (150 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 0,5 h con irradiación de microondas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para producir **124a** (0,57 g, 21 %). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 331.

**Ejemplo 124b Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-bencilo 124b**

50 Una mezcla de **124a** (330 mg, 1 mmol), acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)bencilo **197d** (434 mg, 1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (82 mg, 0,1 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2,0M (2,0 equiv.) en DME (10 ml) se calentó a 120°C con irradiación de microondas durante 0,5 h. El disolvente se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar el compuesto del título (160 mg, 29%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 559

55 Una mezcla de **124b** (150 mg, 0,27 mmoles) y LiOH (324 mg, 14 mmoles) en isopropanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó *a vacío*, 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 con HPLC prep. para dar **124** (60 mg, 43%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 517. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 9,5, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,12 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,70 (m, 4H).

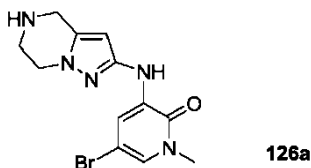
**Ejemplo 125 3-[(5-etil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona 125****5 Experimento 125a 5-Bromo-3-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 125a**

Un tubo cerrado herméticamente de 350 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (3,2 g, 0,012 moles), 5-etil-1H-pirazol-3-amina (2,0 g, 0,018 moles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,55 g, 0,60 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (0,49 g, 0,00084 moles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,8 g, 0,024 moles), y 1,4-dioxano (80 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 16 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (30 ml), y las fases orgánicas se extrajeron con diclorometano (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2) y con salmuera (20 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado resultante se concentró. Al producto bruto se añadieron diclorometano (20 ml) y éter (100 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 10 min., y los precipitados resultantes se filtraron para dar un rendimiento de 42% (1,5 g) de 5-bromo-3-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (**125a**) como un sólido.

**20 Ejemplo 125b Acetato de 2-(5-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 125b**

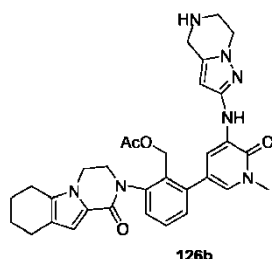
En una vasija de vidrio de 10 ml equipada con una barra agitadora magnética se colocaron **125a** (116 mg, 0,39 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (200 mg, 0,43 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,0,26 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (2 ml) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). La vasija se cerró herméticamente con un tabique y se colocó en la cavidad de microondas. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 7 min., se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 85:15) para dar 23% (50 mg) de **125b** como un sólido.

Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 25 ml, equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **125b** (50 mg, 0,090 mmoles), LiOH•H<sub>2</sub>O (20 mg, 0,83 mmoles), THF (2 ml), isopropanol (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y los precipitados resultantes se filtraron para dar un rendimiento de 50% (23 mg) de 2-(3-(5-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **125** MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 513,3 (M+H).

**40 Ejemplo 126 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 126****Experimento 126a 5-Bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 126a**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml 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 **108d** (250 mg, 0,7 mmoles), NaOH acuoso (5N, 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 capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir un rendimiento de 91% (200 mg) de 5-bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona bruta (**126a**).

**55 Ejemplo 126b Acetato de 2-(1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 126b**



Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **126a** (210 mg, 0,65 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilo **114a** (330 mg, 0,7 mmoles), DME (6 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1,9 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 135°C durante 15 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1 para producir un rendimiento de 36% (140 mg) de **126b**.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **126b** (140 mg, 0,24 mmoles), hidróxido de litio (50 mg, 1,2 mmoles), THF (1,2 ml), *i*-propanol (1,2 ml) y agua (2,4 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH 60:35:5 para producir un rendimiento de 33% (42 mg) de **126**. MS (ESI+) *m/z* 540,3 (M + H).

**Ejemplo 127 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 127**

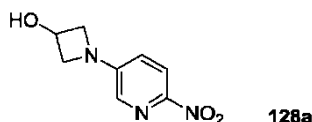
**Ejemplo 127a Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)benzilo 127a**

Una mezcla de ácido 4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-ilborónico **122b** (330 mg, 1 mmol), acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)benzilo **197d** (434 mg, 1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (82 mg, 0,1 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2,0M (1 ml, 2,0 equiv.) en DME (10 ml) se calentó a 130°C con irradiación de microondas durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **127a** (200 mg, 45%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 641.

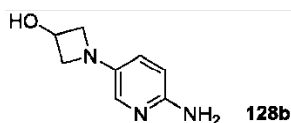
Una mezcla de **127a** (200 mg, 0,31 mmoles) y LiOH (372 mg, 16 mmoles) en <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 10 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó entonces a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml X 2). El extracto combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con HPLC prep. para dar **127** (58 mg, 33%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 599 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,63 (m, 3H), 2,47 (m, 2H), 1,75 (m, 4H).

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

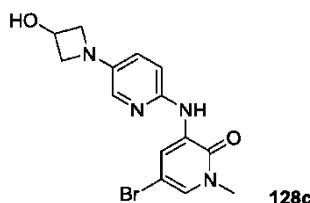
**Ejemplo 128a 1-(6-Nitropiridin-3-il)acetidin-3-ol 128a**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-hidroxiacetidina-HCl (2 g, 18,4 mmoles), 5-bromo-2-nitropiridina (2,1 g, 10,2 mmoles), diisopropilamina (5,4 ml, 30,7 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (5,7 g, 15,4 mmoles) y *N,N*-dimetilacetamida (10 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. Después de este tiempo la mezcla se enfrió, y se añadieron acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de hexanos: acetato de etilo 4:1 c - acetato de etilo 100 para producir un rendimiento de 52% (1,9 g) de **128a**.

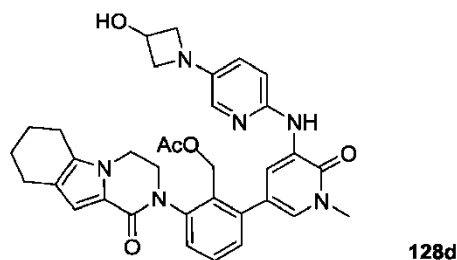
**Ejemplo 128b 1-(6-Aminopiridin-3-il)azetidín-3-ol 128b**

5 Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se cargó con **128a** (1,9 g, 9,6 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 570 mg de peso seco) y etanol (100 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi, y se agitó durante 24 h en un aparato de hidrogenación Parr. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite 521 lavando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 1:1 (500 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 100% de DCM - 100% de DCM:MeOH 3:1 para producir un rendimiento de 70% (1,1 g) de **128b**.

**Ejemplo 128c 5-Bromo-3-(5-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 128c**

15 Un tubo cerrado herméticamente se equipó con un agitador magnético y se cargó con **128b** (375 mg, 2,3 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (848 g, 3,2 mmoles) y carbonato de cesio (1,7 g, 5 mmoles) en 1,4-dioxano (24 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 30 min., se añadieron Xantphos (160 mg, 0,3 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (150 mg, 0,2 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 5 días. Después de este tiempo, se añadieron H<sub>2</sub>O (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1 para producir un rendimiento de 39% (430 mg) de **128c**.

25 **Ejemplo 128d Acetato de 2-(5-(5-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 128d**

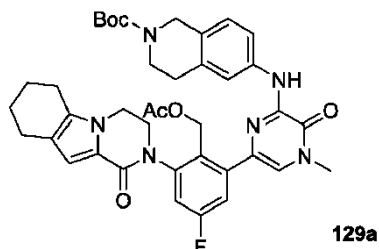


30 Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **128c** (220 mg, 0,6 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (350 mg, 0,8 mmoles), DME (7 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1,9 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 135°C durante 15 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:éter dietílico:MeOH 60:35:5 para producir un rendimiento de 30% (110 mg) de **128d**.

40 Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **128d** (110 mg, 0,2 mmoles), hidróxido de litio (38 mg, 0,9 mmoles), THF (0,9 ml), *i*-propanol (0,9 ml) y agua (1,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (rt) durante 1 h. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:éter dietílico:MeOH 60:35:5 para producir un rendimiento de 12% (12 mg) de **128**. MS (ESI+) *m/z* 567,2 (M + H).

**Ejemplo 129** 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **129**

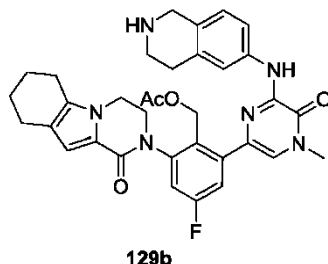
5 **Ejemplo 129a** 6-(6-(2-(Acetoximetil)-5-fluoro-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **129a**



10 Una mezcla de 482 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **210d** y 435 mg de 6-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **120a**, PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1110 mg, 0,015 mmoles), disolución 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 ml) en DME (16 ml) se calentó a 120°C con irradiación de microondas durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a *vacío*, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **129a**

15 como un sólido amarillo (362 mg, 51%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 711.

**Ejemplo 129b** Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **129b**

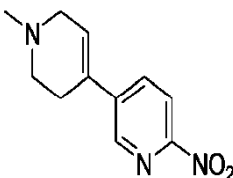


20 A la disolución de **129a** (360 mg 0,51 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió HCl 3M en dioxano (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de que la reacción se terminó, el disolvente se eliminó a presión reducida para producir **129b** como un sólido amarillo (310 mg, 99%).

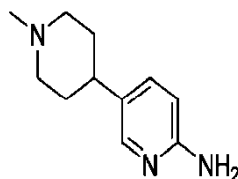
25 Siguiendo el Ejemplo 149, se convirtieron 250 mg de **129b** en **129** como un sólido blanco (98 mg, 42%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,0, 1H), 7,41 (dd, J = 9,5, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 9,5, 1H), 7,04 (d, J = 8,5, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,59 (d, J = 12, 1H), 4,8 (d, J = 11,5, 1H), 4,20 (m, 3H), 4,00 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

30 **Ejemplo 130** 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **130**

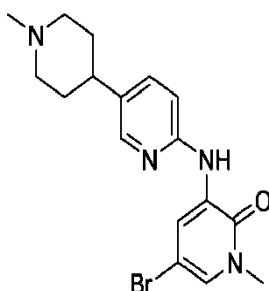
**Ejemplo 130a** 5-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-nitropiridina **130a**



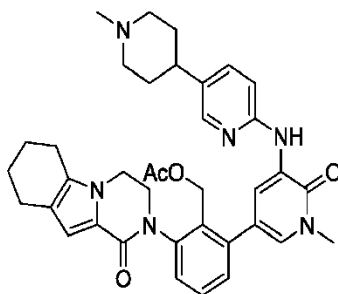
35 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,50 g, 6,72 mmoles), 5-bromo-2-nitropiridina (1,64 g, 8,07 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (388 mg, 0,336 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 20,2 ml, 20,2 mmoles), dioxano (60,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a la mezcla resultante, y se lavó con agua (30 ml X 3). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a *vacío*. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:DCM = 5:95) dio 5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-nitropiridina (**130a**) como un sólido amarillo.

**Ejemplo 130b 5-(1-Metilpiperidin-4-il)piridin-2-amina 130b**

5 En una botella de hidrogenación, se añadieron **130a** (1,25 g, 5,73 mmoles), EtOH (100 ml), Pd al 10%/C (304 mmoles, 0,286 mmoles). La mezcla se hidrogenó a 55 psi durante 2 h, se filtró a través de celite, y se lavó con MeOH (20 ml). El disolvente se eliminó *a vacío*, y se obtuvieron sólidos blancuzcos como 5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-amina **130b** (1,13 g, 100 %).

**Ejemplo 130c 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 130c**

15 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **130b** (1,08 g, 5,65 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,26 g, 8,47 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (517 mg, 0,565 mmoles), XantPhos (523 mg, 0,903 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,07 g, 18,6 mmoles) y dioxano (28,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a la mezcla resultante y se lavó con agua (30 ml X 3). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó *a vacío*. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter (1:2, 5 ml) seguido de ultrasonidos, la precipitación se filtró y se secó. El compuesto **130c** se obtuvo como un sólido verde, 784 mg (37%).

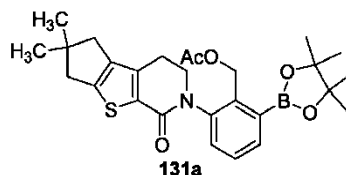
**Ejemplo 130d Acetato de 2-(1-metil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)benzilo 130d**

25 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron **130c** (250 mg, 0,663 mmoles), 2-(2-(hidroximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114a** (338 mg, 0,729 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38,3 mg, 0,033 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 2,19 ml, 2,19 mmoles), DME (2 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 135°C durante 15 min. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó *a vacío*. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:DCM = 5:95) dio **130d**.

35 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **130d** THF (1,25 ml), *i*-PrOH (1,25 ml), H<sub>2</sub>O (1,25 ml), LiOH H<sub>2</sub>O (135 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo resultante se añadió a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), la disolución se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó *a vacío*. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:90) dio **130** como un sólido blancuzco, 39 mg. MS (ESI+) *m/z* 593,4 (M + H).

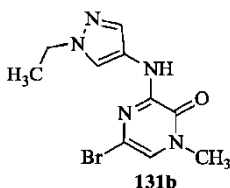
**Ejemplo 131** 5-(3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **131**

**Ejemplo 131a** Acetato de 2-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **131a**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **105i** (411 mg, 0,917 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (698 mg, 2,75 mmoles), acetato de potasio (360 mg, 3,66 mmoles) y 1,4-dioxano (15 ml). Tras burbujear 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> (35 mg, 0,047 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 14 h. Después de este tiempo, se añadió más Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mg, 0,094 mmoles), y la reacción se agitó durante 4 h a 90°C. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, hexanos/acetato de etilo 70:30) para producir **131a** con un rendimiento de 82% (373 mg) como un sólido amorfo blancuzco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 496,2 (M+H).

**Ejemplo 131b** 5-Bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **131b**



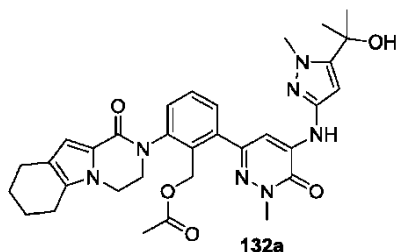
Si siguiendo el Ejemplo 111b, la reacción de 1-etil-1H-pirazol-4-amino (500 mg, 4,50 mmoles) y 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,33 g, 4,95 mmoles) produjo un rendimiento de 75% (1,01 g) de **131b** como un sólido blancuzco: p.f. 237-239°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,11 (q, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,41 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz); MS (ESI+) *m/z* 298,0 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **131b** (200 mg, 0,670 mmoles), boronato **131a** (365 mg, 0,737 mmoles), carbonato de sodio (184 mg, 1,73 mmoles), DMF (2 ml), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (134 mg, 0,116 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de THF (5 ml), agua (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (121 mg, 2,89 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 75 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 90:10) para producir **131** con un rendimiento de 26% (96 mg) como un sólido amorfo amarillo: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 3H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 545,1 (M+H).



**Ejemplo 132** 2-(2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **132**

**Ejemplo 132a** 2-(2-(Acetidroximetil)-3-(5-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **132a**

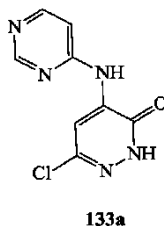


Seguendo el Ejemplo 119d, se hicieron reaccionar **119c** (150 mg, 0,50 mmoles), **113a** (257 mg, 0,55 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1N (1,1 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (29 mg, 5% en moles) para dar **132a** (160 mg, 53% de rendimiento).

Seguendo el Ejemplo 132, se hicieron reaccionar **132a** (160 mg, 0,27 mmoles), LiOH 1N (1,3 ml), THF (2 ml) e isopropanol (2 ml) para dar **132** (118 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI+)  $m/z$  558,3 (M + H).

**Ejemplo 133** 2-(2-(Hidroximetil)-3-(6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobentotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona **133**

**Ejemplo 133a** 6-Cloro-4-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **133a**

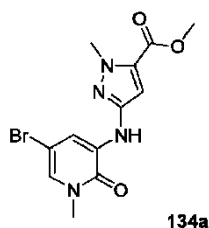


Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se cargó con 4-bromo-6-cloropiridazin-3(2H)-ona (7,30 g, 35,0 mmoles), 2-aminopirimidina (3,33 g, 35,0 mmoles), carbonato de cesio (25,0 g, 76,8 mmoles) y 1,4-dioxano (345 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (1,71 g, 2,96 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) (1,60 g, 1,74 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y con agua (3 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío toda la noche a 45°C para producir **133a** (5,54 g, 71%) como un sólido bronceado: p.f. >300°C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,28 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,51 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 8,39 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H,  $J = 1,5, 6,0$  Hz); MS (ESI+)  $m/z$  224,1 (M+H).

Seguendo el Ejemplo 119d, **133a** (145 mg, 0,650 mmoles) y **111a** (313 mg, 0,650 mmoles) produjo un rendimiento de 18% (60 mg) de **133** como un sólido rosa: p.f. «MPdata»; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,30 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,79 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  501,1 (M+H).

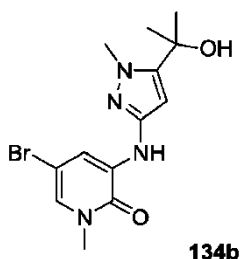
**Ejemplo 134** 2-(2-(Hidroximetil)-3-(5-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **134**

**Ejemplo 134a** 3-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo **134a**



Siguiendo el Ejemplo 119a, la 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 7,5 mmoles) se convirtió en **134a**.

5 **Ejemplo 134b 5-Bromo-3-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 134b**



10 Siguiendo el Ejemplo 119b, se hicieron reaccionar **132a** (330 mg, 0,97 mmoles) y MeMgBr 3,0M en éter (5,8 mmoles, 1,9 ml) en THF (10 ml) para dar **134b** (270 mg, 82% de rendimiento).

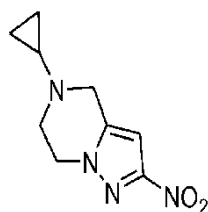
**Ejemplo 134c Acetato de 2-(5-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 134c**

15 Siguiendo el Ejemplo 119, se hicieron reaccionar **113b** (120 mg, 0,35 mmoles), **113a** (180 mg, 0,39 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1N (0,8 ml) y tetraquis paladio (20 mg, 5% en moles) para dar **134c** (85 mg, 40% de rendimiento).

20 Siguiendo el Ejemplo 119, se hicieron reaccionar **134c** (80 mg, 0,13 mmoles), LiOH 1N (0,7 ml), THF (1,5 ml) e isopropanol (1,5 ml). El producto se purificó vía cromatografía en columna, sílice, después se trituró MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con EtOAc para dar **134** (18 mg, 25% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 557,3 (M + H).

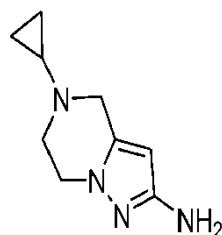
**Ejemplo 135 2-(3-(5-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 135**

25 **Ejemplo 135a 5-Ciclopropil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 135a**



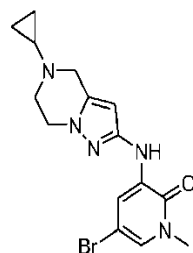
30 Una mezcla de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **101c** (4 g, 12,9 mmoles) y ciclopropanamina (7,35 g, 129 mmoles) en THF (40 ml) se agitó a 30°C toda la noche. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración, y el sólido se lavó con THF (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar **135a** (2,68 g, 99%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 209.

35 **Ejemplo 135b 5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 135b**



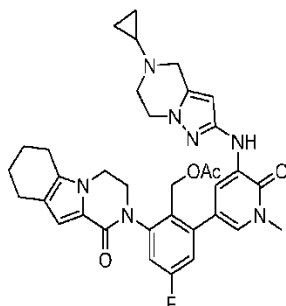
Una mezcla de 5-ciclopropil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **135a** (2,68 g, 12,9 mmoles), Fe (3,6 g, 64,4 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (4,1 g, 77,4 mmoles) en etanol (30 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración, y el sólido se lavó con etanol (150 ml). El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con metanol/cloruro de metileno (1/7). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **135b** (1,8 g, 75%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 179.

**Ejemplo 135c 5-Bromo-3-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 135c**



Una mezcla de 5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **135b** (1,39 g, 7,8 mmoles), XantPhos (450 mg, 0,78 mmoles), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (476 mg, 0,52 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,72 g, 6,5 mmoles) y Cs<sub>2</sub>C<sub>3</sub> (6,3 mg, 19,5 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración, y el sólido se lavó con metanol (60 ml). El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **135c** (0,84 g, 30%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 364.

**Ejemplo 135d Acetato de 2-(5-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 135d**

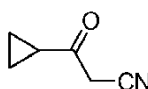


Una mezcla de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (105 mg, 0,26 mmoles), **135c** (100 mg, 0,28 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (29 mg, 0,039 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg), y NaOAc (50 mg) en MeCN (10 ml) y agua (3 ml) se calentó a 110°C durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **135d** (100 mg, 60%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 640.

Una mezcla de **135d** (100 mg, 0,16 mmoles) y LiOH hidratado (100 mg, 2,3 mmoles) en isopropanol (10 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó con HPLC prep. para dar **135** (40 mg, 42%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 598. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,0, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 3H), 4,03-3,97 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,15-3,13 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 3H), 1,81-1,75 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 2H), 0,53-0,49 (m, 2H).

**Ejemplo 136 5-(3-(5-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 136**

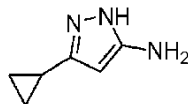
**Ejemplo 136a 3-Ciclopropil-3-oxopropanonitrilo 136a**



A una disolución de CH<sub>3</sub>CN (0,34 ml, 6,58 mmoles) en THF (3 ml) a -78°C con protección de N<sub>2</sub> se le añadió LDA (3,3 ml, 6,58 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h. Después se añadió

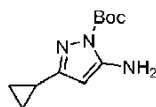
ciclopropanocarboxilato de etilo (0,5 g, 4,38 mmoles) en THF (2 ml), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en un período de 1 h. Se añadió agua (2 ml), y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml), y el pH de la mezcla se ajustó a 5 con HCl 2N. Después se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml x 2), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró para producir **136a** como un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### Ejemplo 136b 3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-amina **136b**



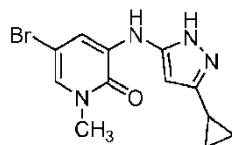
A una disolución de **136a** (477 mg, 4,38 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añadió  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (80%) (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $75^\circ\text{C}$  durante 15 h. El MeOH se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 8 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100:1 para producir **136b** como un aceite amarillo (37%, durante dos etapas). LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  124.

#### Ejemplo 136c 5-Amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo **136c**



A una mezcla de **136b** (0,25 g, 2 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,828 g, 6 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (0,436 g, 2 mmoles) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 6:1 para producir **136c** como un sólido blanco (240 mg, 54%). LCMS:  $(\text{M}-\text{Boc})^+$  124.

#### Ejemplo 136d 5-Bromo-3-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **136d**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), **136c** (455 mg, 1,95 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,40 g, 1,5 mmoles) y carbonato de cesio (1,22 g, 3,75 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (87 mg, 0,15 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (70 mg, 0,075 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo 2 X 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  50:1 para producir **136d** como un sólido amarillo (320 mg, 50%). LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  309. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  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 136e Acetato de (2-{5-[5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il]amino}-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-fluoro-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil)metilo **136e**

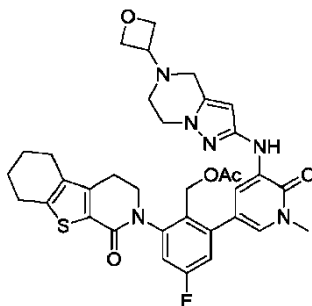
Un vial de cierre hermético de 25 ml se cargó con acetato de (4-fluoro-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metilo **212b** (580 mg, 1,16 mmoles), **136d** (300 mg, 0,97 mmoles),  $\text{CH}_3\text{COONa}$  (160 mg, 1,94 mmoles),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (410 mg, 1,94 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (100 mg, 0,12 mmoles),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 ml), y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml). La mezcla se calentó a  $110^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 que contiene 0,5% de trietilamina para dar **136e** como un sólido negro (300 mg, 52%).

A una disolución de **136e** (300 mg, 0,50 mmoles) en propan-2-ol (3 ml), tetrahidrofurano (3 ml), y agua (3 ml) se le añadió LiOH (1,0 g, 25 mmoles). La mezcla se agitó a  $30^\circ\text{C}$  durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para dar **136** como un sólido blanco (200 mg, 70%). LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  560 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,25 (d, J = 2,5, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,48

(m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,89 (m, 5H), 0,96 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

5 **Ejemplo 137** 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **137**

**Ejemplo 137a** 5-[Acetato de 5-fluoro-3-[1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxopiridin-3-il]bencilo]-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **137a**



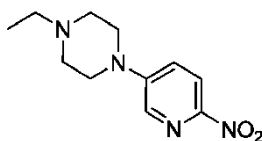
10 **137a**

Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **212b** (990 mg, 2 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **252a** (500 mg, 1,3 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (220 mg, 2,6 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (700 mg, 2,6 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (110 mg, 0,13 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó entonces, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 20:1 para dar **137a** como un sólido marrón (300 mg, 35%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 673.

20 A una disolución de **137a** (270 mg, 0,4 mmoles) en propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml), y agua (1,5 ml) se le añadió LiOH (964 mg, 40 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **137** como un sólido amarillo (84 mg, 33%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 631. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 1,87 (s, 4 H), 2,52-2,56 (d, 2 H), 2,83-2,90 (d, 5 H), 3,01 (s, 1 H), 3,56-3,74 (t, 6 H), 3,96-4,01 (t, 4 H), 4,44-4,48 (t, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 7,16-7,18 (d, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

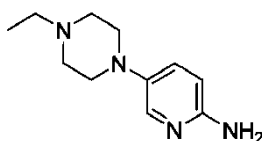
**Ejemplo 138** 2-(3-(5-(5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **138**

30 **Ejemplo 138a** 1-Etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina **138a**

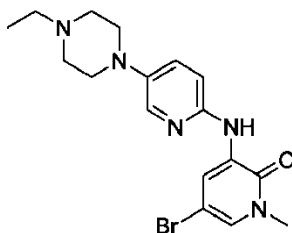


35 A un tubo cerrado herméticamente equipado con una barra agitadora, se le añadieron 5-bromo-2-nitropiridina (3,00 g, 14,78 mmoles), 1-etilpiperazina (5,06 g, 44,34 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (273 mmoles, 0,739 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,128 g, 44,34 mmoles), y DMSO (30 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 90°C toda la noche. Se añadió agua (200 ml), y la precipitación se filtró para producir **138a** como un sólido amarillo, 1,24 g.

40 **Ejemplo 138b** 5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-amina **138b**



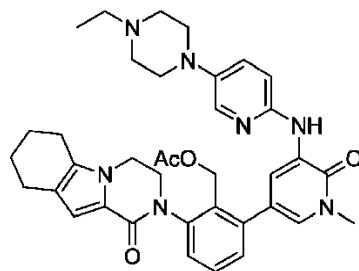
45 En una botella de hidrogenación, se añadieron **138a** (2,59 g, 10,96 mmoles), EtOH (100 ml), Pd al 10%/C (580 mg, 0,55 mmoles). La mezcla se hidrogenó a 55 psi durante 2 h, y después se filtró a través de celite y se lavó con MeOH (20 ml). El disolvente se eliminó a vacío, y se obtuvieron sólidos rosas como **138b** (2,51 g, 82 %).

**Ejemplo 138c 5-Bromo-3-(5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 138c**

5 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **138b** (2,52 g, 12,22 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,89 g, 18,32 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,12 g, 1,22 mmoles), XantPhos (1,13 mg, 1,96 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,14 g, 40,33 mmoles) y dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a la mezcla resultante y se lavó con agua (30 ml X 3). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter (1:2, 5 ml) seguido de ultrasonidos, la precipitación se filtró como **138c**, un sólido amarillo, 2,718 g (57 %).

**Ejemplo 138d Acetato de 2-(5-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 138d**

15



20 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron **138c** (250 mg, 0,637 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (325,5 mg, 0,701 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36,8 mg, 0,0319 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 2,10 ml, 2,10 mmoles), DME (2,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 135°C durante 15 min. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:95) dio acetato de 2-(5-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **138d**.

25 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **138d**, THF (5,0 ml), *i*-PrOH (5,0 ml), H<sub>2</sub>O (5,0 ml), LiOH H<sub>2</sub>O (200 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. Se eliminó todo el disolvente a vacío, y el residuo resultante se añadió a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), la disolución se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10: 90) dio **138** como un sólido gris, 60 mg. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 608,3 (M + H).

**Ejemplo 139 3-[[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona 139**

35

Siguiendo el Ejemplo 301, 1-(4-aminofenil)-3-metilazetidín-3-ol se convirtió en 99 mg de **139** como un sólido blanco. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 581 (M + H).

**Ejemplo 140 2-(3-(6-(1-(2-Hidroxietil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 140**

40

**Ejemplo 140a 5-Bromo-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona 140a**

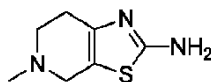
45 Un matraz equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-1H-pirazol-4-amina **116b** (1,7 g, 7,1 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,25 g, 4,7 mmoles), e IPA (25 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo para producir un rendimiento de **140a** (1,7 g, 78%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 314.

50

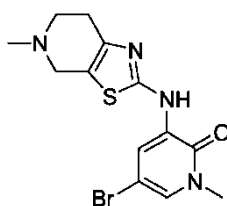
**Ejemplo 140b Acetato de 2-(6-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 140b**

Una mezcla de **140a** (595 mg, 1,9 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **114a** (882 mg, 1,9 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (309 mg, 3,8 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (153 mg, 0,19 mmoles) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 g, 3,8 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a 110°C durante 15 h en una atmósfera de argón. Tras la reacción, el CH<sub>3</sub>CN se evaporó, y el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN 1:4 para dar **140b** como un sólido marrón (477 mg, 44%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 572.

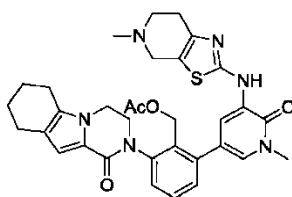
Una mezcla de **140b** (410 mg, 0,72 mmoles) y LiOH (372 mg, 16 mmoles) en <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 10 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml X 2). El extracto combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó sobre HPLC pre. para dar **140** (200 mg, 54%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 530 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,43 (d, J = 12, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,04 (m, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,55 (dt, J = 14,5, 4H), 1,78 (m, 4H).

**Ejemplo 141 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 141****Ejemplo 141a 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-amina 141a****141a**

Una disolución de 1-metil-4-piperidona (11,3 g, 100 mmoles) en 2-propanol (80 ml) se calentó hasta 50°C. A la disolución se añadió secuencialmente una disolución de cianamida (4,2 g, 100 mmoles) en 2-propanol (25 ml) y azufre en polvo (3,2 g). Después de que se le añadió una cantidad catalítica de pirrolidina (1,3 ml), la mezcla resultante se agitó a o por encima de 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante toda la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta 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 mediante filtración, y se lavaron con 2-propanol (20 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida, para dar **141a** (10 g, 60%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 170 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 6,70 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,61 (t, J = 5,5, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

**Ejemplo 141b 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 141b****141b**

Siguiendo el Ejemplo 110c, se hicieron reaccionar 3 g de **141a** y 4 g de 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona para dar **141b** como un sólido amarillo (2,8 g, 52%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 357.

**Ejemplo 141c Acetato de 2-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 141c****141c**

Seguendo el Ejemplo 147b, se hicieron reaccionar 232 mg de **114a** y 178 mg de **141b** para dar **141c** como un sólido amarillo (240 mg, 80%). LCMS:  $[M+H]^+$  613.

5 Seguendo el Ejemplo 148, se convirtieron 240 mg de **141c** en **141** como un sólido blanco (112 mg, 50%). LCMS:  $[M+H]^+$  571.

**Ejemplo 142 2-(3-(5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 142**

10 **Ejemplo 142a 5-Bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 142a**

Una disolución de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **112a** (2,8 g, 9,9 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se trató con dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (0,5 g, 13 mmoles) mientras se agita bajo nitrógeno. Tras efervescencia, la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. Durante este tiempo, la  
15 reacción se trató con MeI (0,98 g, 7 mmoles) y la agitación se continuó bajo nitrógeno durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) lentamente, y la mezcla se filtró y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo para producir un rendimiento de **142a** (0,7 g, 24%), que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS:  $(M+H)^+$  297.

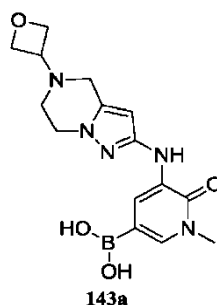
20 **Ejemplo 142b Acetato de 2-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 142b**

Una mezcla de **142a** (510 mg, 1,7 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **114a** (882 mg, 1,9 mmoles),  $CH_3COONa$  (309 mg, 3,8 mmoles),  $PdCl_2(dppf)$  (153 mg, 0,19 mmoles), y  $K_3PO_4$  (1 g, 3,8 mmoles) suspendido en  $CH_3CN$  (30 ml) y  $H_2O$  (2 ml) se calentó a 110°C durante 15 h en una atmósfera de argón. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante  
25 Combiflash de fase inversa eluyendo con 0,3% de  $NH_4HCO_3$  en agua/ $CH_3CN$  1:4 para dar **142b** como un sólido marrón (200 mg, 21 %). LCMS:  $[M+H]^+$  555.

30 Una mezcla de **142b** (210 mg, 0,38 mmoles) y LiOH (372 mg, 16 mmoles) en  $iPrOH/THF$  (1:1, 10 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml X 2). El extracto combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **142** (95 mg, 50%). LCMS:  $[M+H]^+$  513. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,58 (d,  $J = 11,5$ , 1H), 4,38 (d,  $J = 11,5$ , 1H), 4,13 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,67 (s, 3H),  
35 3,64 (s, 3H), 2,57 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,78 (m, 4H).

**Ejemplo 143 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(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)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 143**

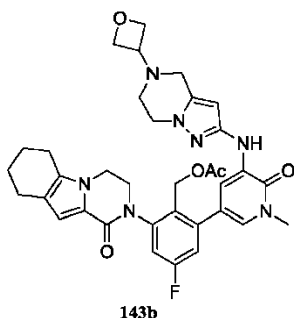
40 **Ejemplo 143a Ácido 1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico 143a**



45 A una disolución de 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **252a** (1 g, 2,64 mmoles), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2 g, 7,92 mmoles) en dioxano (40 ml) se le añadió  $PdCl_2(dppf)$  (215 mg, 0,26 mmoles) y  $CH_3COOK$  (776 mg, 7,92 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 6 h en una atmósfera de argón. Tras la reacción, la mezcla se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante Combiflash de fase inversa eluyendo con 0,3% de  $NH_4HCO_3$  en agua/ $CH_3CN$  1:3 para dar **143a**  
50 como un sólido blanco (300 mg, 33%). MS:  $(M+H)^+$  346.

**Ejemplo 143b Acetato de 4-fluoro-2-(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)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 143b**





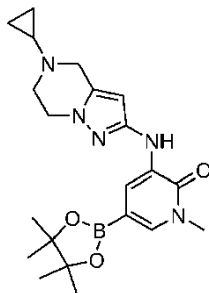
143b

Un vial de 25 ml se cargó con **143a** (238 mg, 0,7 mmoles), acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo **197d** (300 mg, 0,7 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (147 mg, 1,4 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (56 mg, 0,07 mmoles) suspendido en DME (15 ml), y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml). La mezcla naranja resultante se calentó durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage a  $130^\circ\text{C}$ . Tras la reacción, el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua/ $\text{CH}_3\text{CN}$  1:7 para dar **143b** como un sólido marrón (150 mg, 33%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  656.

A una disolución de acetato de 4-fluoro-2-(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)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo **143b** (120 mg, 0,18 mmoles) en propan-2-ol (5 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió LiOH (440 mg, 18 mmoles). La mezcla se agitó a  $30^\circ\text{C}$  durante 2 h. Después la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir un rendimiento de **143** como un sólido amarillo (50 mg, 45%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  614. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  1,79 (s, 2 H), 1,90 (s, 2 H), 2,54-2,56 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,63-2,67 (m, 2 H), 2,86-2,88 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,76-3,79 (m, 1 H), 4,00-4,07 (m, 3 H), 4,21 (s, 3 H), 4,48-4,53 (m, 2 H), 4,64-4,67 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,75-4,78 (t, J = 7 Hz, 2 H), 5,90 (s, 1H), 6,72 (s, 1 H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,91-7,92 (d, 1H).

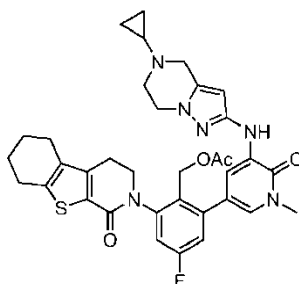
**Ejemplo 144** 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxopiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **144**

**Ejemplo 144a** 3-(5-Ciclopropil-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 **144a**



Una mezcla de 5-bromo-3-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **135c** (0,9 g, 2,48 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,26 g, 4,96 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (272 mg, 0,37 mmoles) y KOAc (486 mg, 4,96 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración, y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre columna en gel de sílice para dar **144a** (407 mg, 40%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  412.

**Ejemplo 144b** 5-[5-Fluoro-3-[1-metil-5-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxopiridin-3-il]encilacetato]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **144b**

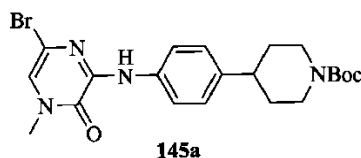


Una mezcla de **144a** (300 mg, 0,73 mmoles), acetato de (2-bromo-4-fluoro-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil)metilo (**212a**) (297 mg, 0,66 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (73 mg, 0,1 mmoles), y disolución 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) en DME (8 ml) se calentó a 120°C con irradiación de microondas durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **144b** (173 mg, 40%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 657.

Una mezcla de **144b** (170 mg, 0,26 mmoles) y LiOH hidratado (104 mg, 2,6 mmoles) en <sup>i</sup>PrOH (15 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **144** (50 mg, 31%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 615. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 7,89 (d, J = 2,0, 1H), 7,26 (d, J = 2,0, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 5H), 0,62-0,58 (m, 2H), 0,53-0,50 (m, 2H).

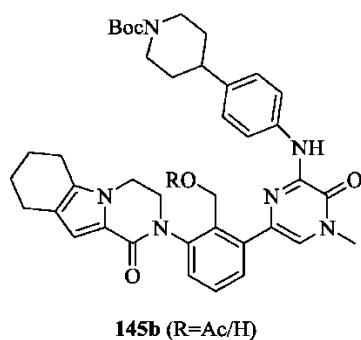
**Ejemplo 145 2-(2-(Hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(4-(piperidin-4-il)fenil-amino)-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 145**

**Ejemplo 145a 4-(4-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)fenil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 145a**



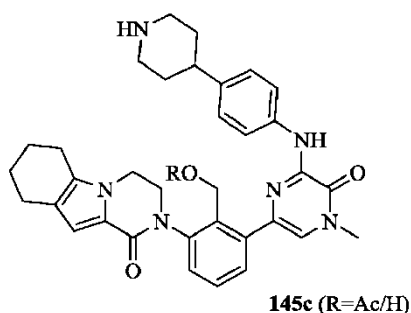
El compuesto **145a** se sintetizó usando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 112a, excepto que se usó 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,83 g, 3,0 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (0,88 g, 3,3 mmoles), carbonato de cesio (1,27 g, 3,9 mmoles), tris(dibencilidena)paladio(0) (0,275 g, 0,3 mmoles), Xantphos (0,26 g, 0,45 mmoles) y 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C toda la noche. Se trató y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar un rendimiento de 80% (1,1 g) de 4-(4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)fenil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **145a** como un sólido: MS (ESI+) *m/z* 465,0 (M+H).

**Ejemplo 145b**



La mezcla del compuesto **145b** se sintetizó usando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 121b, excepto que se usó acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (162 mg, 0,35 mmoles), 4-(4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)fenil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **145a** (135 mg, 0,3 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1,2 ml, 1,2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,015 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos) produjeron **145b** (120 mg) como un aceite amarillo.

**Ejemplo 145c**

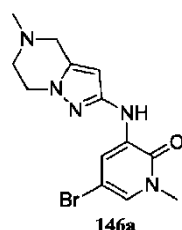


La mezcla del compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 121c, excepto que se usó **145b** (120 mg), ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,5 mmoles) en cloruro de metileno (7 ml). Se trató y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto **145c** como un aceite amarillo, que se usó sin purificación en la etapa siguiente.

El compuesto **145** se sintetizó usando el mismo procedimiento como para el Ejemplo 121, excepto que se usó una mezcla de THF (1 ml), agua (0,5 ml) e isopropanol (1 ml), compuesto **145c**, e hidróxido de litio monohidratado (50 mg, 1,30 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/TEA al 20% en metanol) dieron un sólido amarillo (68 mg), que se inundó de nuevo desde una columna de aluminio básica (acetato de etilo) para producir un rendimiento de 15% (3 etapas, 25 mg) de **145** como un sólido blanco: MS (ESI+)  $m/z$  579,4 (M+H).

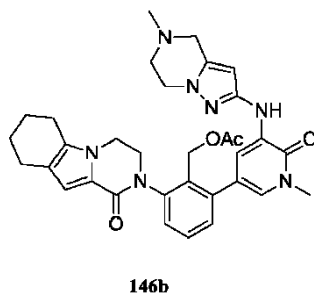
**Ejemplo 146 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 146**

**Ejemplo 146a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 146a**



Una suspensión de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **101e** (1 g, 6,6 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,7 g, 6,6 mmoles), XantPhos (380 mg, 0,66 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (602 mg, 0,66 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 g, 13,2 mmoles) en dioxano (30 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 2 h bajo nitrógeno. Tras la reacción, el disolvente se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se lavó con EtOAc (10 ml x 3) para dar **146a** como un sólido amarillo (1 g, 45%), que se usó sin purificación adicional. MS: (M+H)<sup>+</sup> 338.

**Ejemplo 146b Acetato de 2-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 146b**



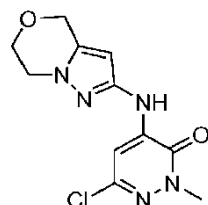
Un vial de 25 ml se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **145a** (500 mg, 1,48 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **114a** (664 mg, 1,48 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (243 mg, 2,96 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (121 mg, 0,148 mmoles), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (790 mg, 2,96 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml). Después se calentó a 110°C durante 12 h en una atmósfera de argón. Tras la reacción, la mezcla se evaporó, y el

residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua/ $\text{CH}_3\text{CN}$  1:5 para dar **146b** como un sólido marrón (200 mg, 23%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  596.

A una disolución de acetato de 2-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **146b** (180 mg, 0,3 mmoles) en propan-2-ol (9 ml), tetrahidrofurano (9 ml), y agua (3 ml) se le añadió LiOH (726 mg, 30 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Tras la reacción, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **146** como un sólido blanco (67 mg, 41%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  554. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  1,80 (s, 2 H), 1,90 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,54-2,57 (t, 2 H), 2,63-2,67 (m, 2 H), 2,93-2,96 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,02-4,06 (m, 3 H), 4,18-4,23 (m, 3 H), 4,49-4,57 (m, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 6,72 (s, 1H), 7,23 (s, 1 H), 7,36-7,38 (d, 1H), 7,41-7,42 (d, 1H), 7,49-7,52 (t, 1H), 7,1 (s, 1H).

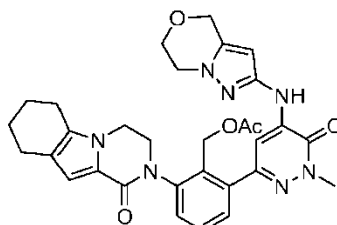
**Ejemplo 147 2-(3-(5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 147**

**Ejemplo 147a 6-Cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 147a**



Una mezcla de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **110b** (0,8 g, 5,76 mmoles), XantPhos (360 mg, 0,623 mmoles),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (384 mg, 0,42 mmoles), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **103e** (1,28 g, 5,76 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,05 g, 17,3 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración, y se lavó con MeOH (60 ml). El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **147a** (1,3 g, 81%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  282.

**Ejemplo 147b Acetato de 2-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 147b**

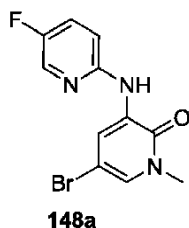


Una mezcla de 6-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **147a** (400 mg, 1,42 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo **114a** (660 mg, 1,42 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (155 mg, 0,21 mmoles),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (150 mg), y NaOAc (50 mg) en MeCN (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (4 ml) se calentó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **147b** (273 mg, 33%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  584.

Una mezcla de acetato de 2-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **147b** (410 mg, 0,7 mmoles) y LiOH hidratado (590 mg, 14 mmoles) en  $^i\text{PrOH}$  (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (4 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **147** (120 mg, 32%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  542. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 3H), 4,04-3,95 (m, 4H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,51-2,45 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H).

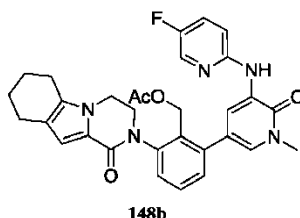
**Ejemplo 148 2-(3-(5-(5-Fluoropiridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 148**

**Ejemplo 148a 5-Bromo-3-(5-fluoropiridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 148a**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 5-fluoropiridin-2-amina (0,67 g, 6 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,34 g, 5 mmoles) y carbonato de cesio (4,89 g, 15 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (576 mg, 1 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (460 mg, 0,5 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetonitrilo (30 ml) y se filtró para producir **148a** (900 mg, 61%). MS:  $[M+H]^+$  298.

**Ejemplo 148b Acetato de 2-(5-(5-fluoropiridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 148b**

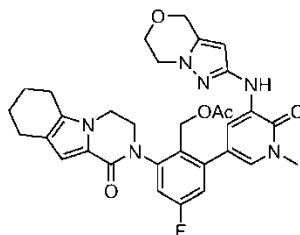


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (232 mg, 0,5 mmoles), **148a** (148 mg, 0,5 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,03 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (266 mg, 1,0 mmoles), y NaOAc (82 mg, 1,0 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (18 ml). El sistema se vació y se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con DCM/MeOH 30:1 para producir **148b** como un sólido amarillo (200 mg, 72%). MS:  $[M+H]^+$  556.

A temperatura ambiente, a la disolución de **148b** (200 mg, 0,36 mmoles) en THF/iPA/H<sub>2</sub>O (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (87 mg, 3,6 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadieron 20 ml de H<sub>2</sub>O, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **148b** como un sólido blanco (110 mg, 59%). LCMS:  $[M+H]^+$  514. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,0, 1H), 8,16 (d, J = 2,5, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,5, 1H), 7,39-7,14 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,35 (d, J = 4,0, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,80 (t, J = 5,5, 2H), 1,70 (m, 2H).

**Ejemplo 149 2-(3-(5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 149**

**Ejemplo 149a Acetato de 2-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 149a**

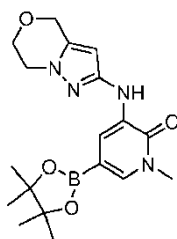


Una mezcla de ácido 2-(acetoximetil)-5-fluoro-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenilborónico **210d** (150 mg, 0,38 mmoles), 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **110c** (122 mg, 0,38 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41 mg, 0,056 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg), y NaOAc (50 mg) en MeCN (10 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se calentó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **149a** (120 mg, 53%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 601.

Una mezcla de **149a** (120 mg, 0,2 mmoles) y LiOH hidratado (84 mg, 2 mmoles) en <sup>i</sup>PrOH (10 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **149** (60 mg, 54%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 559. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,0, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,11-4,07 (m, 3H), 4,00-3,99 (m, 2H), 3,93-3,90 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

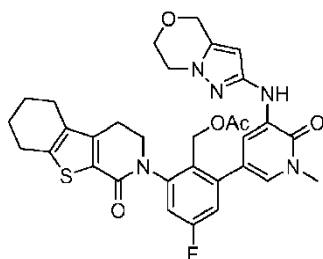
**Ejemplo 150 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino}piridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 150**

**Ejemplo 150a 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 150a**



Una mezcla de 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **110c** (1,3 g, 4,0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,03 g, 8 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (439 mg, 0,6 mmoles) y KOAc (784 mg, 8,0 mmoles) en 1,4-dioxano (60 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración y se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre columna en gel de sílice para dar **150a** (446 mg, 30%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 373.

**Ejemplo 150b Acetato de [4-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino}piridin-3-il)-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil]metilo 150b**



Una mezcla de **150a** (260 mg, 0,70 mmoles), acetato de (2-bromo-4-fluoro-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil)metilo **218a** (225 mg, 0,50 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (55 mg, 0,075 mmoles), disolución 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 ml) en DME (8 ml) se calentó a 120°C con irradiación de microondas durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **150b** (154 mg, 50%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 618.

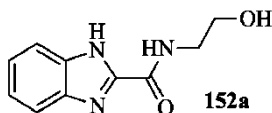
Una mezcla de **150b** (150 mg, 0,24 mmoles) y LiOH hidratado (96 mg, 2,4 mmoles) en <sup>i</sup>PrOH (15 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **150** (70 mg, 51%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 576. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,86-4,85 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,36-4,28 (m, 2H), 4,10-3,84 (m, 7H), 3,57 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 4H).

**Ejemplo 151 2-(3-(5-(5-(Azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 151**

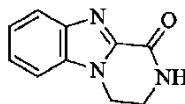
**Ejemplo 151a Acetato de 2-(5-(5-(azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 151a**

En un tubo cerrado herméticamente de 44 ml equipado con una barra agitadora magnética se colocaron 3-(5-(azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **155n** (60 mg, 0,18 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (110 mg, 0,23 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (21 mg, 0,018 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (3 ml), DME (2 ml), y dioxano (3 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 14 h., se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:MeOH, 85:15) para dar 40% (40 mg) de acetato de 2-(5-(5-(azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **151a** como un sólido.

Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 25 ml, equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **151a** (40 mg, 0,068 mmoles), LiOH·H<sub>2</sub>O (20 mg, 0,48 mmoles), THF (2 ml), *i*-PrOH (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y los precipitados resultantes se filtraron para dar un rendimiento de 88% (33 mg) de **151**; MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 551,3 (M+H).

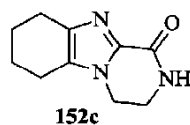
**Ejemplo 152 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]benzoimidazol-1-ona 152****Ejemplo 152a N-(2-Hidroxietil)-1H benzo[d]imidazol-2-carboxamida 152a**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico (1,50 g, 9,26 mmoles) y cloruro de tionilo (10 ml). Tras calentar a reflujo durante 16 h, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con tolueno (10 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente durante 5 h. El sólido resultante se cargó en un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, seguido de cloroformo (10 ml) y 2-hidroxietilamina (559 mg, 9,17 mmoles). Tras agitar a reflujo durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se trituró con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 45°C para producir un rendimiento de 73% (1,41 g) de **152a** como un sólido blanco: p.f. 194-195°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,71-7,29 (m, 4H), 4,80 (s, 1H), 3,55 (dd, 2H, *J* = 10,5, 5,5 Hz), 3,38 (dd, 2H, *J* = 10,5, 5,5 Hz); MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 206,6 (M+H).

**Ejemplo 152b 3,4-Dihidropirazino[1,2-a]benzoimidazol-1-ona 152b**

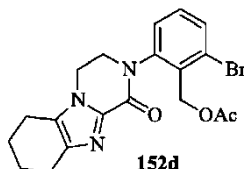
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **152a** (1,41 g, 6,84 mmoles) y DMF (10 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tionilo (896 mg, 7,53 mmoles) en DMF (5 ml). La reacción se calentó a 150°C durante 2 h. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 52% (672 mg) de **152b** como un sólido marrón: p.f. >250°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,40 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,31 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,41 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,71 (m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 188,4 (M+H).

**Ejemplo 152c 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirazino[1,2-a]benzoimidazol-1-ona 152c**



Un reactor de presión de acero inoxidable de 250 ml se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 150 mg de peso seco) y una disolución de **152b** (670 mg, 3,58 mmoles) en ácido acético (25 ml). El reactor se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 350 psi y se agitó a 95°C durante 16 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en el reactor. Se añadió Celite 521 (1,00 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 25 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. Al residuo resultante se añadió agua (10 ml), y se siguió de carbonato de potasio para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (4 x 20 ml), y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir un rendimiento de 71% de **152c** (487 mg) como un sólido blanco: p.f. >250°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 3,98 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,51 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,75 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 192,6 (M+H).

**Ejemplo 152d Acetato de 2-bromo-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]benzoimidazol-2-il)encilo 152d**



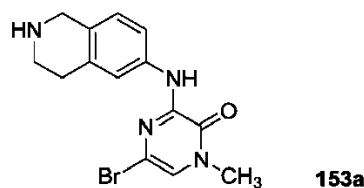
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **152c** (485 mg, 2,54 mmoles), **104g** (1,56 g, 5,08 mmoles), carbonato de cesio (1,66 g, 5,08 mmoles), *N,N*-dimetiletilendiamina (447 mg, 5,08 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (484 mg, 2,54 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C (temperatura del baño de aceite) durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un aceite amarillo, que se disolvió en cloruro de metileno (5 ml). Se añadieron cloruro de acetilo (506 mg, 2,54 mmoles) y trietilamina (1,28 g, 12,7 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un rendimiento de 13% (140 mg) de **152d** como un aceite amarillo: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,27 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 5,26 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 5,14 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 4,32 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,83 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 418,8 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **152d** (140 mg, 0,335 mmoles), **104h** (140 mg, 0,426 mmoles), carbonato de sodio (106 mg, 1,00 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (39 mg, 0,033 mmoles). Tras calentar a 100°C durante 5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **152** con un rendimiento de 9% (15 mg) como un sólido amarillo: p.f. 205-206°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 8,64 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,31 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 4,92 (t, 1H, *J* = 4,5 Hz), 4,36 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,87 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 498,2 (M+H).

**Ejemplo 153 2-(2-(Hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona 153**

**Ejemplo 153a 5-Bromo-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 153a**



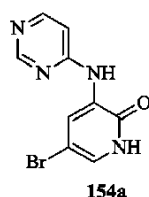


5 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **120a** (1,14 g, 2,62 mmoles), cloruro de metileno (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml). La disolución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la disolución se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre cloruro de metileno (100 ml) y fosfato de potasio dibásico acuoso 1 M (30 ml). La capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de 68% (600 mg) de **153a** como un sólido blancuzco: p.f. 170-171°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 4,10 (br s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,96 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 2,68 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz); MS (ESI+) *m/z* 334,0 (M+H).

15 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **153a** (168 mg, 0,500 mmoles), **111a** (289 mg, 0,600 mmoles), carbonato de sodio (159 mg, 1,50 mmoles), DMF (5 ml), agua (2,5 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,050 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron metanol (2 ml), agua (2 ml) e hidróxido de litio monohidratado (42 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 4% (12 mg) de **153** como un sólido blancuzco: «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,46 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz), 6,90 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 4,77 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,78 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 568,1 (M+H).

30 **Ejemplo 154 2-(2-(Hidroximetil)-3-(6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona 154**

35 **Ejemplo 154a 5-Bromo-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 154a**



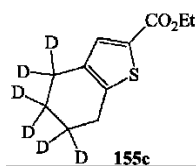
40 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 2-aminopirimidina (376 mg, 3,95 mmoles), 3,5-dibromo piridin-2(1H)-ona (1,00 g, 3,95 mmoles), disolución 1 M de THF de hexametildisilazuro de litio (20 ml, 20,0 mmoles), y 1,4-dioxano (25 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (194 mg, 0,211 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (165 mg, 0,197 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida seguido de trituración con acetato de etilo (20 ml) para producir un rendimiento de 24% (250 mg) de **154a** como un sólido blancuzco: p.f. 150-151°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,03 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,85 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz); MS (ESI+) *m/z* 268,2 (M+H).

50 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **154a** (175 mg, 0,655 mmoles), **111a** (315 mg, 0,655 mmoles), carbonato de sodio (208 mg, 2,00 mmoles), DMF (2,5 ml), agua (1,2 ml) y 1,4-dioxano (4 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (76 mg, 0,065 mmoles), y la

mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron metanol (2 ml), agua (2 ml) e hidróxido de litio monohidratado (82 mg, 1,95 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 5% (15 mg) de **154** como un sólido blancuzco: p.f. <<MPdata>>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,99 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,35 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 6,70 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 5,05 (br s, 1H), 4,28 (t, 1H, *J* = 11,0 Hz), 4,18 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 3,96 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,76 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 500,1 (M+H).

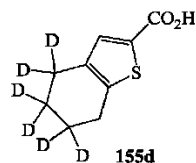
**Ejemplo 155 5,5,6,6,7,7-Hexadeutero-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobencotieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-ona 155**

**Ejemplo 155c 4,4,5,5,6,6-Hexadeutero-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxilato de etilo 155c**



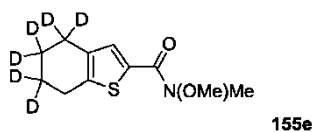
El intermedio **155a** (1,53 g) se hizo reaccionar con 2-mercaptoacetato de etilo (1,57 g) usando el mismo procedimiento general como se describe en el Ejemplo 105b. El intermedio **155c** se obtuvo como un aceite transparente con un rendimiento de 51% (1,46 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (s, 1H), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,77 (s, 2H), 1,35 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI+) *m/z* 217 (M+H).

**Ejemplo 155d Ácido 4,4,5,5,6,6-hexadeutero-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico 155d**



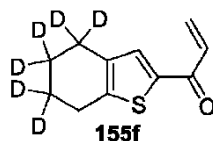
El intermedio **155d** (1,34 g) se saponificó usando el mismo procedimiento general como se describe en el Ejemplo 105c. El intermedio **155d** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento de 94% (1,10 g): p.f. 192-193°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,75 (br s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,73 (s, 2H).

**Ejemplo 155e 4,4,5,5,6,6-Hexadeutero-*N*-metboxi-*N*-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida 155e**



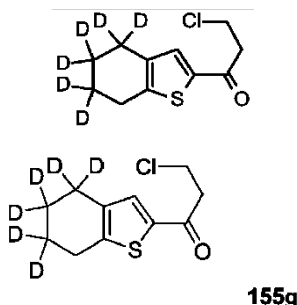
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con **155d** (5,67 g, 30,1 mmoles), cloruro de metileno (100 ml), y DMF (110 mg, 1,50 mmoles), y se enfrió hasta 0°C. A la disolución resultante, se añadió cloruro de oxalilo (4,21 g, 33,1 mmoles) gota a gota. Después de que esta adición estuvo terminada, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (9,15 g, 90,3 mmoles) e hidrocloreto de *N,N*-dimetilhidroxilamina (3,23 g, 33,1 mmoles). Después de que la adición estuvo terminada, el baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las capas 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 de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, 0% hasta 100% de acetato de etilo/hexanos) para producir un rendimiento de 90% de **155e** (6,29 g) como un sólido blanco: p.f. 47-48°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,77 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 232,1 (M+H).

**Ejemplo 155f 1-(4,4,5,5,6,6-Hexadeutero-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona 155f**



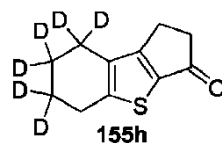
5 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **155e** (6,29 g, 27,2 mmoles) y THF anhidro (60 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta -25°C con un baño de acetona/hielo. Se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (32,3 ml, 32,6 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y ácido clorhídrico 2 M (50 ml). Las capas 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 de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo bruto de **155f** (5,39 g) como un semisólido. El material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 **Ejemplo 155g 3-Cloro-1-(4,4,5,5,6,6-hexadeutero-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)propan-1-ona 155g**



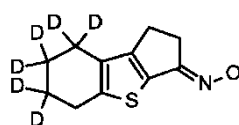
20 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **155f** (5,39 g, 27,2 mmoles), cloruro de metileno (60 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (34 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, los disolventes se eliminaron a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 50% de acetato de etilo/hexanos) produjo un rendimiento cuantitativo (6,38 g) de **155g** como un sólido blancuzco: p.f. 51-53°C; RMN <sup>1</sup>H (300 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), 2,79 (s, 2H); MS (ES+) m/z 235,1 (M+H).

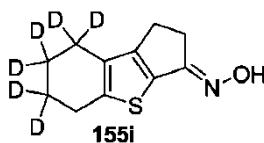
25 **Ejemplo 155h 6,6,7,7,8,8-Hexadeutero-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofen-3(2H)-ona 155h**



30 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **155g** (6,38 g, 27,2 mmoles) y ácido sulfúrico al 98% (50 ml). Tras agitar a 95°C durante 14 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo (50 g), y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, 0% hasta 50% de acetato de etilo/hexanos) para producir **155h** con un rendimiento de 56% (3,03 g) como un sólido blancuzco: p.f. 43-44°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,91 (m, 6H).

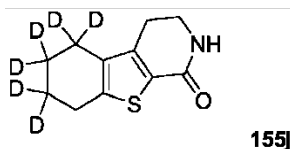
35 **Ejemplo 155i Oxima de 6,6,7,7,8,8-Hexadeutero-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofen-3(2H)-ona 155i**





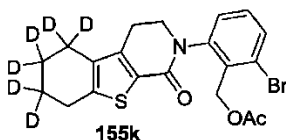
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se cargó con hidrocloreto de hidroxilamina (1,59 g, 22,9 mmoles) y metanol (40 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. Se añadió acetato de sodio trihidratado (3,19 g, 22,9 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió **155h** (3,03 g, 15,3 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró, y se volvió a disolver en cloruro de metileno (200 ml) con agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un rendimiento de 84% (2,72 g) de **155i** como un sólido blancuzco: p.f. 174-176°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,12 (m, 2H), 2,82 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 214,1 (M+H).

**Ejemplo 155j 5,5,6,6,7,7-Hexadeutero-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona 155j**



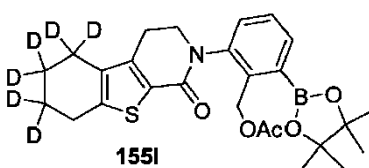
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **155i** (2,72 g, 12,8 mmoles) y ácido polifosfórico (150 g). Tras agitar a 80°C durante 14 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (300 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 45°C para producir un rendimiento de 74% (2,00 g) de **155j** como un sólido blancuzco: p.f. 204-205°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,58 (s, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz); MS (ESI+) *m/z* 214,1 (M+H).

**Ejemplo 155k Acetato de 2-bromo-6-(5,5,6,6,7,7-hexadeutero-1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)encilo 155k**



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 **155j** (1,00 g, 4,69 mmoles), **104g** (2,89 g, 9,38 mmoles), carbonato de cesio (4,59 g, 14,1 mmoles), *N,N*-dimetiletilendiamina (412 mg, 4,69 mmoles) y 1,4-dioxano (35 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (447 mg, 2,35 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C (temperatura del baño de aceite) durante 20 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 40% de acetato de etilo/hexanos) para producir un rendimiento de 35% (715 mg) de **155k** como un sólido blancuzco: p.f. 74-75°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 5,15 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 5,04 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 3,99 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,06 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 440,1 (M+H).

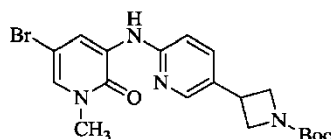
**Ejemplo 155l Acetato de 2-(5,5,6,6,7,7-hexadeutero-1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo 155l**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **155k** (710 mg, 1,61 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-

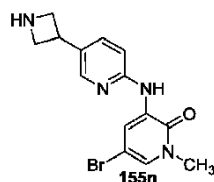
dioxaborolano) (819 mg, 3,22 mmoles), acetato de potasio (474 mg, 4,83 mmoles) y 1,4-dioxano (12 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (118 mg, 0,161 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir **155l** bruto (785 mg) con un rendimiento cuantitativo. El material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Ejemplo 155m 3-(6-(6-Bromo-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridin-4-ilamino)piridin-3-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 155m**

**155m**

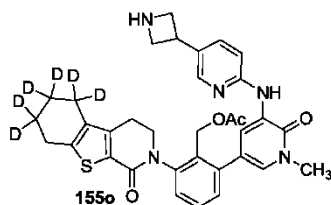
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(6-aminopiridin-3-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (333 mg, 1,33 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (350 mg, 1,33 mmoles), carbonato de cesio (870 mg, 2,70 mmoles) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 min., Xantphos se añadieron (66 mg, 0,114 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (61 mg, 0,066 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con cloruro de metileno (2 x 10 ml), y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para producir un rendimiento de 79% (460 mg) de **155m** como un sólido verde: p.f. 134-136°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,0 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 4,21 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,81 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 436,1 (M+H).

**Ejemplo 155n 3-(5-(Azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 155n**

**155n**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **155m** (1,20 g, 2,76 mmoles), cloruro de metileno (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml). La disolución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la disolución se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre cloruro de metileno (100 ml) y fosfato de potasio dibásico acuoso 1 M (30 ml). La capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo (920 mg) de **155n** como un sólido blancuzco: p.f. 123-124°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 8,19 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,71 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,2 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 7,33 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 3,74 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 335,1 (M+H).

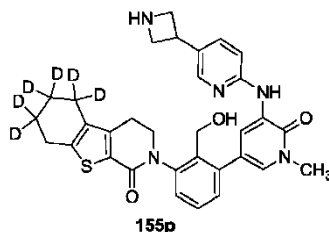
**Ejemplo 155o Acetato de 2-(5-(5-(azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(5,5,6,6,7,7-hexadeutero-1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-*c*]piridin-2(1H)-il)encilo 155o**

**155o**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **155l** bruto (785 mg, se suponen 1,61 mmoles), **155n** (450 mg,

1,34 mmoles), carbonato de sodio (426 mg, 4,02 mmoles), DMF (10 ml), agua (5 ml) y 1,4-dioxano (16 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (155 mg, 0,134 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir **155o** bruto. El material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Ejemplo 155p 2-(3-(5-(5-(Azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-5,5,6,6,7,7-hexadeutero-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona 155p**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un se cargó con **155o** bruto procedente de la etapa anterior, se añadieron THF (8 ml), metanol (4 ml), agua (4 ml) y hidróxido de litio monohidratado (420 mg, 10,0 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 15% (140 mg) de **155p** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,65 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,45 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,31 (m, 4H), 4,81 (t, 1H, *J* = 5,0 Hz), 4,35 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,77 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 574,3 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 150 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con **155p** (140 mg, 0,244 mmoles), disolución al 37% de formaldehído en agua (26 mg, 0,317 mmoles) y metanol (10 ml). Se añadió una suspensión de cianoborohidruro de sodio (48 mg, 0,732 mmoles) y cloruro de cinc (50 mg, 0,366 mmoles) en metanol (4 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 45% (65 mg) de **155** como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,65 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,67 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,5 Hz), 7,46 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,33 (m, 4H), 4,81 (t, 1H, *J* = 4,0 Hz), 4,35 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,47 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 588,2 (M+H).

**Ejemplo 156 2-(3-(5-(5-((3,3-Difluoroazetidín-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 156**

**Ejemplo 156a 5-Nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 156a**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (0,86 g, 5,5 mmoles) y metanol anhidro (10 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de enfriamiento de hielo/agua. A la disolución resultante se añadió cloruro de tionilo (1,7 g, 14,4 mmoles) gota a gota. Después de que la adición estuvo terminada, el baño se eliminó, y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo de **156a** (0,94 g) como un sólido blanco: MS (ESI-) *m/z* 170 (M-H).

**Ejemplo 156b 1-Metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo 156b**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**156a**) (0,94 g, 5,5 mmoles), *N,N*-dimetilformamida anhidra (11 ml), yoduro de metilo (0,85 g, 6 mmoles) y carbonato de potasio (0,83 g, 6,1 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y

se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo/hexanos) para producir 1-metil-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo **156b** con un rendimiento de 66% (0,67 g) como un sólido blanco: MS (ESI+) *m/z* 186,0 (M+H). También se aisló el regioisómero 1-metil-5-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo con un rendimiento de 15% (0,15 g) como un sólido blanco: MS (ESI-) *m/z* 186,0 (M+H).

5

#### Ejemplo 156c (1-Metil-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **156c**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **156b** (0,67 g, 3,6 mmoles), THF (20 ml), y se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. Se añadió una disolución 2 M de borohidruro de litio (3,6 ml, 7,2 mmoles) gota a gota, a una velocidad que mantenía la temperatura de la reacción interna por debajo de 5°C. Después de que la adición estuvo terminada, el baño de enfriamiento se eliminó, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo, se añadió y bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) gota a gota. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos) para producir un rendimiento cuant. (0,56 g) de (1-metil-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol (**156c**) como un sólido blancuzco: MS (ESI+) *m/z* 158,1 (M+H).

10

15

20

#### Ejemplo 156d 5-(Bromometil)-1-metil-3-nitro-1*H*-pirazol **156d**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **156c** (0,56 g, 3,6 mmoles) y cloroformo (10 ml). La reacción se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo, y se añadió tribromuro de fósforo (0,98 g, 3,6 mmoles) gota a gota. El baño de enfriamiento se eliminó, y la reacción se agitó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta 0°C y se diluyó con cloruro de metileno (25 ml). Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que se alcanzó un pH de 8,5. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo (0,79 g) de **156d** como un sólido blancuzco: MS (ESI+) *m/z* 222,1 (M+H).

25

30

#### Ejemplo 156e 5-((3,3-Difluoroazetidín-1-il)metil)-1-metil-3-nitro-1*H*-pirazol **156e**

Un tubo cerrado herméticamente con un agitador magnético se cargó con DMF (5 ml), 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1*H*-pirazol **156d** (0,39 g, 1,78 mmoles), hidrocloreto de 3,3-difluoroazetidina (276 mg, 2,13 mmoles) y DIPEA (0,8 ml, 4,45 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 3-5 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con una mezcla de acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo de **156e** como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional durante la etapa siguiente. MS (ESI+) *m/z* 233,0 (M+H).

35

40

#### Ejemplo 156f 5-((3,3-Difluoroazetidín-1-il)metil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina **156f**

Una botella de reactor Parr se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (30% húmedo, 150 mg de peso seco) y una disolución de **156e** (1,78 mmoles) en etanol (25 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 40 psi, y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 25 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo de **156f** (360 mg) como un aceite amarillo: MS (ESI+) *m/z* 203,1 (M+H).

45

50

#### Ejemplo 156g 5-Bromo-3-(5-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona **156g**

El intermedio **156g** se sintetizó usando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 112a, excepto que se usó **156f** (360 mg, 1,78 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona (0,43 g, 1,6 mmoles), carbonato de cesio (1,56 g, 4,8 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,15 g, 0,16 mmoles), Xantphos (0,18 g, 0,32 mmoles) y 1,4-dioxano (18 ml). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 24 horas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) proporcionan un rendimiento de 38% (0,23 g) de **156g** como un sólido verde: MS (ESI+) *m/z* 390,1 (M+H).

55

60

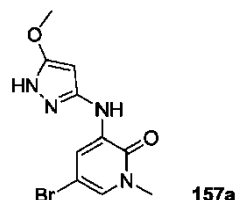
Se siguió el Ejemplo 121c, excepto que se usó acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (165 mg, 0,35 mmoles), **156g** (115 mg, 0,3 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1,2 ml, 1,2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,015 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) produjeron **156h** (una mezcla de compuesto **156** y su acetato) como un aceite amarillo

65

(190 mg). La mezcla (0,3 mmoles) se desprotegió usando una mezcla de THF (2 ml), agua (1 ml) e isopropanol (2 ml), e hidróxido de litio monohidratado (80 mg, 1,90 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) produjeron un rendimiento de 12% (2 etapas, 22 mg) de **156** como un sólido blanco: MS (ESI+)  $m/z$  604,4 (M+H).

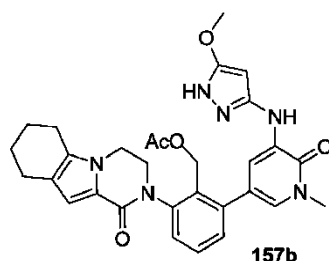
**Ejemplo 157 2-(2-(Hidroximetil)-3-(5-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1 (2H)-ona 157**

**Ejemplo 157a 5-Bromo-3-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 157a**



Un tubo cerrado herméticamente se equipó con un agitador magnético y se cargó con 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (1,9 g, 17 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,9 g, 18 mmoles) y carbonato de cesio (12 g, 37 mmoles) en 1,4-dioxano (160 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 30 min., se añadieron Xantphos (1,1 g, 2 mmoles) y tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (1,1 g, 1,2 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 16 horas. Después de este tiempo, se añadieron H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa 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 de sodio. La disolución resultante se concentró a presión reducida hasta casi sequedad y el producto deseado precipitó de la disolución. La filtración y el lavado con Et<sub>2</sub>O (10 ml) produjeron un rendimiento de 12% (590 mg) de **157a** bruto.

**Ejemplo 157b Acetato de 2-(5-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 157b**



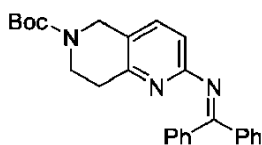
Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **157a** (94 mg, 0,3 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **114a** (180 mg, 0,4 mmoles), DME (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (0,9 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 25 min. Después de este tiempo, se añadieron EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH 60:35:5 para producir un rendimiento de 19% (33 mg) de **157b**.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **157b** (33 mg, 0,06 mmoles), hidróxido de litio (10 mg, 1,2 mmoles), THF (0,3 ml), *i*-PrOH (0,3 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después de este tiempo, se añadieron EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH 60:35:5 para producir un rendimiento de 76% (23 mg) de **157**. MS (ESI+)  $m/z$  515,4 (M + H).

**Ejemplo 158 5-[2-(Hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 158**

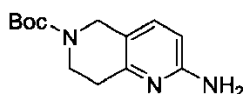
**Ejemplo 158a 2-(Difenilmetilenoamino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo 158a**





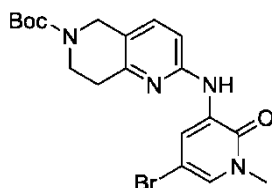
5 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,09 g, 4,05 mmoles), difenil-metanimina 26 (2,20 g, 12,14 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (181,6 mg, 0,809 mmoles), BINAP (503,8 mg, 0,809 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,59 g, 20,23 mmoles) y tolueno (16 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a *vacío*. El residuo **158a** se usó directamente en la etapa siguiente.

10 **Ejemplo 158b 2-Amino-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo 158b**



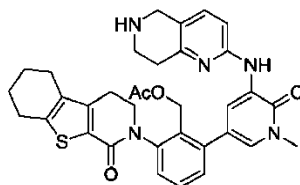
15 Se añadió intermedio **158a** a un matraz de fondo redondo. Se añadieron MeOH (50 ml) y NH<sub>2</sub>OH HCl (1,76 g, 25,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 5 h. Los disolventes se eliminaron a *vacío*, y la columna en gel de sílice (MeOH:DCM = 10:90) dio **158b** como un aceite oscuro, 851 mg (84%, 2 etapas).

20 **Ejemplo 158c 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo 158c**



25 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se añadieron **158b** (851 mg, 3,41 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,37 g, 5,12 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (312,5 mg, 0,341 mmoles), XantPhos (316 mg, 0,546 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,67 g, 11,3 mmoles) y dioxano (17 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió DCM (200 ml) a la mezcla resultante, y se lavó con agua (30 ml X 3). Se añadió DCM (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a *vacío*. Se añadió DCM/éter (1 : 2, 5 ml) seguido de ultrasonidos, la precipitación se filtró como **158c**, sólidos verdes, 865 mg (58%).

30 **Ejemplo 158d 5-[2-(Acetoximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.2,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 158d**



35 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron **158c** (300 mg, 0,689 mmoles), éster borónico **111a** (365 mg, 0,758 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39,8 mg, 0,034 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 2,27 ml, 2,27 mmoles), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 10 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a *vacío*. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:cloruro de metileno = 5:95) dio **158d**.

45 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, **158d**, se le añadieron THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), agua (5 ml), LiOH monohidratado (278 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a *vacío*, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a *vacío*. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 10:90) dio **158** como un sólido amarillo (145 mg). MS (ESI+) *m/z* 568,3 (M + H).

**Ejemplo 160 3-((4-((2R)-1,4-Dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenil)amino)-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona 160**

5 Siguiendo el Ejemplo 121b, acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (167 mg, 0,36 mmoles), 5-bromo-3-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **160a** (documento WO 2009/039397; 122 mg, 0,3 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (0,9 ml, 0,9 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (18 mg, 0,015 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) produjeron una mezcla de acetato de 2-(5-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **160b** y **160** como un aceite amarillo. La mezcla (0,3 mmoles) se desprotegió usando una mezcla de THF (1 ml), agua (0,5 ml) e isopropanol (1 ml), e hidróxido de litio monohidratado (80 mg, 1,90 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) produjeron un rendimiento de 37% de compuesto **160** (2 etapas, 70 mg) como un sólido blanco: MS (ESI+)  $m/z$  622,4 (M+H).

**Ejemplo 161 2-(3-(5-(1-(2-Hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 161****Ejemplo 161a 5-Bromo-3-(1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 161a**

Una disolución de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **112a** (1,08 g, 3,8 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se trató con dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (0,17 g, 4,3 mmoles), mientras se agita bajo nitrógeno. Tras efervescencia, la reacción se agitó durante 30 min. adicionales, durante cuyo tiempo la reacción se trató con (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (15-1) (0,908 g, 3,8 mmoles), y la agitación se continuó bajo nitrógeno durante 10 horas. Tras la reacción, se añadió agua (50 ml) lentamente, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo para producir **161a** (1 g, 35%), que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 443.

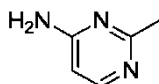
**Ejemplo 161b Acetato de 2-(5-(1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 161b**

Una mezcla de **161a** (750 mg, 1,7 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (882 mg, 1,9 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (309 mg, 3,8 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (153 mg, 0,19 mmoles) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 g, 3,8 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a 110°C durante 12 h en una atmósfera de argón. Tras la reacción, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN 1:4 para dar **161b** como un sólido marrón (210 mg, 18%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 699.

**Ejemplo 161c 2-(3-(5-(1-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 161c**

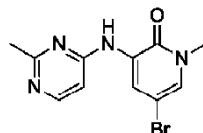
Una mezcla de **161b** (210 mg, 0,4 mmoles) y LiOH (372 mg, 16 mmoles) en isopropanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó sobre HPLC prep. hasta **161c**. LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 657.

Una disolución de **161c**, ácido canfosulfónico (330 mg, 1,5 mmoles) en metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la reacción, el metanol se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **161** como un sólido marrón (63 mg, 29%, dos etapas). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 543. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,96 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,15 (m, 3H), 3,90 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,79 (m, 4H).

**Ejemplo 162 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 162****Ejemplo 162a 2-Metilpirimidin-4-amina 162a****162a**

Una vasija resistente a la presión hecha de acero inoxidable que tiene un volumen interno de 500 ml se cargó con 3-metoxipropanonitrilo (10 g, 120 mmoles), 1,1,1-trimetoxi-etano (39 g, 324 mmoles) y 40,0 g (560 mmoles, disolución al 24% en peso de amoníaco-metanol). La mezcla se agitó a 130°C durante 8 horas. Tras terminar la reacción, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se lavó con acetato de etilo (50 ml), se secó a vacío para producir **162a** (7,8 g, 60%). LCMS:  $[M+H]^+$  110.

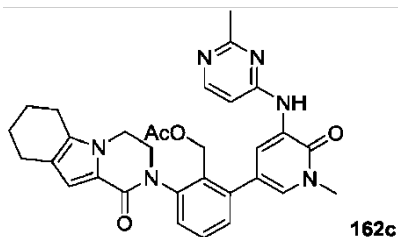
**Ejemplo 162b 5-Bromo-1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 162b**



**162b**

10 Siguiendo el Ejemplo 148a, se hicieron reaccionar 2,0 g de **162a** y 4,0 g de 3,5-dibromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona para dar **162b** como un sólido amarillo (2,3 g, 50%). LCMS:  $[M+H]^+$  357 RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,5, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18 (d, J = 4,5, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

15 **Ejemplo 162c Acetato de 2-(1-metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 162c**



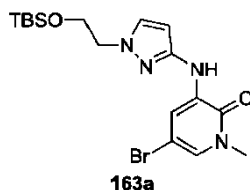
**162c**

20 Siguiendo el Ejemplo 148b, se hicieron reaccionar 464 mg de acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** y 443 mg de **162b** para dar **162c** como un sólido amarillo (386 mg, 70%). LCMS:  $[M+H]^+$  553.

25 Siguiendo el Ejemplo 148, se hidrolizaron 160 mg de **162c** para dar **162** como un sólido blanco (90 mg, 60%). LCMS:  $[M+H]^+$  511. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,04 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (t, J = 6,5, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,52 (s, H), 4,85 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,17-4,10 (m, 3 H), 3,92 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

30 **Ejemplo 163 2-(3-(5-(1-(2-Hidroxi)etil)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 163**

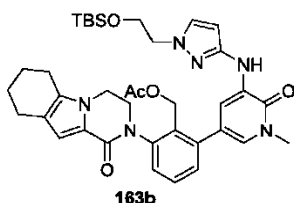
**Ejemplo 163a 5-Bromo-3-(1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 163a**



**163a**

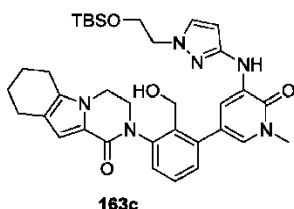
35 Una mezcla de 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-1H-pirazol-3-amina **116b** (1,2 g, 5 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,3 g, 5 mmoles), XantPhos (300 mg, 0,5 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (460 mg, 0,5 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 g, 2,5 mmoles) en dioxano (30 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 2 h bajo nitrógeno. Tras la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a vacío para dar un sólido amarillo, que después se lavó con acetato de etilo (6 ml x 3) para dar **163a** como un sólido amarillo (0,80 g, 38%), y se usó sin purificación adicional. MS: (M+H)<sup>+</sup> 427.

45 **Ejemplo 163b Acetato de 2-(5-(1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 163b**



Una mezcla de **163a** (800 mg, 1,88 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (1,3 g, 2,82 mmoles), acetato de sodio (308 mg, 3,76 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (153 mg, 0,188 mmoles) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 g, 3,76 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) y agua (3 ml) se calentó a 110°C durante 12 h en una atmósfera de argón. Después, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN 1:5 para dar **163b** como un sólido marrón (350 mg, 29%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 685.

10 **Ejemplo 163c 2-(3-(5-(1-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)- 163c**

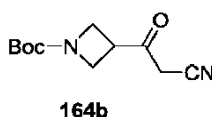


15 A una disolución de **163b** (460 mg, 0,67 mmoles) en propan-2-ol (15 ml), tetrahidrofurano (15 ml), y agua (5 ml) se le añadió LiOH monohidratado (1,6 g, 67 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN 1:4 para dar **163c** como un sólido marrón (300 mg, 70%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 643.

20 Una disolución de **163c** (300 mg, 0,50 mmoles), ácido canfosulfónico (330 mg, 1,5 mmoles) en metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **163** como un sólido marrón (140 mg, 57%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 529. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 1,79 (s, 2 H), 1,89 (s, 2 H), 2,54-2,56 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,62-2,66 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,84-3,86 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,01-4,02 (m, 1 H), 4,09-4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,17-4,22 (m, 3 H), 4,49-4,57 (m, 2 H), 6,05-6,06 (d, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 7,22-7,23 (d, 1 H), 7,35-7,37 (d, 1H), 7,40-7,42 (d, 1 H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,94-7,95 (d, 1H).

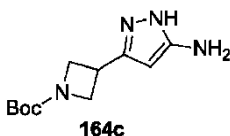
30 **Ejemplo 164 5-[3-(5-([5-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 164**

30 **Ejemplo 164b 3-(2-Cianoacetil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 164b**



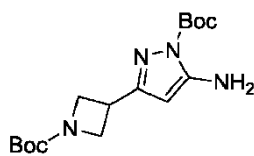
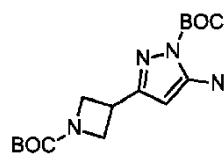
35 Siguiendo el Ejemplo 136a, azetidín-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo **164a** se convirtió en **164b** como un aceite amarillo (bruto). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 424. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 12,1 (dd, J = 2, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,5, 1H), 7,36 (s, J = 2,5, 1H), 6,06 (d, J = 2,5, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

40 **Ejemplo 164c 3-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 164c**



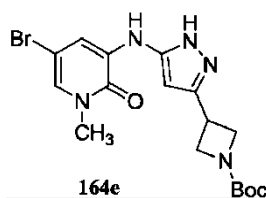
40 Siguiendo el Ejemplo 136b, **164b** se convirtió en **164c**, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

45 **Ejemplo 164d 5-Amino-3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo 164d**

**164d**

5 Siguiendo el Ejemplo 136c, **164c** se convirtió en **164d** con un rendimiento de 26%.

**Ejemplo 164e** 3-(5-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-pirazol-3-il)azetidino-1-carboxilato de *tert*-butilo **164e**

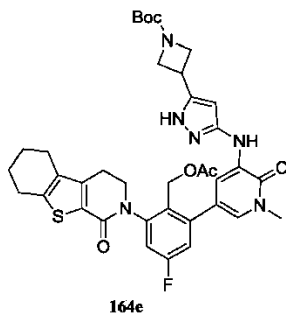
**164e**

10

Siguiendo el Ejemplo 136d, **164d** se convirtió en **164e** con un rendimiento de 50%.

**Ejemplo 164e** Acetato de [2-(5-[[5-(azetidino-3-il)-1H-pirazol-3-il]terc-butoxicarbonilamino]-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-fluoro-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo **164e**

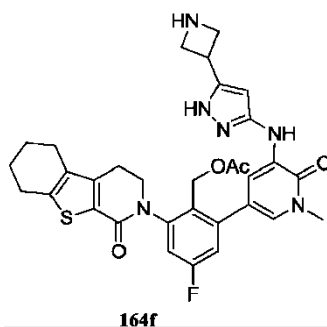
15

**164e**

20 Siguiendo el Ejemplo 136e, se hicieron reaccionar **164d** y acetato de (4-fluoro-2-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **112b** para dar **164e** con un rendimiento de 39%.

**Ejemplo 164f** Acetato de [2-(5-[[5-(azetidino-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxopiridin-3-il)-4-fluoro-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo **164f**

25

**164f**

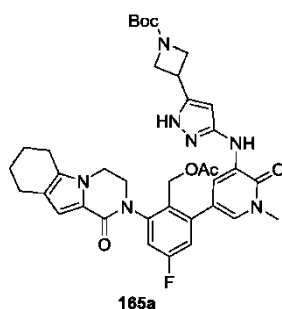
A una disolución de **164e** (300 mg, 0,42 mmoles) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl/dioxano (4M, 6 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Tras terminar la reacción, se

concentró para producir **164f** (producto bruto) como un sólido negro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 617.

Siguiendo el Ejemplo 136, **164f** se convirtió en **164** con un rendimiento de 20%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 575. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,78 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,5, 1H), 7,223 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,88 (m, 4H).

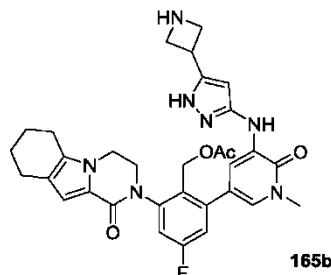
**Ejemplo 165** 2-(3-(5-(5-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **165**

**Ejemplo 165a** 3-(3-(5-(2-(Acetoximetil)-5-fluoro-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo **165a**



Siguiendo el Ejemplo 164f, se hicieron reaccionar **164e** y acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** para dar **165a** con un rendimiento de 20%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 700.

**Ejemplo 165b** Acetato de 2-(5-(5-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **165b**

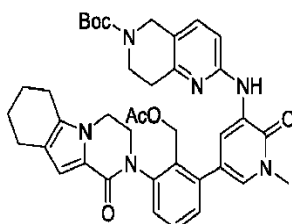


Siguiendo el Ejemplo 164 g, **165a** se convirtió en **165b** bruto, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 600.

Siguiendo el Ejemplo 164, **165b** se convirtió en **165** en 40% (dos etapas). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 558. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,78 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,5, 1H), 7,22(s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,88 (m, 4H).

**Ejemplo 166** 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **166**

**Ejemplo 166a** 2-(5-(2-(Acetoximetil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo **166a**

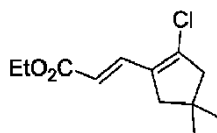


5 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo **158c** (300 mg, mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (352 mg, 0,758 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39,8 mg, 0,035 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 2,27 ml, 2,27 mmoles), y 1,2-dimetoxietano (3,5 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 10 min., se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a *vacío*. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5:95) dio **166a**.

10 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **166a** y cloruro de metileno (10 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadió TFA (1 ml), y la disolución resultante se agitó toda la noche. Todos los volátiles se eliminaron a *vacío*, y a la botella se añadieron THF (10 ml), *i*-PrOH (10 ml), H<sub>2</sub>O (10 ml), LiOH H<sub>2</sub>O (1,00 g). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Todos los disolventes se eliminaron a *vacío*, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (X 30 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a *vacío*. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 10:90) dio **166** como un sólido marrón claro, 53 mg. MS (ES<sup>+</sup>) *m/z* 551,3 (M + H).

20 **Ejemplo 167 10-[2-(Hidroxiometil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>] dodeca-2(6),7-dien-9-ona 167**

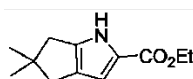
**Ejemplo 167a 3-(2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de (E)-etilo 167a**



**167a**

25 Los dos procedimientos siguientes se adaptaron de Organic Preparations and Procedures Int., 29(4):471-498. Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-encarbaldehído (38 g, 240 mmoles) en benceno (240 ml). A la disolución se añadió etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (84 g, 240 mmoles). La mezcla se agitó durante 14 h.  
30 Después de ese tiempo, el disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con hexanos (2 l) para extraer el producto aparte de los subproductos de PPh<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 100% de hexano - hexano/acetato de etilo 1:1 para producir un rendimiento de 37% (20 g) de **167a**.

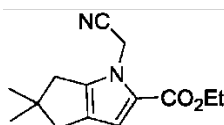
35 **Ejemplo 167b 5,5-Dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo 167b**



**167b**

40 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **167a** (17 g, 74 mmoles) en DMSO (100 ml). A la disolución se añadió azida sódica (9,6 g, 150 mmoles). La mezcla se calentó entonces a 75°C y se agitó durante 8 h. Tras enfriar hasta rt, se añadieron H<sub>2</sub>O (100 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 100% de hexano - hexano/acetato  
45 1:1 de etilo para producir un rendimiento de 37% (5,7 g) de **167b**.

**Ejemplo 167c 1-(Cianometil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo 167c**

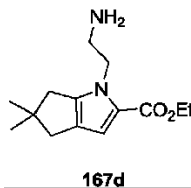


**167c**

50

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **167b** (6,2 g, 30 mmoles) en DMF (57 ml). A la disolución se añadió NaH (dispersión al 80% en aceite mineral, 1,26 g, 42,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante 90 min. Después de ese tiempo, se añadió bromoacetonitrilo (2,94 ml, 42 mmoles). La mezcla se agitó durante 14 h. Después de ese tiempo, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir un rendimiento de 95% (7 g) de **167c**.

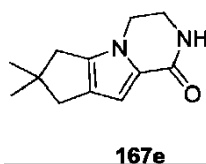
10 **Ejemplo 167d Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo 167d**



15 Una botella de reactor Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 2,0 g de peso seco), **167c** (4,5 g, 18 mmoles), ácido clorhídrico al 12% (9,2 ml, 37 mmoles), acetato de etilo (80 ml) y etanol (52 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (10,0 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521.

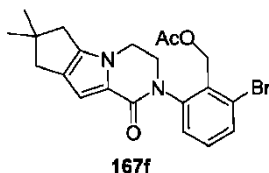
20 La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 50 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo bruto **167d** se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Ejemplo 167e 4,4-Dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 167e**



25 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **167d** bruto (~18 mmoles), etóxido de sodio (6,2 g, 92 mmoles) y etanol (120 ml). La mezcla se agitó a 55°C toda la 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 disolución se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (15 ml) para dar 850 mg de **167e**. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida hasta casi sequedad. La disolución se filtró, y el sólido (1,44 g) se lavó con acetato de etilo (15 ml). Los sólidos combinados se secaron a vacío para producir un rendimiento de 61% (2,3 g) de **167e**.

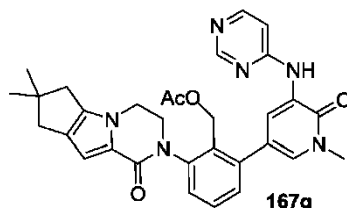
**Ejemplo 167f Acetato de 2-bromo-6-(9-oxo-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)bencilo 167f**



40 Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **167e** (301 mg, 1,47 mmoles), acetato de 2,6-dibromobencilo **104 g** (1,1 g, 3,0 mmoles), CuI (140 mg, 0,7 mmoles) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (961 mg, 3,0 mmoles), N',N',N',N'-tetrametiletildiamina (0,22 ml, 1,5 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (4,1 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró, y el sólido resultante se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1 (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo para producir un rendimiento de 32% (200 mg) de **167f**.



**Ejemplo 167g** 10-[2-(Acetoximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **167g**

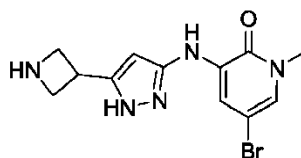


5 Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **109c** (210 mg, 0,64 mmoles), **167f** (140 mg, 0,3 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 25 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 53% (93 mg) de **167g**.

15 Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **167g** (93 mg, 0,17 mmoles), hidróxido de litio (35 mg, 0,8 mmoles), THF (0,8 ml), isopropanol (0,8 ml) y agua (1,7 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 76% (23 mg) de **167**. MS (ESI+) *m/z* 511,8 (M + H).

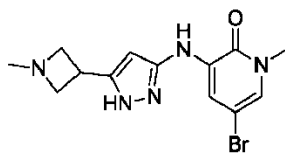
**Ejemplo 168** 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **168**

**Ejemplo 168a** 3-(5-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **168a**

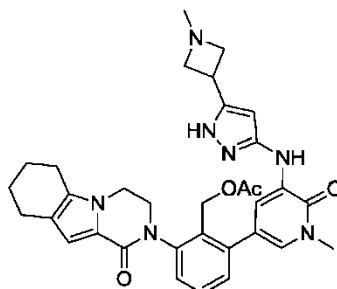


30 A una disolución de 3-(3-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo **164e** (1 g, 2,36 mmoles) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió HCl/dioxano (4M, 20 ml) gota a gota. Después la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Tras terminar la reacción, se concentró para producir **168a** como un sólido amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 325.

**Ejemplo 168b** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **168b**



40 A una disolución de 3-(5-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **168a** (bruta, 2,36 mmoles) en metanol (30 ml) y ácido acético (5 ml) a 0°C, se le añadió CH<sub>2</sub>O (30% en peso en H<sub>2</sub>O) (12 g, 120 mmoles), seguido de la adición de NaBH<sub>4</sub> (1,8 g, 47,2 mmoles) en pequeñas porciones durante el período de 1 h a 0°C. Tras terminar la reacción, la mezcla se ajustó a pH>7 con NaOH ac. 2N. Después se extrajo con cloruro de metileno (60 ml x 3), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente en columna ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 que contiene 0,5% trietilamina para producir **168b** como un sólido amarillo (50%, dos etapas).

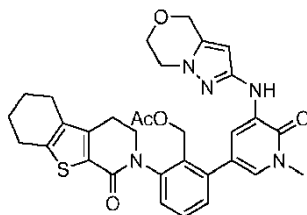
**Ejemplo 168c Acetato de 2-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 168c****168c**

5 Siguiendo el Ejemplo 136e, se hicieron reaccionar **168b** y acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **114a** para dar **168c** con un rendimiento de 20%.

10 Siguiendo el Ejemplo 136, **168c** se convirtió en **168** con un rendimiento de 54%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 554. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J = 2,5, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,47 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

15 **Ejemplo 169 5-[2-(Hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 169**

**Ejemplo 169a Acetato de {2-[1-etil-6-oxo-5-(4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il)amino]1,6-dihidropiridin-3-il}-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil}metilo 169a**

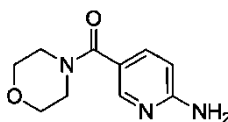


20 Una mezcla de 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **110c** (500 mg, 1,54 mmoles), acetato de (2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **111a** (750 mg, 1,56 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (170 mg, 0,23 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (150 mg), y acetato de sodio (60 mg) en MeCN (25 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **169a** (369 mg, 40%). MS: [M+H]<sup>+</sup>600.

30 Una mezcla de **169a** (440 mg, 0,73 mmoles) y LiOH hidratado (308 mg, 7,3 mmoles) en isopropanol (20 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó sobre HPLC pre. para dar **169** (104 mg, 26%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 558. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,61 (d, J = 11,5, 1H), 4,42-4,20 (m, 2H), 4,14-3,98 (m, 4H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,04-2,80 (m, 4H), 2,60-2,46 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 4H).

35 **Ejemplo 170 5-[2-(Hidroximetil)-3-[1-metil-5-(5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 170**

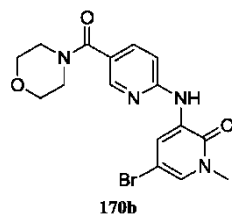
40 **Ejemplo 170a (6-Aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona 170a**

**170a**

A una disolución de morfolina (9,00 g, 103 mmoles) en EtOH (400 ml) se le añadió EDCI (10,0 g, 52,2 mmoles), HOBt (7,00 g 51,8 mmoles), y ácido 6-aminonicotínico (6,00 g, 43,4 mmoles). Tras 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 producir **170a** como un sólido blanco (2,7 g, 30%). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 208

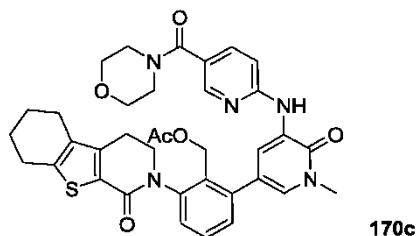
5

**Ejemplo 170b 5-Bromo-1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 170b**



10 Siguiendo el Ejemplo 136e, se hicieron reaccionar **170a** y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona para dar **170b** con un rendimiento de 21%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 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).

15 **Ejemplo 170c Acetato de {2-[1-metil-5-({5-[(morfolina-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil}metilo 170c**

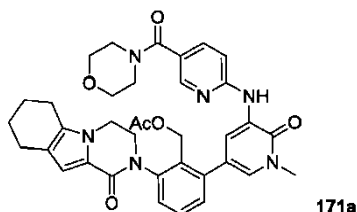


20 Siguiendo el Ejemplo 136e, se hicieron reaccionar **170b** y acetato de (2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **111a** para dar con un rendimiento de **170c** 65%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 668.

25 Siguiendo el Ejemplo 148, **170c** se convirtió en **170** con un rendimiento de 71%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 626. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2, 1H), 8,25 (d, J = 2, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 4,85 (t, J = 4, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,59 (m, 7H), 3,49 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,79 (m, 4H).

30 **Ejemplo 171 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 171**

**Ejemplo 171a Acetato de 2-(1-Metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 171a**



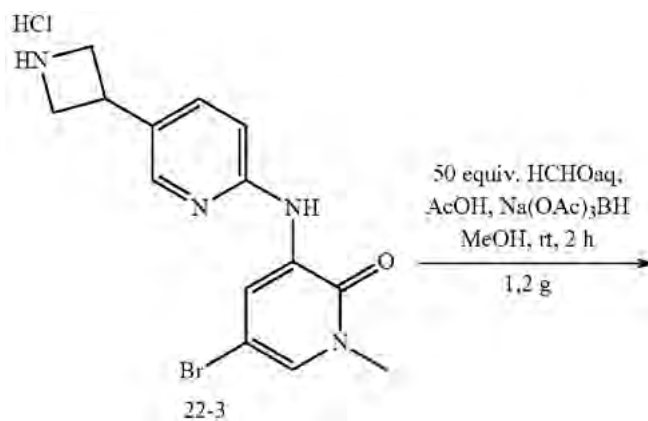
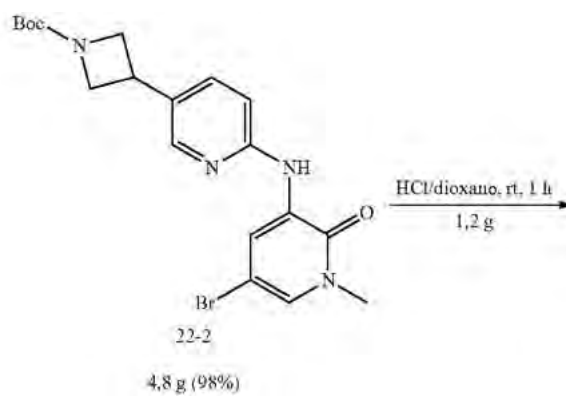
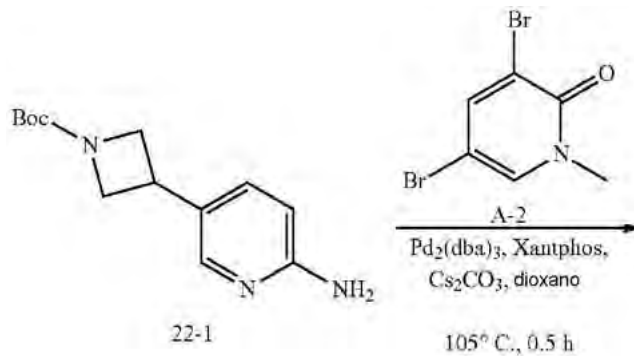
35 Siguiendo el Ejemplo 136d, se hicieron reaccionar 5-bromo-1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **170a** y acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** para dar **171a** con un rendimiento de 27%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 651.

40 Siguiendo el Ejemplo **170**, **171a** se convirtió en **171** con un rendimiento de 60%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 609. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,85 (d, J = 2, 1H), 8,32 (d, J = 1,5, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 3,71 (m, 11H), 2,65 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,80 (m, 1H).

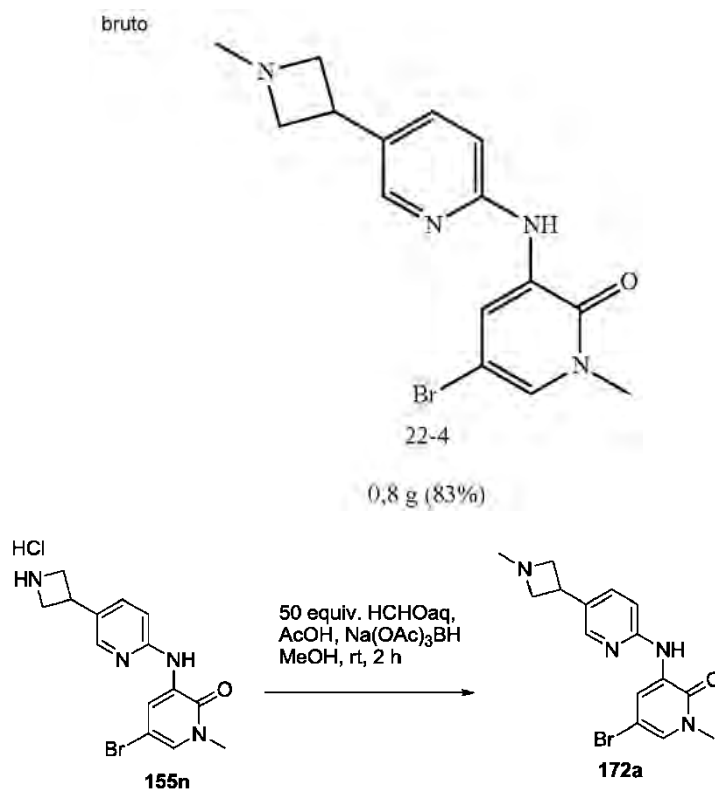
**Ejemplo 172** 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 172

**Ejemplo 172a** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 172a

5



10



- 5 Una mezcla de 3-(5-(azetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **155n** (469 mg, 1,4 mmoles), disolución de formaldehído acuoso al 37% (4 g, 50 mmoles), NaBH<sub>3</sub>CN (261 mg, 4,2 mmoles), y cloruro de cinc 1M en 1,2-dietoxietano (4 ml, 4,2 mmoles) y metanol (40 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a agua (20 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 10:1 para dar **172a** como un sólido amarillo (0,3 g, 83%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 348.
- 10

**Ejemplo 172b Acetato de 2-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 172b**

- 15 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de **172a** (167 mg, 0,48 mmoles), 2-(2-(hidroximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114a** (231 mg, 0,48 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39 mg, 0,048 mmoles), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (101 mg, 0,96 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (18 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Y la mezcla de reacción se calentó a 150°C con irradiación de microondas durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 15:1 para dar **172b** como un sólido marrón (140 mg, 50%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 606.
- 20

- A una disolución de **172b** (150 mg, 0,25 moles) en THF/acetato de isopropilo/H<sub>2</sub>O (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (346 mg, 14 mmoles) mientras se agita a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **172** como un sólido blanco (50 mg, 35%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 565. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,13 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (m, 4H).
- 25
- 30

**Ejemplo 173 10-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-([5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 173**

35

**Ejemplo 173a 10-[2-(Acetoximetil)-3-(1-metil-5-([5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 173a**

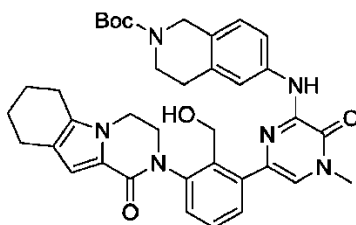
- En una vasija de vidrio de 10 ml equipada con una barra agitadora magnética se colocaron 1-metil-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona **197e** (210 mg, 0,49
- 40

mnoles), 10-[2-(acetoximetil)-3-bromofenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **167f** (143 mg, 0,33 mmnoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmnoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (2 ml) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). La vasija se cerró herméticamente con un tabique y se colocó en la cavidad de microondas. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 7 min., se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 85:15) para dar 26% (50 mg) de **173a** como un sólido.

Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **173a** (50 mg, 0,077 mmnoles), LiOH•H<sub>2</sub>O (20 mg, 0,83 mmnoles), THF (2 ml), isopropanol (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (3 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y los precipitados resultantes se filtraron para dar 75% (35 mg) de **173**. MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 608,4 (M+H).

**Ejemplo 174 2-(2-(hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 174**

**Ejemplo 174a 6-(6-(2-(Acetoximetil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo 174a**

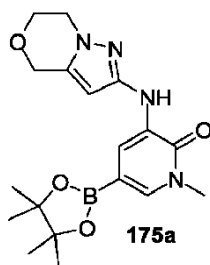


A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron 6-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **120a** (300 mg, 0,689 mmnoles), **114a** (352 mg, 0,758 mmnoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (39,8 mg, 0,0345 mmnoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 2,27 ml, 2,27 mmnoles), 1,2-dimetoxietano (3,5 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 10 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5:95) dio **174a**.

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **174a** y cloruro de metileno (50 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadió TFA (1 ml), y la disolución resultante se agitó toda la noche. Todos los volátiles se eliminaron a vacío, y a la botella se añadieron THF (10 ml), isopropanol (10 ml), agua (10 ml), LiOH monohidratado (1,00 g). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (330 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 10:90) dio **174** como un sólido amarillo, 28 mg. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 551,4 (M + H).

**Ejemplo 175 10-[2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 175**

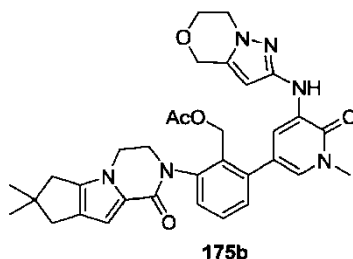
**Ejemplo 175a 3-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 175a**



Un tubo cerrado herméticamente equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (**110c**) (250 mg, 0,77 mmnoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (290 mg, 1,2 mmnoles), acetato de potasio (230 mg, 2,3 mmnoles) y 1,4-dioxano

(5,5 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Pd Cl<sub>2</sub>dppf:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), 63 mg, 0,08 mmoles), y la reacción se agitó a 105°C durante 90 min. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El **175a** bruto resultante se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Ejemplo 175b** 10-[2-(Acetoximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **175b**

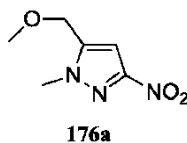


Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **175a** (120 mg, 0,31 mmoles), **167f** (130 mg, 0,3 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 10 min. Después de este tiempo, se añadieron 1 acetato (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con 1 acetato (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 74% (140 mg) de **175b**.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **175b** (140 mg, 0,23 mmoles), hidróxido de litio (49 mg, 1,2 mmoles), THF (1,2 ml), *i*-PrOH (1,2 ml) y agua (2,4 ml). La mezcla se agitó a rt durante 90 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 X 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 79% (100 mg) de **175**. MS (ESI+) *m/z* 555,3 (M + H).

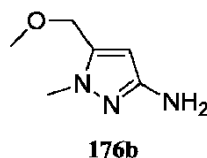
**Ejemplo 176** 2-(2-(Hidroximetil)-3-(5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **176**

**Ejemplo 176a** 5-(Metoximetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol **176a**



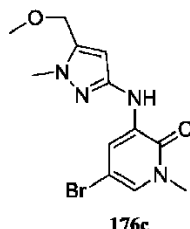
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con CH<sub>3</sub>OH (50 ml), 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol **156d** (8,8 g, 40 mmoles) y CH<sub>3</sub>ONa (4,3 g, 80 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **176a** como un aceite amarillo (6,1 g, 90%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 172.

**Ejemplo 176b** 5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina **176b**



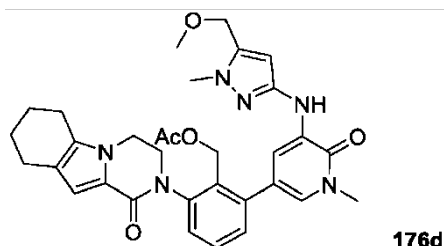
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **176a** (4 g, 23 mmoles), Pd/C (1 g) y C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (100 ml). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 15 h. Después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **176b** como un aceite amarillo (3,3 g, 99%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS: [M+H]<sup>+</sup> 142.

**Ejemplo 176c 5-Bromo-3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 176c**



10 Siguiendo el Ejemplo 148a, se hicieron reaccionar 1,7 g de **176b** y 3,2 g de 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona para dar **176c** como un sólido amarillo (2,8 g, 70%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 327. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, J = 2,5, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,88 (d, J = 2,5, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

15 **Ejemplo 176d Acetato de 2-(5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 176d**

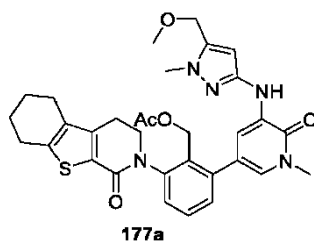


20 Siguiendo el Ejemplo 148b, se hicieron reaccionar 557 mg de acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo 114a y 327 mg de 5-bromo-3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **176c** para dar **176d** como un sólido amarillo (420 mg, 72%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 585.

25 Siguiendo el Ejemplo 148, se convirtieron 240 mg de **176d** en **176** como un sólido blanco (133 mg, 60%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 542. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J = 2, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J = 2, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6, 1H), 4,40 (m, 3H), 4,16 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

30 **Ejemplo 177 5-[2-(Hidroximetil)-3-(5-[[5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 177**

**Ejemplo 177a Acetato de [2-(5-[[5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo 177a**



40 Siguiendo el Ejemplo 176d, se hicieron reaccionar 327 mg de 5-bromo-3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **176b** y 481 mg de **111a** para dar **177a** como un sólido amarillo (420 mg, 70%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 602.

Siguiendo el Ejemplo 176, se convirtieron 240 mg de **177a** en **177** como un sólido blanco (112 mg, 50%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 560. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,62 (d, J =



11,5, 1H), 4,37 (m, 3H), 4,26 (d, J = 10,5, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3 H), 3,34 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,54 (s, 2H), 1,89 (s, 5H).

5 **Ejemplo 178 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 178**

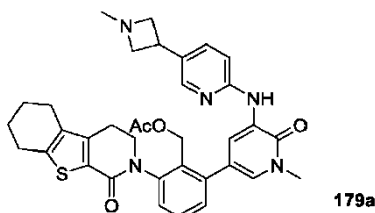
**Ejemplo 178a Acetato de 4-fluoro-2-(5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 178a**

10 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (230 mg, 0,48 mmoles), 5-bromo-3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **176c** (156 mg, 0,48 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39 mg, 0,048 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (101 mg, 0,96 mmoles) en DMF (18 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2h. Después, la mezcla se  
15 enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 15:1 para dar **178a** como un sólido marrón (160 mg, 53%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 603.

A una disolución de **178a** (160 mg, 0,27moles) en THF/iPA/H<sub>2</sub>O (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (346 mg, 14 mmoles) mientras se agita a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **178**  
20 como un sólido blanco (60 mg, 40%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 561. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,17 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,70 (m, 4H).

**Ejemplo 179 5-[2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 179**

30 **Ejemplo 179a Acetato de [2-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]}trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil]metilo 179a**

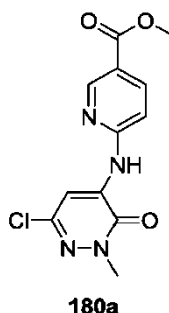


35 Siguiendo el Ejemplo 176d, se hicieron reaccionar 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **172a** y acetato de (2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]}trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **111a** para dar **179a** con un rendimiento de 55%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 624.

40 Siguiendo el Ejemplo 176, **179a** se convirtió en **179** con un rendimiento de 42%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 582. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,10 (d, J = 3,5, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,94 (m, 6H), 2,59 (m, 2H), 1,89 (m, 4H).

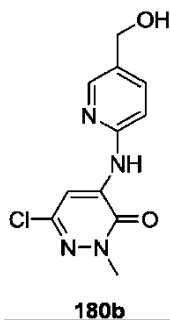
45 **Ejemplo 180 6-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-2-metil-4-[[5-{[metil(propan-2-il)amino]metil}piridin-2-il]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-ona 180**

**Ejemplo 180a 6-(6-Cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)nicotinato de metilo 180a**



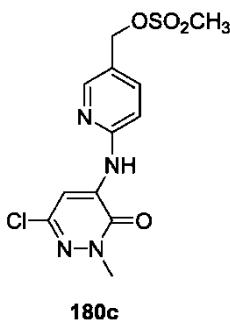
5 Siguiendo el Ejemplo 186b, se hicieron reaccionar 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **103e** (4,0 g, 17,9 mmoles), **186a** (2,7 g, 17,9 mmoles), carbonato de cesio (12,8 g, 39,4 mmoles), y Xantphos (880 mg, 8,5% en moles), dioxano (120 ml) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (820 mg, 5% en moles) para dar **180a** (3,0 g, 57% de rendimiento).

**Ejemplo 180b 6-Cloro-4-(5-(hidroximetil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 180b**



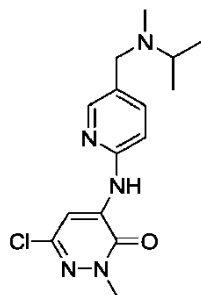
10 Siguiendo el Ejemplo 186c, se hicieron reaccionar **180a** (3,0 g, 10,2 mmoles), cloruro de metileno (100 ml) y DIBAL-H 1,0M en cloruro de metileno (30,5 ml, 30,5 mmoles) para dar **180b** (2,3 g, 86% de rendimiento).

15 **Ejemplo 180c Metanosulfonato de (6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)metilo 180c**



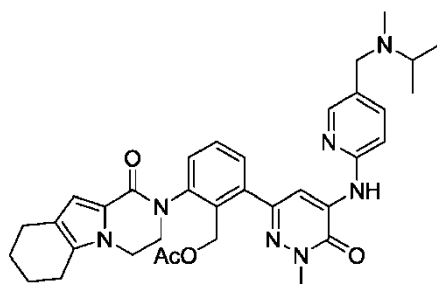
20 El intermedio **180b** se trató con cloruro de metanosulfonilo y diisopropiletilamina en cloruro de metileno a 0°C para dar **180c**.

**Ejemplo 180d 6-Cloro-4-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 180d**



25 Siguiendo el Ejemplo 186c, se hicieron reaccionar **180c** y metilisopropilamina para dar **180d**.

30 **Ejemplo 180e Acetato de 2-(5-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 180e**

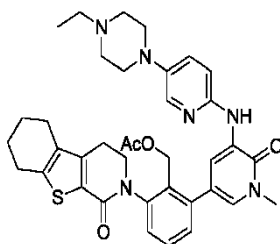
**180e**

5 Siguiendo el Ejemplo 179a, se hicieron reaccionar **180d** (125 mg, 0,39 mmoles), **114a** (215 mg, 0,47 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1N (0,86 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 5% en moles) para dar **180e** (150 mg, 61% de rendimiento).

10 Siguiendo el Ejemplo 179, se hicieron reaccionar **180e** (150 mg, 0,24 mmoles), LiOH 1N (1,2 ml), THF (2 ml) e isopropanol (2 ml), y la mezcla se purificó vía cromatografía en columna, sílice, metanol/cloruro de metileno para dar **180** (105 mg, 75% de rendimiento). MS (ESI+)  $m/z$  582,5 (M + H).

10 **Ejemplo 181** 5-[3-(5-[[5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **181**

15 **Ejemplo 181a** 5-[3-(5-[[5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(acetoximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **181a**

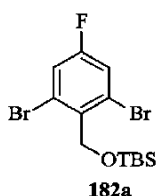


20 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron 5-bromo-3-(5-(4-etil-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **138c** (250 mg, 0,637 mmoles), éster borónico **111a** (308 mg, 0,701 mmoles),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (36,8 mg, 0,0319 mmoles), disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,0 N, 2,10 ml, 2,10 mmoles), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 10 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5:95) dio **181a**.

30 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **181a**, THF (5 ml), isopropanol (5 ml), agua (5 ml), LiOH monohidratado (300 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Todo el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 10:90) dio **181** como un sólido de color rojo ladrillo, 101 mg, MS (ESI+)  $m/z$  625,4 (M + H).

35 **Ejemplo 182** 5-(3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **182**

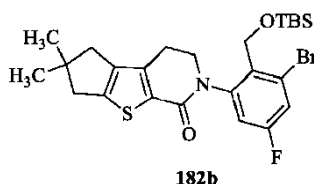
**Ejemplo 182a** *tert*-Butil(2,6-dibromo-4-fluorobenciloxi)dimetilsilano **182a**



40

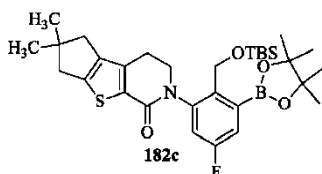
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **197b** (5,00 g, 17,6 mmoles), imidazol (6,00 g, 88,0 mmoles) y cloruro de metileno (125 ml). Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (7,96 g, 52,8 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con agua (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 96% (6,75 g) de **182a** como un aceite incoloro: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 4,93 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

**Ejemplo 182b 2-(3-Bromo-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-5-fluorofenil)-6-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona 182b**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **105h** (400 mg, 1,81 mmoles), **182a** (1,44 g, 3,62 mmoles), carbonato de cesio (1,18 g, 3,62 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (159 mg, 1,81 mmoles) y 1,4-dioxano (15 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (174 mg, 0,905 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para producir **182b** con un rendimiento de 57% (554 mg) como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,5 Hz), 7,00 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,5 Hz), 4,74 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

**Ejemplo 182c 2-((*tert*-Butildimetilsililo)metil)-5-fluorofenil-6-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ona 182c**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **182b** (554 mg, 1,03 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (785 mg, 3,09 mmoles), acetato de potasio (404 mg, 4,12 mmoles) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear 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> (75 mg, 0,103 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para producir **182c** con un rendimiento de 91% (600 mg) como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,5 Hz), 7,02 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,5 Hz), 5,14 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 5,70 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 3,93 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 12H), 0,84 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **182c** (300 mg, 0,513 mmoles), **109b** (111 mg, 0,394 mmoles), carbonato de sodio (125 mg, 1,18 mmoles), 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0,039 mmoles). Tras calentar a reflujo durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (3 ml), y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (372

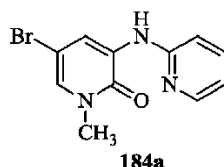
mg, 1,18 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **182** con un rendimiento de 41% (88 mg) como un sólido blancuzco: p.f. >250°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,65 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,34 (dd, 1H, *J* = 8,5, 3,0 Hz), 7,31 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,29 (dd, 1H, *J* = 8,5, 3,0 Hz), 4,87 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 546,2 (M+H).

10 **Ejemplo 183 5-(3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 183**

15 Siguiendo el Ejemplo 184, la reacción de **131a** (300 mg, 0,606 mmoles) con **110c** (151 mg, 0,466 mmoles) dio un rendimiento de 51% (129 mg) de **183** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,33 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,0 Hz), 7,29 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,0 Hz), 7,23 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 5,92 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 572,3 (M+H).

20 **Ejemplo 184 5-(3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 184**

**Ejemplo 184a 5-Bromo-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 184a**



25 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (936 mg, 3,51 mmoles), 2-aminopiridina (300 mg, 3,19 mmoles), carbonato de cesio (3,11 g, 9,57 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 20 minutos, se añadieron Xantphos (184 mg, 0,319 mmoles) y tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (146 mg, 0,160 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 42% (376 mg) de **184a** como un sólido blancuzco: p.f. 153-154°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,26 (dd, 1H, *J* = 5,4, 1,5 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,33 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 6,86 (m, 1H), 3,45 (s, 3H).

30 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **131a** (300 mg, 0,606 mmoles), **184a** (131 mg, 0,466 mmoles), carbonato de sodio (148 mg, 1,40 mmoles), 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (54 mg, 0,047 mmoles). Tras calentar a 100°C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **184** con un rendimiento de 49% (118 mg) como un sólido blanco: p.f. 150-151°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,57 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H, *J* = 5,0, 1,0 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,45 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,78 (dd, 1H, *J* = 11,0, 5,0 Hz), 4,82 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 527,2 (M+H).

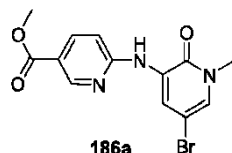
35 **Ejemplo 185 5-(3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 185**

40 Usando el mismo procedimiento general como se describe para la preparación de **184**, la reacción de **131a** (300 mg, 0,606 mmoles) con **142a** (138 mg, 0,466 mmoles) dio un rendimiento de 41% (104 mg) de **185** como un sólido amarillo: p.f. 164-165°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93-7,92 (m, 2H), 7,44 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,33 (dd, 1H, *J* = 7,5, 1,0 Hz), 7,29 (dd, 1H, *J* = 7,5, 1,0 Hz), 7,21 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 5,88 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,02

(m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  544,2 (M+H).

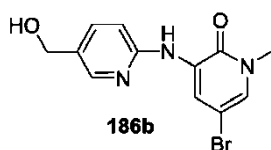
**Ejemplo 186 2-(2-(Hidroximetil)-3-(5-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona 186**

**Ejemplo 186a 6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotinato de metilo 186a**



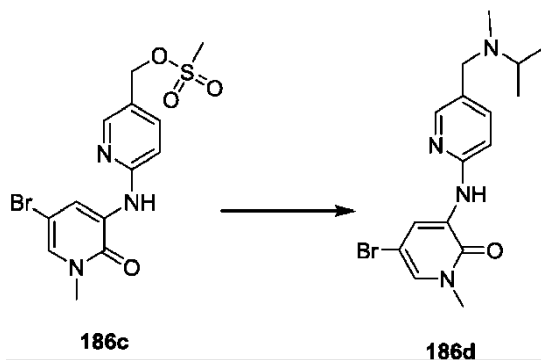
En un tubo cerrado herméticamente de 300 ml se colocó 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,0 g, 15,0 mmoles), 6-aminonicotinato de metilo (2,3 g, 15,0 mmoles), carbonato de cesio (10,7 g, 33 mmoles), y Xantphos (740 mg, 8,5% en moles). El matraz se vació y se llenó con nitrógeno 3X. Se añadió dioxano (100 ml), y la mezcla se desgasificó durante 25 min. burbujando nitrógeno. Después se añadió tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (690 mg, 5% en moles), la vasija se cerró herméticamente, y la reacción se calentó hasta 120°C toda la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (150 ml), las capas se separaron y se extrajeron con acetato de etilo 2X. Los orgánicos se lavaron con salmuera 3X, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía: sílice ISCO 80 g, acetato de etilo/hexanos, para dar **186a**.

**Ejemplo 186b 5-bromo-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 186b**



En un matraz bajo N<sub>2</sub>, se suspendió **186a** (500 mg, 1,5 mmoles) en cloruro de metileno y se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió DIBAL-H 1,0M en cloruro de metileno (4,4 ml, 4,4 mmoles) lentamente vía una jeringa. Después de que la adición estuvo terminada, la reacción se dejó calentar hasta -20°C, en cuyo momento el baño de hielo seco/acetona se cambió por un baño de hielo/agua, y la reacción se agitó 0,5 h adicionales, en cuyo momento se paralizó lentamente con HCl 1N (~5 ml). La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y se dejó agitar y calentar hasta la temp. ambiente durante ~1 h. El pH se ajustó a ~7 con NaOH 1N, y se añadieron 50 ml de sal de Rochelle acuosa saturada, y la mezcla se calentó y se agitó a 40°C durante 1 h, durante cuyo tiempo la mezcla se volvió transparente. Las capas se separaron, los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar **186b** como un sólido blanco (420 mg, 90% de rendimiento).

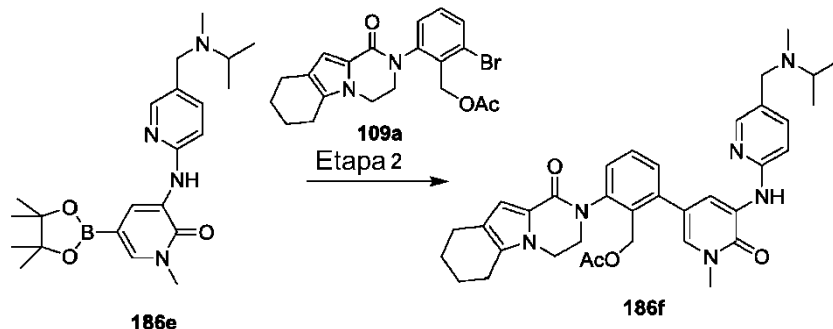
**Ejemplo 186d 5-Bromo-3-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 186d**



En un matraz en N<sub>2</sub>, se suspendió **186b** (350 mg, 1,13 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml), después se añadió diisopropiletamina (0,89 ml, 5,09 mmoles), y la reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo/agua. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (518 mg, 0,35 ml, 4,52 mmoles), y la reacción se dejó calentar hasta la temp. ambiente y agitar durante ~1 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron, y los orgánicos se lavaron de nuevo con bicarbonato, después se secaron sobre sulfato de magnesio anh., se filtraron y se concentraron para dar el mesilato **186c**, que se usó directamente para

producir **186d** disolviendo **186c** en DMF (10 ml) y transfiriendo la disolución a un matraz de presión, con lo cual se añadió N-metilpropan-2-amina (1,2 ml, 830 mg, 11,3 mmoles), el matraz se cerró herméticamente, y se calentó hasta 80°C toda la noche. La reacción se dejó enfriar, después se diluyó con acetato de etilo y agua, y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con salmuera 4X, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar **186d**.

**Ejemplo 186f Acetato de 2-(5-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 186f**



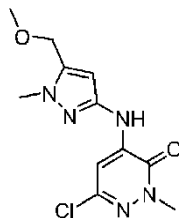
Etapa 1: En un matraz de presión se colocó **186d** (205 mg, 0,56 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (213 mg, 0,84 mmoles), acetato de potasio (220 mg, 2,24 mmoles) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) dicloruro de diclorometano (817 mg., 0,1% en moles). El matraz se vació y se llenó con N<sub>2</sub> 3X, se añadió dioxano (5 ml), la vasija se cerró herméticamente y se calentó hasta 90°C durante ~3 h. La reacción se dejó enfriar, después se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de una almohadilla de celite, y se concentró a presión reducida para dar **186e**, que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: Se disolvió **186e** en DME (5 ml) y se transfirió a un matraz de presión que contiene **109a** (187 mg, 0,45 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1N (1,2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (32 mg, 5% en moles). El matraz se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C toda la noche. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y agua, se separó, 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 mediante cromatografía: sílice ISCO 12 g, eluyendo con metanol y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para dar **186f** (110 mg, 32% de rendimiento durante 2 etapas).

Siguiendo el Ejemplo 119, se hicieron reaccionar **186f** (10 mg, 0,18 mmoles), LiOH 1N (0,88 ml), THF (2 ml) e isopropanol (2 ml) y se purificaron vía cromatografía en columna, sílice ISCO 12 g, metanol/cloruro de metileno para dar **186** (80 mg, 77% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 581,4 (M + H).

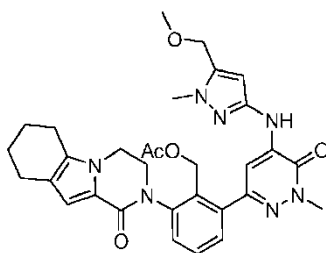
**Ejemplo 187 2-(2-(Hidroximetil)-3-(5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 187**

**Ejemplo 187a 6-Cloro-4-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona 187a**



Una mezcla de 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina **176b** (600 mg, 4,26 mmoles), XantPhos (300 mg, 0,51 mmoles), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (310 mg, 0,34 mmoles), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (**103e**) (1,22 g, 5,53 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 g, 12,8 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración y se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **187a** (1,13 g, 94%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 284.

**Ejemplo 187b Acetato de 2-(5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 187b**

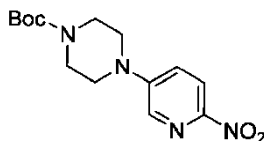


5 Una mezcla de 6-cloro-4-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **187a** (300 mg, 1,06 mmoles), ácido 2-(acetoxi-metil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenilborónico **114a** (500 mg, 1,3 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (116 mg, 0,16 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg), y NaOAc (50 mg) en MeCN (15 ml) y agua (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa hasta **187b** (310 mg, 50%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 586.

10 Una mezcla de **187b** (310 mg, 0,53 mmoles) y LiOH hidratado (222 mg, 5,3 mmoles) en isopropanol (20 ml) y agua (4 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **187** (103 mg, 36%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 544. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 3H), 4,20-4,05 (m, 3H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H).

**Ejemplo 188 2-(2-(Hidroxi-metil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 188**

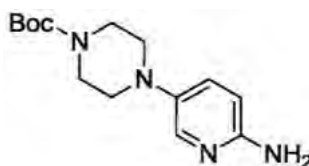
20 **Ejemplo 188a 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo 188a**



**188a**

25 En una disolución de 5-bromo-2-nitropiridina (30 g, 148 mmoles) en DMSO (1 l) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 g, 296 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (28 g, 148 mmoles). La mezcla se agitó a 65 grados durante toda la noche. Tras enfriar, se vertió en agua (2 l). El sólido precipitado se recogió y se secó a vacío. Después se purificó adicionalmente mediante columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 20:1 y después con cloruro de metileno para dar **188a** como un sólido amarillo (17 g, 37%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 309.

30 **Ejemplo 188b 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo 188b**

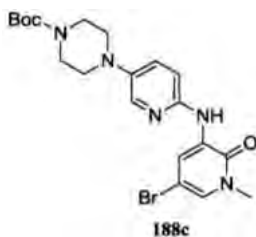


**188b**

35 Una botella de 500 se purgó con nitrógeno y se cargó con 188a (3,1 g, 10 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 1,0 g) y etanol (100 ml). Se vació, se cargó con hidrógeno gas, y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después se vació el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de **188b** (2,7 g, 97%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 279.

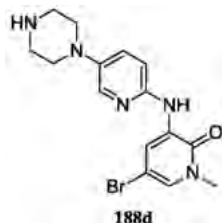
40 **Ejemplo 188c 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo 188c**





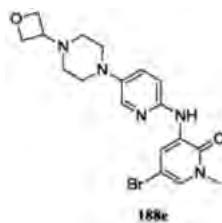
5 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **188b** (1,3 g, 4,7 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmoles), y carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (272 mg, 0,47 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (430 mg, 0,47 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **188c** (1,3 g, 59%). MS:  $[M+H]^+$  464.

15 **Ejemplo 188d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 188d**



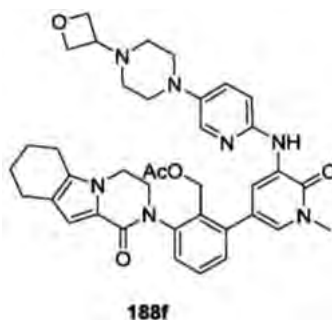
20 Una mezcla de **188c** (3,6 g, 7,8 mmoles) y HCl 4,0 M/dioxano (10 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con NaOH acuoso 1,0M y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron a presión reducida para dar **188d** (2,46 g, 87%). MS:  $[M+H]^+$  364.

**Ejemplo 188e 5-Bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 188e**



25 Una mezcla de **188d** (2,75 g, 7,5 mmoles), oxetan-3-ona (1,6 g, 22,7 mmoles),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (4,75 g, 22,5 mmoles), y cloruro de cinc (3 g, 22,7 mmoles) en metanol (125 ml) se agitó durante 5 horas a 50 grados. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con cloruro de metileno durante tres veces. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 25:1 para dar **188e** (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).

35 **Ejemplo 188f Acetato de 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-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 188f**

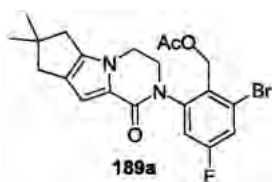


5 Siguiendo el Ejemplo 148b, se hicieron reaccionar 464 mg de acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo 114a y 420 mg de **188e** para dar **188f** como un sólido amarillo (360 mg, 54%). LCMS:  $[M+H]^+$  678.

10 Siguiendo el Ejemplo 148, se convirtieron 270 mg de **188f** en **188** como un sólido blanco (144 mg, 54%). LCMS:  $[M+H]^+$  635. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,55 (d, J = 2,5, 1H), 7,89 (d, J = 3, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,5, 1H), 4,72-4,65 (m, 3H), 4,59 (d, J = 10,5, 1H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,20-4,13 (m, 3 H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,6-2,51 (m, 7H), 1,89 (s, 2H), 1,78 (S, 2H).

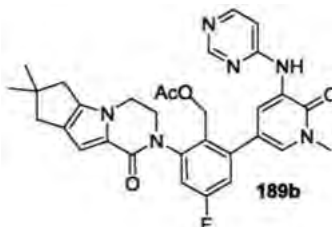
15 **Ejemplo 189 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 189**

**Ejemplo 189a Acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(9-oxo-4,4-dimetil-1,10diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il)bencilo 189a**



20 Un tubo cerrado herméticamente se equipó con un agitador magnético y se cargó con **167e** (740 mg, 3,6 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo **197c** (2,4 g, 7,2 mmoles) y carbonato de cesio (2,6 g, 7,9 mmoles) en 1,4-dioxano (36 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 30 min., se añadieron Xantphos (250 mg, 0,43 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (260 mg, 0,29 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron  $H_2O$  (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 100% hexanos - 100% de acetato de etilo para producir un rendimiento de 56% (910 mg) de **189a**.

30 **Ejemplo 189b 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 189b**



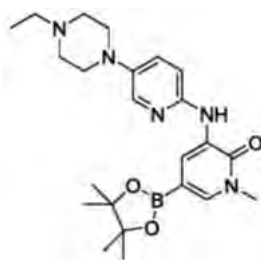
35 Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **109c** (170 mg, 0,5 mmoles), **189a** (150 mg, 0,33 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1 ml). Tras burbujear  $N_2$  durante 15 min., se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (19 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 10 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo

con un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - cloruro de metileno:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 37% (71 mg) de **189b**.

5 Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **189b** (71 mg, 0,12 mmoles), hidróxido de litio (26 mg, 0,6 mmoles), THF (0,6 ml), isopropanol (0,6 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 X 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante  
10 cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 58% (38 mg) de 189. MS (ESI+) m/z 529,7 (M + H).

**Ejemplo 190** 10-[3-(5-[[5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **190**

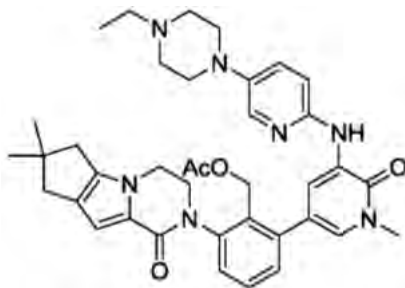
15 **Ejemplo 190a** 3-(5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **190a**



20 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron 5-bromo-3-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **138c** (305,6 mg, 0,696 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (185,4 mg, 0,730 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (63,7 mg, 0,070 mmoles), X-Phos (66,3 mg, 0,139 mmoles), KOAc (102,4 mg, 1,043 mmoles), y dioxano (5 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla resultante se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y el disolvente se eliminó a vacío para producir el producto bruto **190a** que se usó directamente en la  
25 etapa siguiente.

**Ejemplo 190b** 10-[3-(5-[[5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(acetoximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **190b**

30

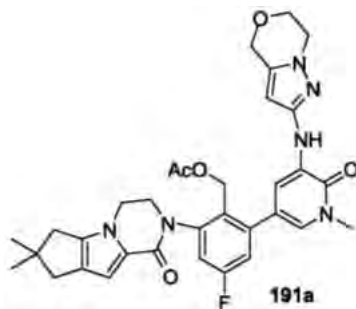


35 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron bromuro de **167f** (150 mg, 0,348 mmoles), **190a** (306 mg, 0,696 mmoles),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (40,2 mg, 0,0348 mmoles), disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,0 N, 1,15 ml, 1,15 mmoles), DME (4 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 10 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5: 95) dio **190b**.

40 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **190b**, THF (3 ml), isopropanol (3 ml), agua (3 ml), LiOH monohidratado (200 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Todo el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:cloruro de metileno = 10:90) dio **190** como un sólido amarillo, 16 mg. MS (ESI+) m/z 622,5 (M + H).  
45

**Ejemplo 191** 10-[3-(5-[[5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **191**

**Ejemplo 191a** 10-[3-(5-([5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **191a**



5

Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 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 **150a** (200 mg, 0,5 mmoles), **189a** (150 mg, 0,34 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 10 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 59% (125 mg) de **191a**.

10

15

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **191a** (130 mg, 0,2 mmoles), hidróxido de litio (43 mg, 1,0 mmoles), THF (1 ml), isopropanol (1 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 59% (68 mg) de **191**. MS (ESI+) m/z 573,4 (M + H).

20

**Ejemplo 192** 6-(3-(5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-2,3-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona **192**

25

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **182c** (300 mg, 0,513 mmoles), **110c** (167 mg, 0,513 mmoles), carbonato de sodio (218 mg, 2,05 mmoles), agua (6 ml) y 1,4-dioxano (30 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 20 min., se añadió tetraquis(trifenil-fosfina)-paladio(0) (60,0 mg, 0,051 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y la torta del filtro se lavó con una mezcla 1:10 de metanol y cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo marrón. Otro matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con el residuo así obtenido, fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 2 ml, 2,00 mmoles) y THF (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 36% (110 mg) de **192** como un sólido blancuzco: p.f. 170-172°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 5,93 (s, 1H), 4,86 (t, 1H, J = 5,0 Hz).

30

35

40

**Ejemplo 193** 5-(2-(Hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il))-1-metil-3-(piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **193**

45

Siguiendo el Ejemplo 204, la reacción de **111b** (132 mg, 0,466 mmoles) con **131a** (300 mg, 0,606 mmoles) produjo un rendimiento de 31% (75 mg) de **193** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 9,15 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,42 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H, J = 4,5, 1,4 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 7,4, 1,0 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,30 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 528,2 (M+H).

50

**Ejemplo 194** 5-(2-(Hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il))-1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **194**

Siguiendo el Ejemplo 204, la reacción de **197e** (176 mg, 0,466 mmoles) con **131a** (300 mg, 0,606 mmoles) produjo un residuo marrón. Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se

55

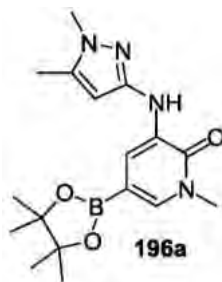
cargó con el residuo bruto anterior, THF (8 ml), metanol (4 ml), agua (4 ml) e hidróxido de litio monohidratado (196 mg, 4,66 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 33% (95 mg) de **194** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,84 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,03 (m, 5H), 2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 625,3 (M+H).

**Ejemplo 195** 5-[2-(Hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino-[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-({5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona **195**

Siguiendo el Ejemplo 138, 5-bromo-1-metil-3-(5-(4-(1-metiletil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **220a** se convirtió en 75 mg de **195** como un sólido blanco. MS (ESI+) m/z 622 (M + H).

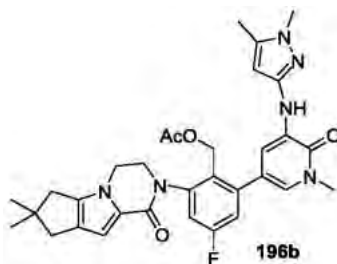
**Ejemplo 196** 10-(3-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **196**

**Ejemplo 196a** 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 **196a**



Un tubo cerrado herméticamente equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **142a** (380 mg, 1,4 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (690 mg, 2,7 mmoles), acetato de potasio (401 mg, 4,1 mmoles) y 1,4-dioxano (34 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió entonces complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con cloruro de metileno (Pd Cl<sub>2</sub>dppf:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), 110 mg, 0,14 mmoles), y la reacción se agitó a 105°C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El **196a** bruto resultante se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Ejemplo 196b** 10-(3-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(acetoximetil)fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **196b**



Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **196a** (450 mg, 1,3 mmoles), **189a** (240 mg, 0,5 mmoles), DME (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1,5 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 10 min. Después de este tiempo, se añadieron EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con

un gradiente de cloruro de metileno - cloruro de metileno:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 83% (260 mg) de **196b**.

5 Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **196b** (260 mg, 0,5 mmoles), hidróxido de litio (94 mg, 2,2 mmoles), THF (2 ml), isopropanol(2 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante  
10 cromatografía en columna usando la columna Biotage KPNH 12+M, eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo, para producir un rendimiento de 46% (110 mg) de **196**. MS (ESI+) m/z 545,4 (M + H).

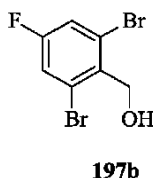
**Ejemplo 197 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 197**

15 **Ejemplo 197a 2,6-Dibromo-4-fluorobenzaldehído 197a**



20 Una disolución de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-yodobenceno (50 g, 132 mmoles) en tolueno anhidro (300 ml) se enfrió hasta -35°C, se añadió la disolución de cloruro de isopropilmagnesio (84 ml, 171 mmoles, 2,0 M en éter dietílico) durante un período de 30 minutos mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de -25°C. Se obtuvo disolución marrón transparente. La agitación se continuó durante 1,5 h. Después se añadió DMF anhidra (34 ml, 436 mmoles) durante un período de 30 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta -19°C. La  
25 mezcla de reacción se calentó hasta 10°C (temperatura ambiente) durante 1 h y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. La reacción se paralizó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo: desde 50:1 hasta 20:1) para dar **197a** (20 g, rendimiento de 54%) como un sólido amarillo.

30 **Ejemplo 197b 2,6-Dibromo-4-fluorofenil)metanol 197b**



A una disolución de **197a** (20 g, 71 mmoles) en etanol (500 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (10 g, 284 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (10°C) durante 4 h. La TLC mostró que el material de partida había desaparecido.  
35 La reacción se paralizó con disolución de HCl (150 ml, 1 M). La mayoría del etanol se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo mediante acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo: desde 50:1 hasta 20:1) para dar **197b** (15 g, rendimiento de 75%) como un sólido blanco.

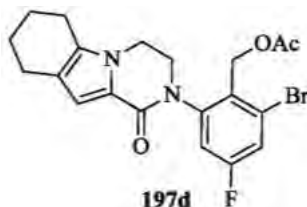
40 **Ejemplo 197c Acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo 197c**



45 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **197b** (23,0 g, 81,0 mmoles), trietilamina (25,0 g, 247 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (100 ml). Se añadió anhídrido acético (10,0 g, 98,0 mmoles), y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20

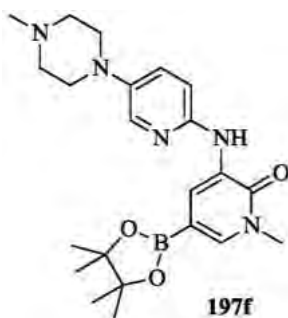
ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 0% hasta 50% de acetato de etilo/hexanos) para producir **197c** con un rendimiento de 87% (23,0 g) como un sólido blanco.

5 **Ejemplo 197d Acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 197d**



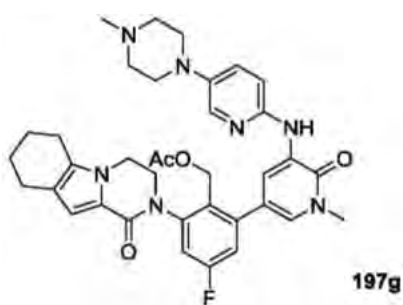
10 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **101k** (3,8 g, 20 mmoles), **197c** (20 g, 60 mmoles), Xantphos (1,2 g, 2 mmoles), tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (1,8 g, 2 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 g, 50 mmoles), y 1,4-dioxano (120 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para producir **197d** con un rendimiento de 60% (5,2 g) como un sólido blanco. MS: [M+H]<sup>+</sup> 435. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,70 (dd, J = 3, 1H), 7,48 (dd, J = 3, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (m, 2 H), 1,68 (m, 2H).

15 **Ejemplo 197f 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 197f**



25 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 1 l equipado con un agitador magnético y un regulador térmico se purgó con nitrógeno y se cargó con **197e**, preparado según el documento US 2009/0318448, (10,0 g, 0,027 moles), bis(pinacolato)diboro (8,06 g, 0,032 moles), acetato de potasio (10,4 g, 0,11 moles) y 1,4-dioxano (200 ml). Tras 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 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 3 h. Después, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua (400 ml) y acetato de etilo (600 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato de sodio, 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 del filtro se secó a vacío a temperatura ambiente para producir un rendimiento de 27 % (3,04 g) de **197f** como un sólido marrón.

30 **Ejemplo 197g Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 197g**



En una vasija de cristal de 10 ml equipada con una barra agitadora magnética se colocaron **197f** (244 mg, 0,58 mmoles), **197d** (200 mg, 0,46 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33 mg, 0,030 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (1 ml) y DME (2 ml). La vasija se cerró herméticamente con un tabique y se colocó en la cavidad de microondas. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 7 min., se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 85:15) para dar 30% (90 mg) de **197g** como un sólido.

Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **197g** (90 mg, 0,14 mmoles), LiOH hidratado (60 mg, 1,4 mmoles), THF (2 ml), i-PrOH (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y los precipitados resultantes se filtraron para dar un rendimiento de 81% (69 mg) de **197**. MS (ESI+) m/z 612,5 (M+H).

**Ejemplo 198 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)]piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **198****

#### 20 **Ejemplo 198a 2,6-Dibromo-4-fluorobenzaldehído **198a****

Una disolución de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-yodobenceno (50 g, 132 mmoles) en tolueno anhidro (300 ml) enfriado hasta -35° se añadió a la disolución de cloruro de isopropilmagnesio (84 ml, 171 mmoles, 2,0 M en Et<sub>2</sub>O) durante un período de 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de -25 ° (Figura 6). Se obtuvo una disolución marrón transparente. La agitación se continuó durante 1,5 h. Después se añadió DMF anhidra (34 ml, 436 mmoles) durante un período de 30 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta -19°. La mezcla de reacción se calentó hasta 10° (temperatura ambiente) durante 1 h y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. La reacción se paralizó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo: desde 50:1 hasta 20:1) para dar **198a** (20 g, rendimiento de 54%) como un sólido amarillo.

#### **Ejemplo 198b 2,6-Dibromo-4-fluorofenil)metanol **198b****



A una disolución de **198a** (20 g, 71 mmoles) en EtOH (500 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (10 g, 284 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (10°C) durante 4 h. La TLC mostró que el material de partida había desaparecido. La reacción se paralizó con disolución de HCl (150 ml, 1 M). La mayoría del EtOH se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo mediante acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo: desde 50:1 hasta 20:1) para dar **198b** (15 g, rendimiento de 75%) como un sólido blanco.

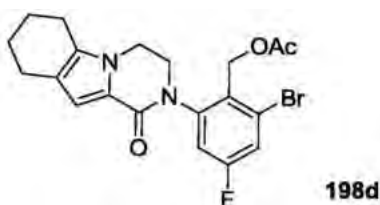
#### 45 **Ejemplo 198c Acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo **198c****





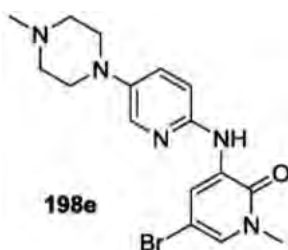
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **198b** (23,0 g, 81,0 mmoles), trietilamina (25,0 g, 247 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (100 ml). Se añadió anhídrido acético (10,0 g, 98,0 mmoles), y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 0% hasta 50% de acetato de etilo/hexanos) para producir **198c** con un rendimiento de 87% (23,0 g) como un sólido blanco.

**Ejemplo 198d Acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 198d**

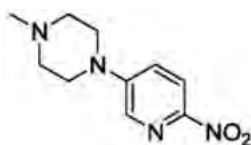


Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **101k** (3,8 g, 20 mmoles), **198c** (20 g, 60 mmoles), Xantphos (1,2 g, 2 mmoles), tris(dibencilidena)paladio(0) (1,8 g, 2 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 g, 50 mmoles), y 1,4-dioxano (120 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con PE/EA 5:1 para producir **198d** con un rendimiento de 60% (5,2 g) como un sólido blanco. MS: [M+H]<sup>+</sup> 435. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,70 (dd, J = 3, 1H), 7,48 (dd, J = 3, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

**Ejemplo 198e 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona 198e**



Etapas 1: 1-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina

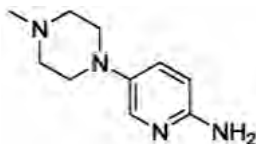


Según el documento US 2009/0318448, en una disolución de 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 9,85 mmoles) en DMSO (10 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,72 g, 19,7 mmoles) y 1-metilpiperazina (1,64 ml, 14,8 mmoles), y yoduro de tetrabutilamonio (36 mg). La mezcla se agitó a 120 grados C durante toda la noche. Se dejó enfriar y se acidificó con HCl 1N. La mezcla se extrajo con DCM. La capa acuosa se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un

sólido marrón, que se lavó con una pequeña cantidad de agua. El sólido se secó a vacío para dar 2,16 g de 1-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (99% de rendimiento) como un polvo amarillo. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 223.

Etapa 2: 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina

5

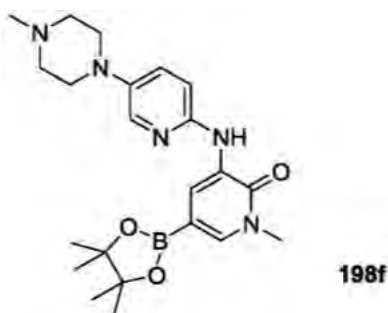


La suspensión de 1-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (5 g, 22,5 mmoles), NH<sub>4</sub>Cl (12 g, 225 mmoles), y Fe (5 g, 5 mmoles) se agitó en EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) (100 ml) a 80°C durante 3 h. La TLC mostró que material de partida 1-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina había desaparecido. Tras filtrar sobre una almohadilla de Celite, el disolvente se eliminó a vacío. Se añadieron EA y salmuera en la mezcla, y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar 2,5 g de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (rendimiento de 60%). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 193.

Etapa 3: Se añadieron 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (1 g, 10,5 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,87 g, 7 mmoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g, 21 mmoles) a dioxano (30 ml) en un tubo cerrado herméticamente. Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 15 minutos, se añadieron Xantphos (405 mg, 0,7 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (320 mg, 0,35 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 0,5 h. Tras filtrar, el sólido se lavó mediante EA caliente, y el filtrado se concentró para producir el producto bruto como un sólido negro. El producto bruto se recrystalizó en MeOH para dar 1,26 g (64%) de **198e**. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 380. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, J = 2,5, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3, 1H), 7,44 (d, J = 2,5, 1H), 7,38 (dd, J = 3,5, 2H), 7,24 (d, J = 4,5, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).

**Ejemplo 198f 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 198f**

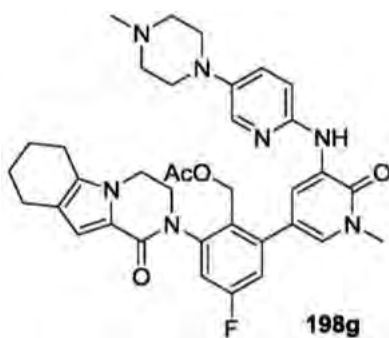
25



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 1 l equipado con un agitador magnético y un regulador térmico se purgó con nitrógeno y se cargó con **198e** (10,0 g, 0,027 moles), bis(pinacolato)diboro (8,06 g, 0,032 moles), acetato de potasio (10,4 g, 0,11 moles) y 1,4-dioxano (200 ml). Tras 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 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 3 h. Después, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua (400 ml) y acetato de etilo (600 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato de sodio, 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 del filtro se secó a vacío a temperatura ambiente para producir un rendimiento de 27% (3,04 g) de **198f** como sólidos marrones.

**Ejemplo 198g Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 198g**

40

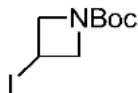


En una vasija de cristal de 10 ml equipada con una barra agitadora magnética se colocaron **198f** (244 mg, 0,58 mmoles), **198d** (200 mg, 0,46 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33 mg, 0,030 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (1 ml) y DME (2 ml). La vasija se cerró herméticamente con un tabique y se colocó en la cavidad de microondas. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 7 min., se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:MeOH, 85:15) para dar 30% (90 mg) de **198g** como sólidos.

Siguiendo el Ejemplo 148, **198g** se convirtió en 75 mg de **198** como un sólido blanco. MS (ESI+) m/z 626,6 (M + H).

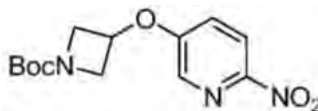
**Ejemplo 199 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 199**

**Ejemplo 199a 3-Yodoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 199a**



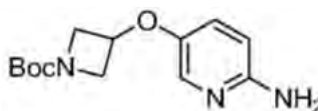
Una disolución de 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (25-3) (3,5 g, 0,02 moles) en tolueno (200 ml) se trató con imidazol (4,08 g, 0,06 moles), PPh<sub>3</sub> (0,6 g, 0,04 moles), e I<sub>2</sub> (7,62 g, 0,03 moles). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después se vertió en disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). El PPh<sub>3</sub> en exceso se neutralizó mediante adición de yodo, hasta que persistió la coloración del I<sub>2</sub> en la capa orgánica. La mezcla se lavó con disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> al 5%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre columna en gel de sílice para dar **199a** (5,31 g, 93%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 284.

**Ejemplo 199b 3-(6-Nitropiridin-3-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 199b**



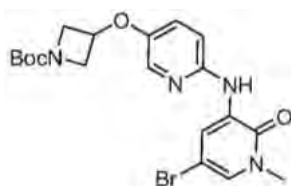
Una mezcla de **199a** (2,24 g, 7,9 mmoles), 6-nitropiridin-3-ol (1 g, 7,2 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 g, 7,9 mmoles) en DMF (8 ml) se calentó a 125°C en un tubo cerrado herméticamente durante toda la noche. La mezcla se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 2). El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **199b** (1,25 g, 59%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 296.

**Ejemplo 199c 3-(6-Aminopiridin-3-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 199c**



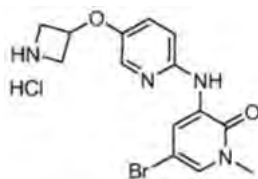
Una botella de hidrogenación Parr de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **199b** (1,07 g, 3,6 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 0,3 g) y metanol (60 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 25 psi, y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. Después se vació el hidrógeno y se cargó nitrógeno a la botella. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **199c** (0,95 g, 99%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 266.

**Ejemplo 199d 3-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 199d**



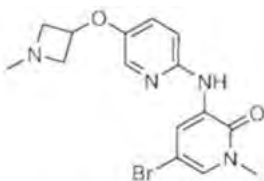
Una mezcla de **199c** (950 mg, 3,6 mmoles), XantPhos (125 mg, 0,29 mmoles), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (260 mg, 0,29 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,03 g, 3,9 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g, 7,2 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración y se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **199d** (1,46 g, 91%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 451.

**Ejemplo 199e Hidrocloruro de 3-(5-(azetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 199e**



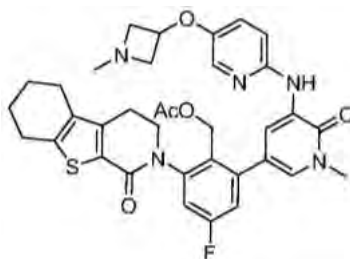
Una mezcla de **199d** (1,46 g, 3,2 mmoles) y HCl/1,4-dioxano (3,2 ml, 12,8 mmoles, 4 M) en metanol (20 ml) se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar **199e** (1,24 g, 99%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 351.

**Ejemplo 199f 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona 199f**



Una mezcla de **199e** (1,24 g, 3,2 mmoles), disolución de HCHO (15 ml, 37% en agua), ácido acético (1 ml) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,36 g, 6,4 mmoles) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **199f** (940 mg, 80%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 365.

**Ejemplo 199g Acetato de {4-fluoro-2-[1-metil-5-({5-[(1-metilazetidin-3-il)oxi]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil}metilo 199g**



Una mezcla de **199f** (434 mg, 1,2 mmoles), acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil}metilo **212b** (600 mg, 1,2 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (134 mg, 0,18 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (150 mg), y NaOAc (100 mg) en MeCN (8 ml) y agua (2 ml) se calentó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **199g** (320 mg, 41%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 658.

Una mezcla de **199g** (320 mg, 0,49 mmoles) y LiOH hidratado (409 mg, 9,8 mmoles) en isopropanol (20 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **199** (30 mg, 10%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 616. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (d, J = 2,0, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,5,

1H), 7,48 (d, J = 2,0, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,79 (d, J = 9,0, 1H), 4,76-7,72 (m, 1H), 4,56 (d, J = 11,5, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,97-3,80 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,00-2,81 (m, 4H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,93-1,83 (m, 4H).

5 **Ejemplo 200 2-(3-(5-(5-(Azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 200**

**Ejemplo 200a 5-(Azetidín-1-ilmetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol 200a**

10 Siguiendo el Ejemplo 156e, se agitaron 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol **156d** (1,76 g, 8 mmoles), azetidina (550 mg, 9,6 mmoles), diisopropiletilamina (1,75 ml, 10 mmoles) y cloruro de metileno (40 ml) a temperatura ambiente durante 3-5 h. Se trataron y se concentraron a presión reducida para producir 5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol **200a** (cuant.) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional durante la etapa siguiente. MS (ESI+) m/z 197,1 (M+H).

15

**Ejemplo 200b 5-(Azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina 200b**

20 Siguiendo el Ejemplo 156f, se hicieron reaccionar paladio al 10% sobre carbono (30% húmedo, 480 mg de peso seco) y una disolución de **200a** (1,6 g, 8 mmoles) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 X 30 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir 5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina **200b** (cuantitativo) como un aceite amarillo. MS (ESI+) m/z 167,1 (M+H).

25 **Ejemplo 200c 3-(5-(Azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 200c**

25 Siguiendo el Ejemplo 156g, se calentaron a 100°C durante 8 horas **200b** (350 mg, 2 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,54 g, 2 mmoles), carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,18 g, 0,2 mmoles), Xantphos (0,23 g, 0,4 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna cloruro de metileno /metanol (sílice, 3:1) dieron un rendimiento de 98% (0,69 g) de 3-(5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **200c** como un sólido amarillo. MS (ESI+) m/z 354,1 (M+H).

30

35 **Ejemplo 200d Acetato de 2-(5-(5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 200d**

35 Siguiendo el Ejemplo 121b, se calentaron acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (202 mg, 0,42 mmoles), 3-(5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **200c** (105 mg, 0,3 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1,2 ml, 1,2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,015 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3 ml) a 130°C durante 10 minutos en el reactor de microondas. Se trataron, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 3:1) para dar 180 mg de compuesto **200d** (cuant., que contiene 3% de **200**) como un residuo amarillo: MS (ESI+) m/z 628,1 (M+H).

40

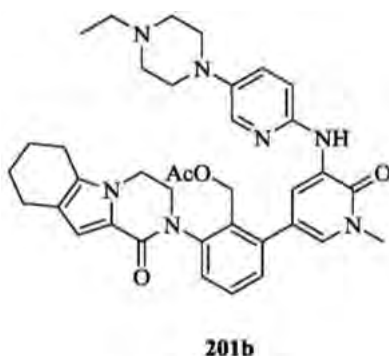
45 El intermedio **200d** (0,3 mmoles) se desprotegió usando el Ejemplo 121, usando THF (1 ml), agua (0,5 ml), isopropanol (1 ml) e hidróxido de litio monohidratado (80 mg, 1,93 mmoles). Se trató, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) para producir un rendimiento de 25% (dos etapas, 45 mg) de **200** como un sólido rosa claro: MS (ESI+) m/z 586,6 (M+H).

45

50 **Ejemplo 201 Alcohol 2-(5-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilico 201**

50

**Ejemplo 201b Acetato de 2-(5-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 201b**

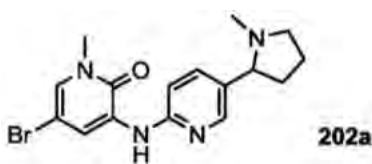


Un tubo cerrado herméticamente de 44 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **138e** (190 mg, 0,49 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (200 mg, 0,79 mmoles), acetato de potasio (190 mg, 2,0 mmoles) y 1,4-dioxano (5 ml). Después de que la mezcla se desgasificó durante 30 minutos, se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,049 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 105°C durante 6 h. Después, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró, y el producto de boronolato bruto se volvió a disolver en DME (2 ml) y se transfirió a una vasija de reacción de microondas de 10 ml. A esta disolución se añadió acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **197d** (171 mg, 0,39 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,025 mmoles), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (2 ml). Después, la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos y se colocó en la cavidad de microondas. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 7 min., se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:MeOH, 85:15) para dar 46% (120 mg) de **201b** como sólidos.

Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con acetato de 2-(5-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **201b** (120 mg, 0,18 mmoles), LiOH•H<sub>2</sub>O (80 mg, 1,8 mmoles), THF (2 ml), isopropanol (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (3 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua 2 X 5 ml) y con salmuera (5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y los precipitados resultantes se filtraron para dar un rendimiento de 40% (45 mg) de **201**; MS(ESI+) m/z 626,4 (M+H).

**Ejemplo 202 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona 202**

**Ejemplo 202a 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 202a**



Seguendo el Ejemplo 142a, se calentaron a 100°C durante 8 horas 5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-amina (500 mg, 2 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,54 g, 2 mmoles), carbonato de cesio (1,9 g, 6 mmoles), tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (0,18 g, 0,2 mmoles), Xantphos (0,23 g, 0,4 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno /metanol 9:1) dieron un rendimiento de 82% (0,6 g) de 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **202a** como un sólido verde: MS (ESI+) m/z 365,0 (M+H).

Seguendo el Ejemplo 121b, se hicieron reaccionar acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (338 mg, 0,7 mmoles), **202a** (181 mg, 0,5 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (2 ml, 2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0,025 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno /metanol 3:1) dieron una mezcla (200 mg) de acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo y **202** como un residuo amarillo.

El residuo anterior se desprotegió siguiendo el Ejemplo 121, excepto que se usó una mezcla de THF (1 ml), agua (0,5 ml), isopropanol (1 ml) e hidróxido de litio monohidratado (55 mg, 1,2 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 32% (60 mg) de **202** como un sólido amarillo: MS (ESI+) m/z 597,4 (M+H).

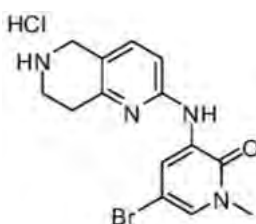
**Ejemplo 203 5-(3-(6,6-Dimetil-5,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona 203**

5 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **105i** (226 mg, 0,506 mmoles), **109c** (200 mg, 0,610 mmoles), carbonato de sodio (160 mg, 1,51 mmoles), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (60 mg, 0,052 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de THF (3 ml), agua (3 ml) y metanol (3 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (61 mg, 1,45 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 75 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) seguido de trituración con metanol (10 ml) para producir **203** con un rendimiento de 37% (57 mg) como un sólido amorfo blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,65 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 13,0 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 4,83 (m, 1H), 4,38 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,60 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 1,28 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 526,2 (M+H).

**Ejemplo 204 5-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H) 204**

30 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **197e** (170 mg, 0,450 mmoles), **182c** (300 mg, 0,513 mmoles), carbonato de sodio (143 mg, 1,35 mmoles), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (52 mg, 0,045 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un residuo marrón.

40 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con el residuo bruto anterior, THF (10 ml) y una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4,50 mmoles, 4,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 53% (154 mg) de **204** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,34 (m, 3H), 7,21 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 9,3, 3,0 Hz), 4,85 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,03 (m, 5H), 2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 643,3 (M+H).

**Ejemplo 205 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 205****Ejemplo 205a 5-Bromo-1-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 205a**

55 Se suspendió 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo **158c** (3,2 g, 7,4 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno saturado en

dioxano (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida para dar **205a**, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. LC/MS: m/z 336 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 205b 5-Bromo-1-metil-3-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **205b**

Una mezcla de **205a** (2,75 g, 7,5 mmoles), formaldehído (37 por ciento en agua, 30 ml, 375 mmoles), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4,75 g, 22,5 mmoles) y ácido acético (25 ml, 150 mmoles) en metanol (125 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se llevó a una condición básica con disolución saturada de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/metanol 4:1 para dar **205b** (2,0 g, 77%). LC/MS: m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

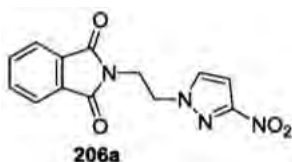
#### Ejemplo 205c Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **205c**

Un vial de reacción de microondas de 15 ml con un agitador magnético se cargó con **205b** (0,35 g, 1 mmol), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (0,48 g, 1 mmol), fosfato de potasio (0,54 g, 2 mmoles), acetato de sodio (0,17 g, 2 mmoles), acetonitrilo (10 ml), agua (1 ml), y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,08 g, 0,1 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas en una atmósfera de argón. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DMC/metanol 40:1 para dar **205c** (0,22 g, 36%). LC/MS: m/z 625 (M+H)<sup>+</sup>.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con compuesto acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **205c** (0,2 g, 0,32 mmoles), LiOH (2 g, 48 mmoles), THF (5 ml), isopropanol (5 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **205** (100 mg, 53%). LC/MS: m/z 583 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,79 (d, J = 2, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, J = 9, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,17 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,70 (m, 4H).

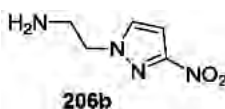
#### Ejemplo 206 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(1-(2-(metilamino)etil)-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **206**

##### Ejemplo 206a 2-(2-(3-Nitro-1H-pirazol-1-il)etil)isoindolin-1,3-diona **206a**



Una disolución de 4-nitro-1H-pirazol (10 g, 88,5 mmoles) en DMF anhidra (250 ml) se trató con dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (4,6 g, 115 mmoles) mientras se agita bajo nitrógeno. Tras efervescencia, la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. Durante este tiempo, la reacción se trató con 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona (18-2) (25 g, 97,3 mmoles), y la agitación se continuó bajo nitrógeno durante 3 horas. Después se añadió lentamente agua (50 ml), y la mezcla se filtró para dar **206a** como un sólido blanco (20 g, 80%), que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 287.

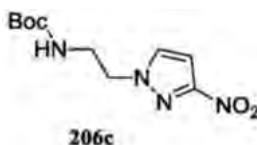
##### Ejemplo 206b 2-(3-Nitro-1H-pirazol-1-il)etanamina **206b**



A una disolución de **206a** (2,0 g, 7,0 mmoles) en etanol (30 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (1 ml, 21 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 10:1 para dar **206b** como un sólido blanco (0,8 g, 80%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 157.

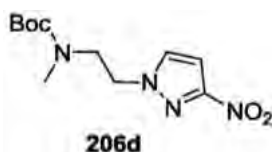
##### Ejemplo 206c 2-(3-Nitro-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo **206c**





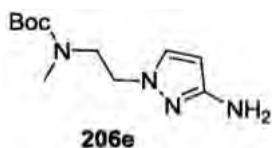
A una disolución de 206b (18 g, 115 mmoles) en cloruro de metileno (400 ml) se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O (50 g, 230 mmoles) y trietilamina (35 g, 346 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se evaporó y se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 para dar **206c** como un sólido blanco (24 g, 80%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 257.

#### Ejemplo 206d Metil(2-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo 206d



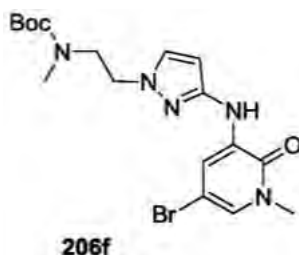
A una disolución de **206c** (5 g, 19,5 mmoles) en THF (40 ml) se le añadió NaH (938 mg, 23,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodometano (1,7 ml, 25,4 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 horas adicionales. Después se evaporó y se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 para dar **206d** como un sólido blanco (4,5 g, 85%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 271.

#### Ejemplo 206e 2-(3-Amino-1H-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo 206e



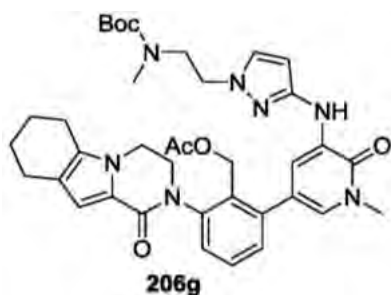
A una disolución de **206d** (4,5 g, 1,7 mmoles) en etanol (40 ml) se le añadió Fe (4,7 g, 8,5 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (900 mg, 17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después se evaporó y se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 para dar **206e** como un sólido marrón (3,2 g, 80%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 241.

#### Ejemplo 206f 2-(3-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo 206f



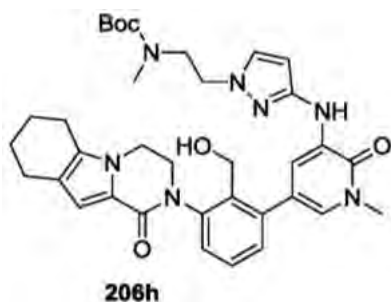
Una mezcla de **206e** (2 g, 8,3 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,2 g, 8,3 mmoles), XantPhos (482 mg, 0,83 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (762 mg, 0,83 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,8 g, 21 mmoles) en dioxano (80 ml) se calentó a 100°C durante 15 h bajo nitrógeno. Después se filtró, se evaporó a vacío, y se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:2 para dar **206f** como un sólido amarillo (2,7 g, 77%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 426.

#### Ejemplo 206g Acetato de 2-(5-(1-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 206g



Una mezcla de **206f** (800 mg, 1,9 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo (**114a**) (873 mg, 1,9 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (309 mg, 3,8 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (153 mg, 0,19 mmoles) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 g, 3,8 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se calentó a 110°C durante 15 h en una atmósfera de argón. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN 1:4 para dar **206g** como un sólido marrón (800 mg, 63%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 684.

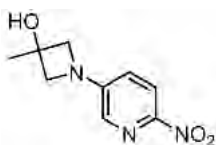
- 10 **Ejemplo 206h 2-(3-(5-(2-(Hidroximetil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-pirazol-1-il)etil(metil)carbamato de terc-butilo 206h**



- 15 A una disolución de **206g** (750 mg, 1,1 mmoles) en propan-2-ol (15 ml), tetrahidrofurano (15 ml), y agua (5 ml) se le añadió LiOH (2,6 g, 110 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN 1:3 para dar **206h** como un sólido marrón (500 mg, 71%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 642.
- 20 Una disolución de **206h** (500 mg, 0,78 mmoles) en HCl/acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **206** como un sólido marrón (134 mg, 35%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 542. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 1,79 (s, 2 H), 1,89 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,54-2,56 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,63-2,67 (m, 2 H), 2,97-2,99 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,00-4,03 (m, 1 H), 4,14-4,23 (m, 5 H), 4,50-4,60 (m, 2 H), 6,06-6,07 (d, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 7,23-7,24 (d, 1 H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2 H), 8,01-8,02 (d, 1H).

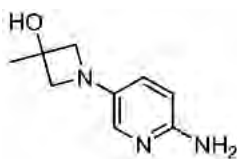
**Ejemplo 207 2-(3-(5-(5-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 207**

- 30 **Ejemplo 207a 3-Metil-1-(6-nitropiridin-3-il)azetidín-3-ol 207a**



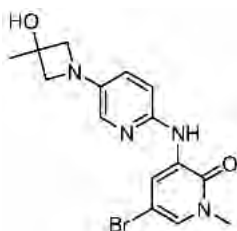
- 35 Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (3,28 g, 16,3 mmoles), XantPhos (1,13 g, 1,96 mmoles), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1,19 g, 1,30 mmoles), hidrocloreto de 3-metilazetidín-3-ol (2 g, 16,3 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,9 g, 48,9 mmoles) en 1,4-dioxano (70 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración, y se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **207a** (2,5 g, 71%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 210.

- 40 **Ejemplo 207b 1-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilazetidín-3-ol 207b**



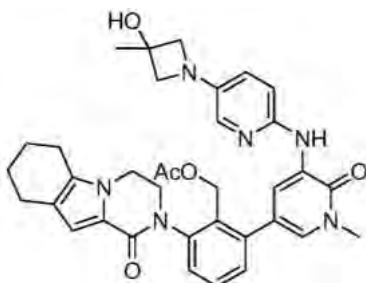
5 Una botella de hidrogenación Parr de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **207a** (2,3 g, 11 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 1,0 g) y metanol (100 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 25 psi y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. Después se vació el hidrógeno, y se cargó nitrógeno a la botella. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **207b** (1,85 g, 92%). MS:  $[M+H]^+$  180.

10 **Ejemplo 207c 5-Bromo-3-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 207c**



15 Una mezcla de **207b** (1,84 g, 10,3 mmoles), XantPhos (714 mg, 1,24 mmoles), Pd2dba3 (755 mg, 0,82 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,27 g, 12,3 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 g, 30,9 mmoles) en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración y se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **207c** (2,11 g, 54%). MS:  $[M+H]^+$  365.

20 **Ejemplo 207d Acetato de 2-(5-(5-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 207d**

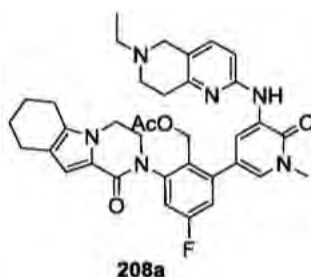


25 Una mezcla de **207c** (364 mg, 1,0 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **114a** (510 mg, 1,1 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (110 mg, 0,15 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg), y NaOAc (50 mg) en MeCN (20 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **207d** (267 mg, 43%). MS:  $[M+H]^+$  623.

30 Una mezcla de **207d** (350 mg, 0,56 mmoles) y LiOH hidratado (236 mg, 5,6 mmoles) en iPrOH (20 ml) y agua (4 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. Y el residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **207** (130 mg, 40%). MS:  $[M+H]^+$  581. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,84-4,83 (m, 1H), 4,33 (d, J = 4,5, 2H), 4,18-4,06 (m, 3 H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,70 (d, J = 7,5, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,53-3,52 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).

40 **Ejemplo 208 2-(3-(5-(6-Etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 208**

**Ejemplo 208a Acetato de 2-(5-(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 208a**

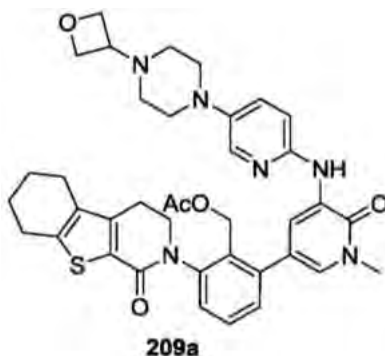


5 Siguiendo el Ejemplo 136e, el acetato de 5-bromo-3-(6-etil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona y 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** se convirtió en **208a** con un rendimiento de 42%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 639.

10 Siguiendo el Ejemplo 136, **208a** se convirtió en **208** con un rendimiento de 40%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 597. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,80 (d, J = 2, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 10, 1H), 7,07 (d, J = 9, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,47 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,5, 3H).

**Ejemplo 209** 5-[2-(Hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **209**

15 **Ejemplo 209a** Acetato de {2-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridin-3-il]-6-[6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il]fenil]metilo **209a**

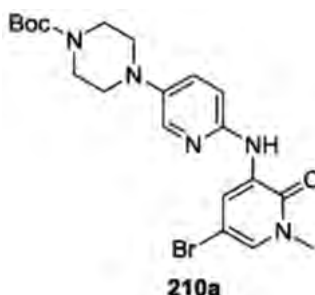


20 Siguiendo el Ejemplo 148c, se hicieron reaccionar 481 mg de **111a** y 420 mg de 5-bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **188e** para dar **209a** como un sólido amarillo (347 mg, 50%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 695.

25 Siguiendo el Ejemplo 148, se convirtieron 230 mg de **209a** en **209** como un sólido blanco (108 mg, 50%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 653. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, J = 2,5, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,0, 1H), 7,45 (d, J = 7,5, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,23 (d, J = 9,0, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (t, J = 6,5, 2H), 4,45 (t, J = 6,0, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02(m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,06 (t, J = 4,5, 4H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,38 (s, 4H), 1,80 (s, 4H).

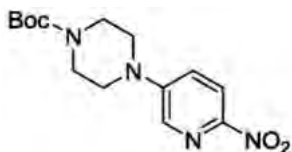
30 **Ejemplo 210** 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **210**

**Ejemplo 210a** 5-Bromo-1-metil-3-[5-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamina **210a**



35

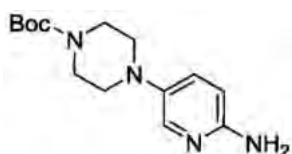
Etapa 1: 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una disolución de 5-bromo-2-nitropiridina (30 g, 148 mmoles) en DMSO (1 l) se le añadieron  $K_2CO_3$  (40 g, 296 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (28 g, 148 mmoles). La mezcla se agitó a 65°C toda la noche. Tras enfriar, se vertió en agua (2 l). El sólido precipitado se recogió y se secó a vacío. Después se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con PE:EA (20:1) y después con DCM para dar 17 g de 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo (37% de rendimiento). MS:  $[M+H]^+$  309.

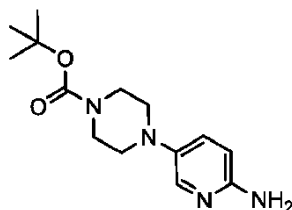
10

Etapa 2: 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Una botella de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,1 g, 10 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 1 g) y etanol (100 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después se vació el hidrógeno, y se cargó nitrógeno en la botella. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,7 g, 97%). MS:  $[M+H]^+$  279.

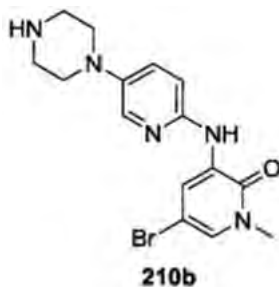
20



25 Etapa 3: Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo, preparado según el documento US 7456168, (1,3 g, 4,7 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmoles) y carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (272 mg, 0,47 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (430 mg, 0,47 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (50:1) para producir **210a** (1,3 g, 59%). MS:  $[M+H]^+$  464.

35

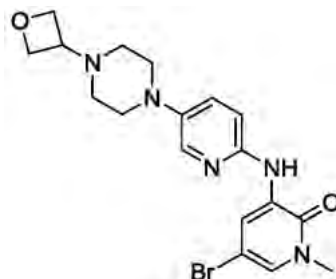
**Ejemplo 210b 5-Bromo-1-metil-3-[5-(piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona 210b**



40 El compuesto **210a** (3,6 g, 7,8 mmoles) se suspendió en HCl 4,0 M/dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto deseado se basificó con NaOH

acuoso 1,0 M y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y se concentraron a presión reducida para dar 2,46 g de **210b** con un 87% de rendimiento. MS: [M+H]<sup>+</sup> 364.

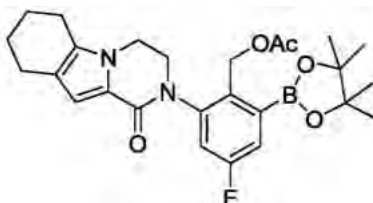
**Ejemplo 210c 5-Bromo-1-metil-3-[5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona 210c**



**210c**

Una mezcla de **210b** (2,75 g, 7,5 mmoles), oxetan-3-ona (1,6 g, 22,7 mmoles), NaBH<sub>3</sub>CN (4,75 g, 22,5 mmoles) y cloruro de cinc (3 g, 22,7 mmoles) en metanol (125 ml) se agitó durante 5 horas a 50 grados. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno:metanol = 25:1 para dar **210c** (1,92 g, 61%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 420. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 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).

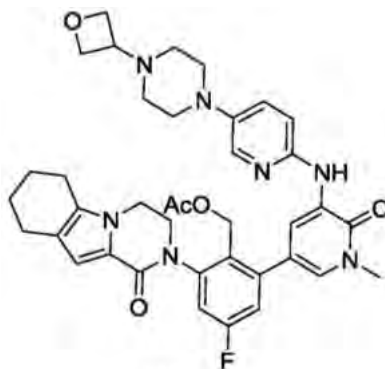
**Ejemplo 210d Acetato de 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 210d**



**210d**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **197d** (3,8 g, 8,65 mmoles), bis(pinacolato)diboro (11 g, 43,25 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,4 g, 0,5 mmoles), KOAc (2,5 g, 26 mmoles), y 1,4-dioxano (150 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para producir **210d** con un rendimiento de 77% (3,2 g) como un sólido amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 483.

**Ejemplo 210e Acetato de 5-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-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 210e**



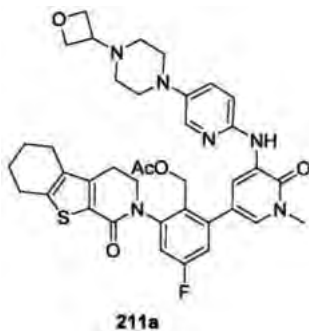
**210e**

Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de **210d** (337 mg, 0,7 mmoles), **210c** (294 mg, 0,7 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,04 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (372 mg, 1,4 mmoles), y NaOAc (115 mg, 1,4 mmoles) en 20 ml de CH<sub>3</sub>CN. El sistema se vació y se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con DCM/MeOH 30:1 para producir **210e** con un rendimiento de 54% (263 mg) como un sólido amarillo. MS: [M+H]<sup>+</sup> 696.

A temperatura ambiente, a la disolución de **210e** (250 mg, 0,36 moles) en THF/iso-propanol/agua (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (87 mg, 3,6 mmoles), mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un sólido amarillo que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **210** como un sólido blanco (134 mg, 57% de rendimiento). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 654. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 8,53 (d, J = 2,5, 1H), 7,93 (d, J = 3, 1H), 7,42 (dd, J = 3, 1H), 7,34 (d, J = 2,5, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (d, J = 4,5, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,73 (t, J = 2, 2H), 4,64 (t, J = 1,5, 2H), 4,51 (m, 2 H), 4,21 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,17 (t, J = 4,5, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,55 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

**Ejemplo 211 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 211**

**Ejemplo 211a Acetato de {4-fluoro-2-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil)metilo 211a**



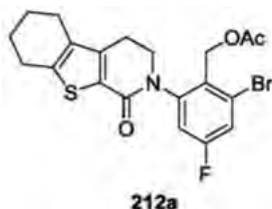
Siguiendo el Ejemplo 148h, se hicieron reaccionar 400 mg de acetato de (4-fluoro-2-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **212b** y 336 mg de 5-bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **210c** para dar **211a** como un sólido amarillo (319 mg, 56%). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 713.

Siguiendo el Ejemplo 148, se convirtieron 270 mg de **211a** en **211** como un sólido blanco (120 mg, 48%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 671. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,38-7,16 (m, 5H), 4,8 (s, 1H), 4,56 (t, J = 6,5 2H), 4,46 (t, J = 6,5, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3 H), 3,43 (t, J = 6, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,88-2,78 (m, 4H), 2,38 (t, J = 5, 1H), 1,79 (m, 4H).

**Ejemplo 212 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-({5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 212**

**Ejemplo 212a Acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobentotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)encilo 212a**

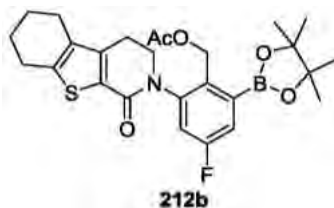
40



Una disolución de **104e** (3 g, 14,5 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo **197c** (14 g, 43,5 mmoles), Xantphos (839 mg, 1,45 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,33 g, 1,45 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,4 g, 29 mmoles) en dioxano (200 ml) se calentó a 100°C durante 15 h bajo nitrógeno. Tras filtrar, el filtrado se evaporó a vacío y se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar **212a** (5 g, rendimiento de 77%) como un sólido amarillo. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 452. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,71 (dd, J = 2,5, 1H), 7,51 (dd, J = 3, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,78 (m, 4H).

45

**Ejemplo 212b Acetato de 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobencotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)bencilo 212b**



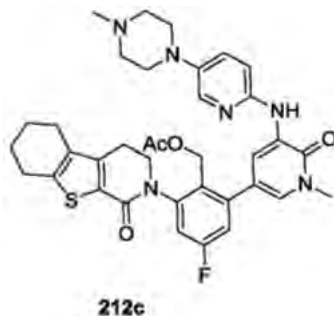
5

A una disolución de **212a** (3 g, 6,65 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano) (10 g, 40 mmoles) en dioxano (160 ml) se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (543 mg, 0,66 mmoles) y CH<sub>3</sub>COOK (3,9 g, 40 mmoles). La mezcla se agitó a 100° durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla se filtró y se evaporó a vacío y se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar **212b** (2,5 g, rendimiento de 76%) como un sólido amarillo. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 500.

10

**Ejemplo 212c Acetato de [4-fluoro-2-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo 212c**

15



20

Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con **212b** (990 mg, 2 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **198e** (500 mg, 1,3 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (220 mg, 2,6 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (700 mg, 2,6 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (110 mg, 0,13 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. Se evaporó, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **212c** como un sólido marrón (500 mg, 56%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 670.

25

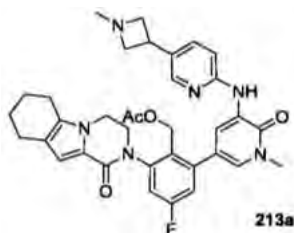
A una disolución de **212c** (500 mg, 0,75 mmoles) en propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml), y agua (1,5 ml) se le añadió LiOH (964 mg, 40 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de H<sub>2</sub>O, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para dar **212** como un sólido blanco (200 mg, 48%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 629. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,56 (d, J = 2, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,02 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,79 (m, 4H).

30

**Ejemplo 213 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 213**

35

**Ejemplo 213a Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 213a**



40

Siguiendo el Ejemplo 148b, se hicieron reaccionar 482 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** y 350 mg 5-bromo-1-



metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **172a**, para dar **213a** como un sólido amarillo (324 mg, 52%). MS:  $[M+H]^+$  625.

5 Siguiendo los procedimientos como se describen para 148 y partiendo con 220 mg de **213a**, el compuesto 213 se obtuvo como un sólido blanco (82 mg, 40%). MS:  $[M+H]^+$  583. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,64 (d, J = 2,0, 1H), 8,13 (d, J = 2,5, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,5, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,5, 1H), 4,55 (d, J = 11,5, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,72 (m, 5H), 3,60 (m, 1H), 3,14 (t, J = 7,0, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,90-1,79 (m, 5H).

10 **Ejemplo 214 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 214**

**Ejemplo 214a 5-Bromo-1-metil-3-(4-(piperidin-4-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona 214a**

15 El compuesto 214a se sintetizó usando el mismo procedimiento como para **121c**, excepto que se usó 4-(4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)fenil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**121a**) (0,53 g, 1,08 mmoles), ácido trifluoroacético (0,9 ml, 10,8 mmoles) y cloruro de metileno (20 ml). El tratamiento y la concentración produjo un rendimiento cuantitativo de **214a** (390 mg) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación en la etapa siguiente.

20 **Ejemplo 214b 5-Bromo-1-metil-3-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)fenilamino)-pirazin-2(1H)-ona 214b**

Un tubo cerrado herméticamente de 100 ml con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **214a** (390 mg, 1,08 mmoles), oxetan-3-ona (800 mg, 11 mmoles) y metanol (10 ml). Se añadieron una suspensión de cianoborohidruro de sodio (208 mg, 3,3 mmoles) y cloruro de cinc (225 mg, 1,65 mmoles) en metanol (10 ml), y la reacción se calentó a 48°C durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y carbonato de potasio al 10% (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, cloruro de metileno/dietil etilo/metanol 60:35:5) para producir un rendimiento de 60% (270 mg) de 5-bromo-1-metil-3-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona (**214b**) como un sólido amarillo: MS (ESI+)  $m/z$  421,2 (M+H).

35 **Ejemplo 214c Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-6-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)il)encilo 214c**

Si siguiendo el Ejemplo 121b, se calentaron a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** (217 mg, 0,45 mmoles), **214b** (158 mg, 0,375 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1,5 ml, 1,5 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (22 mg, 0,019 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3,5 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) dieron un rendimiento de 62% (160 mg) de **214c** como un aceite marrón: MS (ESI+)  $m/z$  696,1 (M+H).

Compuesto **214** se sintetizó usando el mismo procedimiento como para **121**, excepto que se usó una mezcla de THF (1 ml), agua (0,5 ml) e isopropanol (1 ml), **214c** (160 mg, 0,23 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (80 mg, 2 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 34% (52 mg) de **214** como un sólido amarillo: MS (ESI+)  $m/z$  653,6 (M+H).

50 **Ejemplo 215 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilazetidín-3-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 215**

**Ejemplo 215a 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilazetidín-3-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 215a**

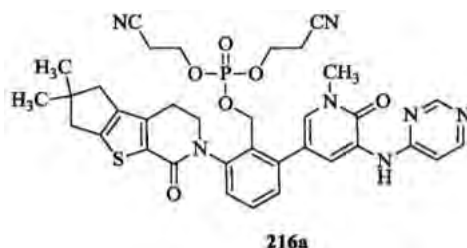
Un tubo cerrado herméticamente de 44 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **298c** (160 mg, 0,48 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (180 mg, 0,71 mmoles), acetato de potasio (188 mg, 1,9 mmoles) y 1,4-dioxano (5 ml). Después de que la mezcla se desgasificó durante 30 minutos, se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (39 mg, 0,048 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 105°C durante 4 h. Después, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró, y la mezcla bruta se volvió a disolver en 1,2-dimetoxietano (2 ml) y se transfirió a una vasija de reacción de microondas de 10 ml. A esta disolución se añadió 10-[2-(acetoxi-metil)-3-bromo-5-fluorofenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **189a** (172 mg, 0,38 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,024 mmoles), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (2 ml). Después, la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos y se colocó en la cavidad de microondas. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 10 min., se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 3:1) para dar 20% (49 mg) de **215a**.

65

Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 25 ml, equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **215a** (49 mg, 0,077 mmoles), LiOH·H<sub>2</sub>O (16 mg, 0,38 mmoles), THF (2 ml), isopropanol (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (3 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 5 ml) y con salmuera (5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y el precipitado resultante se filtró para dar un rendimiento de 74% (34 mg) de **215**. MS(ESI+) m/z 597,5 (M+H).

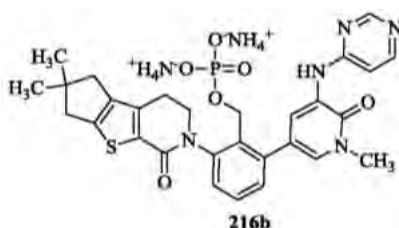
**Ejemplo 216 2-(1-Metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)encilfosfato disódico 216**

**Ejemplo 216a Fosfato de bis(2-cianoetil)2-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno-[2,3-c]piridin-1(2H)-il)encilo 216a**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **105** (850 mg, 1,61 mmoles), 1H-tetrazol (451 mg, 6,44 mmoles) y cloruro de metileno (20 ml). Se añadió una disolución de fosforamido de bis(2-cianoetil)-N,N-diisopropilo (1,31 g, 4,83 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota una disolución 5,5 M de hidroperóxido de *tert*-butilo en decano (2,00 ml, 11,0 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a presión reducida hasta un volumen de 5 ml, y la suspensión resultante se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 para producir **216a** con un rendimiento de 39% (450 mg) como un semisólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 6,0, 1,5 Hz, 1H), 5,21-5,14 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 5H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,79 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,63-2,48 (m, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 714,2 (M+H).

**Ejemplo 216b 2-(1-Metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)encilfosfato de di-amonio 216b**



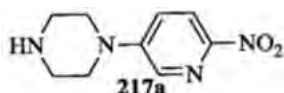
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **216a** (450 mg, 0,631 mmoles) y acetonitrilo (8 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilamina (4 ml) seguido de bis trimetil-silil trifluoroacetamida (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 40:20:40 cloroformo/ metanol/amoniaco) para producir un rendimiento de **216b** con un rendimiento de 52% (210 mg) como un sólido amorfo amarillo: p.f. 260-262°C d; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,12 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,15 (br s, 2H), 4,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,87-3,83 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,36-3,17 (br s, 8H), 2,77-2,63 (m, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 608,2 (M+H para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>PS).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 200 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **216b** (210 mg, 0,327 mmoles), metanol (10 ml) y agua (5 ml). Se añadió una disolución 0,1 M de hidróxido de sodio en agua (6,50 ml, 0,65 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a presión reducida y se secó a vacío a 45°C durante 14 h para producir **216** con un rendimiento de 92% (197 mg) como un sólido amorfo amarillo: p.f. 256-258°C desc.; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-

$d_6/D_2O$  (15:1)  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,63 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,47 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,72 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  608,2 (M+H para  $C_{29}H_{30}N_5O_6PS$ ).

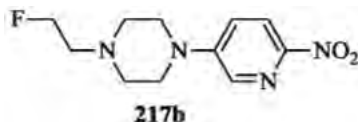
**Ejemplo 217 5-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H-il)-3-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 217**

**Ejemplo 217a 1-(6-Nitropiridin-3-il)piperazina 217a**



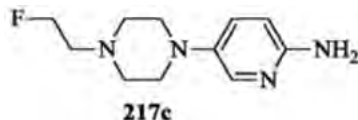
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-nitro-5-bromopiridina (5,00 g, 24,6 mmoles), piperazina (5,66 g, 65,7 mmoles) y acetonitrilo (70 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituroó con hexano/acetato de etilo (1:1, 30 ml) para producir **217a** con un rendimiento de 41% (2,10 g) como un sólido amarillo: p.f. 113-115°C; RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,23 (d, 1H,  $J = 3,5$  Hz), 8,13 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,44 (dd, 1H,  $J = 9,0, 3,5$  Hz), 3,41 (t, 4H,  $J = 5,0$  Hz), 2,82 (t, 4H,  $J = 5,0$  Hz), 1,90 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  209,1 (M+H).

**Ejemplo 217b 1-(2-Fluoroetil)-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina 217b**



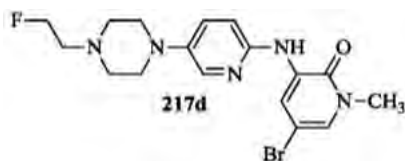
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno se cargó con **217a** (598 mg, 2,87 mmoles), 1-bromo-2-fluoroetano (1,09 g, 8,61 mmoles), carbonato de potasio (1,19 g, 8,61 mmoles), THF (10 ml) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 14 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 95:5) para producir **217b** con un rendimiento de 63% (460 mg) como un semisólido amarillo: RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,16 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J = 9,0, 2,0$  Hz, 1H), 4,67 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,57 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,49 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 2,81 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 2,75 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 2,73 (t,  $J = 5,5$  Hz, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  255,1 (M+H).

**Ejemplo 217c 5-(4-(2-Fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina 217c**



Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 75 mg de peso seco) y una disolución de **217b** (455 mg, 1,79 mmoles) en etanol (20 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (3,50 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 50 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo de **217c** (425 mg) como un semisólido amarillo: RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 9,0, 3,0$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,66 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,56 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,35-4,15 (br s, 2H), 3,08 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 2,79 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 2,74 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 2,71 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  225,1 (M+H).

**Ejemplo 217d 5-Bromo-3-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 217d**

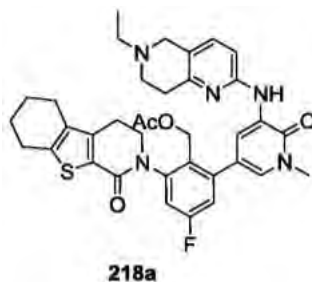


Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **217c** (402 mg, 1,79 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona (478 mg, 1,79 mmoles), carbonato de cesio (1,75 g, 5,37 mmoles) y 1,4-dioxano (15 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (93 mg, 0,161 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (82 mg, 0,090 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 95:5) para producir **217d** con un rendimiento de 62% (459 mg) como un sólido amorfo amarillo: p.f. 141-143°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,16 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,80 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,73 (t, J = 5,5 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 410,1 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **217d** (177 mg, 0,431 mmoles), **182c** (315 mg, 0,539 mmoles), carbonato de sodio (100 mg, 0,862 mmoles), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg, 0,086 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de THF. Se añadió una disolución 1,0 M de fluoruro de tetra-butilamonio en THF (1,10 ml, 1,10 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (75 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 95:5) para producir **217** con un rendimiento de 25% (73 mg) como un sólido amorfo amarillo: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,05-2,99 (m, 5H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,68 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,57-2,53 (m, 4H), 2,52 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 675,3 (M+H).

**Ejemplo 218** 5-(3-{5-[(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **218**

**Ejemplo 218a** Acetato de (2-{5-[(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-4-fluoro-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil)metilo **218a**



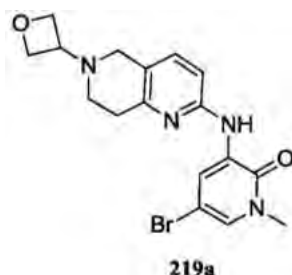
Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con acetato de (2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metilo (**212b**) (893 mg, 1,8 mmoles), 5-bromo-3-(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (500 mg, 1,4 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (226 mg, 2,75 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (733 mg, 2,75 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (112 mg, 0,14 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Tras la reacción, el disolvente se evaporó, y el residuo se

purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **218a** como un sólido marrón (400 mg, 44%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 656.

5 A una disolución de **218a** (350 mg, 0,53 mmoles) en propan-2-ol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml), y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,28 g, 53 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Tras la reacción, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **218** como un sólido amarillo (124 mg, 38%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 614. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 1,06-1,09 (t, J = 7,5Hz, 3 H), 1,80 (s, 4 H), 2,55-2,58 (m, 2 H), 2,67-2,68 (d, 2 H), 2,74-2,79 (d, 4 H), 2,85-2,98 (m, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,87-3,89 (m, 1 H), 4,05-4,07 (m, 1 H), 4,37-4,38 (d, 2 H), 4,87-4,89 (t, J = 4,5Hz, 1 H), 7,07-7,09 (d, 1 H), 7,19-7,21 (m, 1 H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 7,45-7,46 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,79-8,80 (d, 1 H).

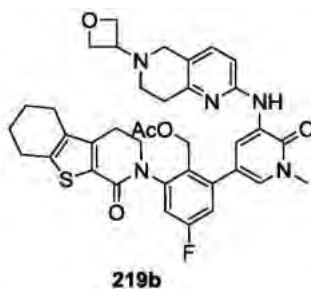
**Ejemplo 219 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 219**

15 **Ejemplo 219a 5-Bromo-1-metil-3-(6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 219a**



20 Una mezcla de hidrocloreto de 5-bromo-1-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **205a** (800 mg, 2,16 mmoles), oxetan-3-ona (778 mg, 10,8 mmoles), NaBH<sub>3</sub>CN (681 mg, 10,8 mmoles), y cloruro de cinc (1,47 g, 10,8 mmoles) en metanol (30 ml) se agitó durante 4 horas a 50°C. La mezcla se añadió a H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/metanol 10:1 para dar **219a** como un sólido amarillo (750 mg, 89%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 391.

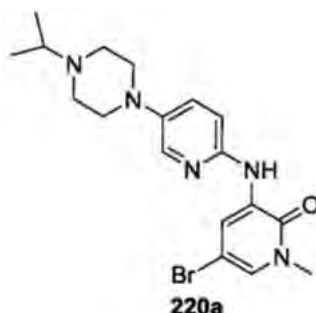
**Ejemplo 219b Acetato de [4-fluoro-2-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo 219b**



30 Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con acetato de (2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **212b** (512 mg, 1,0 mmoles), **219a** (400 mg, 1,0 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (168 mg, 2,0 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (546 mg, 2,0 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (84 mg, 0,1 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se agitó en a 110°C durante 2 horas. Tras la reacción, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 10:1 para dar **219b** como un sólido marrón (450 mg, 64%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 684.

40 A una disolución de 219b (400 mg, 0,58 mmoles) en propan-2-ol (12 ml), tetrahidrofurano (12 ml), y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,4 g, 58 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Tras la reacción, la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **219** como un sólido amarillo (213 mg, 57%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 642. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 1,80 (s, 4 H), 2,55-2,58 (m, 3 H), 2,77-2,79 (d, 4 H), 2,85-2,89 (m, 1 H), 2,96-2,98 (m, 1 H), 3,36 (s, 2 H), 3,60-3,61 (d, 4 H), 3,87-3,89 (m, 1 H), 4,05-4,07 (m, 1 H), 4,37-4,38 (d, 2 H), 4,50-4,52 (t, J = 5Hz, 2 H), 4,59-4,62 (t, J = 6,5Hz, 2 H), 4,87-4,90 (t, J = 4Hz, 2 H), 7,08-7,10 (d, 1 H), 7,19-7,21 (m, 1 H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 7,45-7,46 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,79-8,80 (d, 1 H).

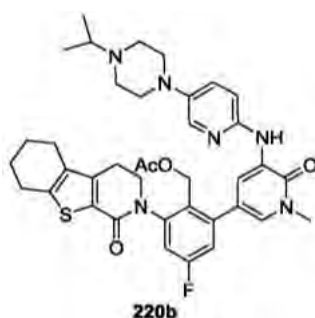
**Ejemplo 220 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-({5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 220**

**Ejemplo 220a 5-Bromo-3-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 220a**

5 Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **188d** (1,2 g, 3,3 mmoles), y acetona (1,0 g, 16,5 mmoles) en metanol/ácido acético (30 ml/3 ml) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,5 g, 16,5 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió H<sub>2</sub>O (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (50 ml) tres veces. Las

10 capas orgánicas se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol 25:1 para dar **220a** (2,97 g, 81%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 406. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J = 3,0, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,0, 1H), 7,44 (d, J = 2,5, 1H), 7,37 (d, J = 2,5, 1H), 7,25 (d, J = 8, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,06 (t, J = 4,5, 4H), 2,69 (s, 1H), 2,57-2,50 (m, 4H), 1,00 (d, J = 7, 6H).

15 **Ejemplo 220b Acetato de {4-fluoro-2-[1-metil-6-oxo-5-({5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil]metilo 220b**



20 Siguiendo los procedimientos como se describen para **148b** y partiendo con 400 mg de acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **212b** y 340 mg 5-bromo-3-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **220a**, se obtuvo el compuesto **220b** como un sólido amarillo (446 mg, 82%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 699.

25 Siguiendo los procedimientos como se describen para **148** y partiendo con 200 mg de **220b**, se obtuvo el compuesto **220** como un sólido blanco (70 mg, 37%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 657. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, J = 2,5, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,55 (m, 7H), 1,80 (d, J = 3,5, 4H), 1,00 (d, J = 7, 6H).

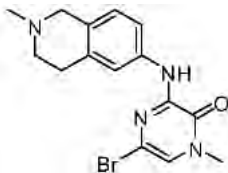
30 **Ejemplo 221 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 221**

**Ejemplo 221a 5-Bromo-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 221a**

35 A una disolución de 6-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo 120a (3,6 g, 8,3 mmoles) en dioxano (10 ml) se le añadió disolución saturada de cloruro de hidrógeno

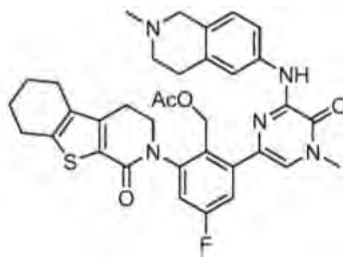
en dioxano (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida para dar **221a**, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. LC/MS: m/z 336 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 221b 5-Bromo-1-metil-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 221b**



Una mezcla de **221a** (2,75 g, 7,5 mmoles), formaldehído (37% en H<sub>2</sub>O, 30 ml, 375 mmoles), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4,75 g, 22,5 mmoles), y AcOH (25 ml, 150 mmoles) en metanol (125 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla después se llevó a una condición básica con disolución saturada de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/metanol 4:1 para dar **221b**. (0,9 g, 34,4%) LC/MS: m/z 350 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 221c Acetato de (4-fluoro-2-{4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9), 2(7)-dien-5-il}fenil)metilo 221c**

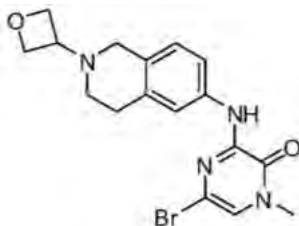


Un vial de microondas de 15 ml con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona (0,42 g, 1,2 mmoles), **212b** (0,6 g, 1,2 mmoles), fosfato de potasio (0,64 g, 2,4 mmoles), acetato de sodio (0,2 g, 2,4 mmoles), acetonitrilo (10 ml), agua (1 ml), y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,1 g, 0,12 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 horas en una atmósfera de argón. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DMC/metanol 40:1 para dar **221c** (0,667 g, 86,6%). LC/MS: m/z 642 (M+H)<sup>+</sup>.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **221c** (0,647 g, 1,0 mmoles), LiOH (2,1 g, 50 mmoles), THF (10 ml), isopropanol (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **221**. LC/MS: m/z 600 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10, 1H), 7,30 (d, J = 6,5, 1H), 6,97 (d, J = 8,5, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,45 (m, 3H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,55 (m, 6H), 2,77 (m, 3H), 2,55 (m, 3H), 2,31 (m, 3H), 1,80 (m, 4H).

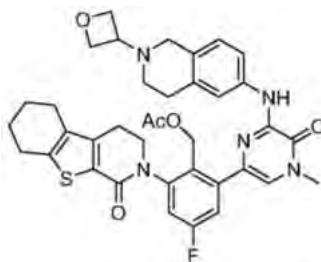
**Ejemplo 222 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-{[2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino}-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 222**

**Ejemplo 222a 5-Bromo-1-metil-3-(2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 222a**



Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **221a** (2,75 g, 7,5 mmoles), oxetan-3-ona (2,5 g, 37,5 mmoles), NaBH<sub>3</sub>CN (4,75 g, 22,5 mmoles) y cloruro de cinc (5 g, 37,5 mmoles) en metanol (125 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol 20:1 hasta **222a** (0,76 g, 25,9%). LC/MS: m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 222b Acetato de [4-fluoro-2-(4-metil-6-[[2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo 222b**

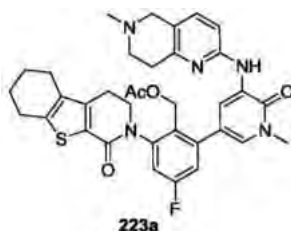


5  
10  
15  
Un matraz de fondo redondo de 250 ml con un agitador magnético se cargó con **222a** (0,31 g, 0,8 mmoles), acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metilo **212b** (0,4 g, 0,8 mmoles), fosfato de potasio (0,43 g, 1,6 mmoles), acetato de sodio (0,13 g, 1,6 mmoles), acetonitrilo (30 ml), agua (2 ml), y dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,07 g, 0,08 mmoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante toda la noche en una atmósfera de argón. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 40:1 para dar **222b** (0,491 g, 89,3%). LC/MS: m/z 684(M+H)<sup>+</sup>.

20  
Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **222b** (0,471 g, 0,69 mmoles), LiOH (1,45 g, 34,5 mmoles), THF (10 ml), isopropanol (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **222** como un sólido blanco (20 mg, 11%). LC/MS: m/z 642 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10, 1H), 7,30 (d, J = 6,5, 1H), 6,97 (d, J = 8,5, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,51 (m, 3H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,55 (m, 5H), 2,88 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,23 (m, 2H).

25  
**Ejemplo 223 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 223**

**Ejemplo 223a Acetato de (4-fluoro-2-{1-metil-5-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo 223a**



30  
35  
Siguiendo los procedimientos como se describen para **136e**, y partiendo con 5-bromo-1-metil-3-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **205b** y acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **212b**, el compuesto **223a** se obtuvo con un 50% de rendimiento.

40  
Siguiendo los procedimientos como se describen para el compuesto **136f**, y partiendo con **223a**, el compuesto **223** se obtuvo con un 33% de rendimiento. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 600. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 8,87 (d, J = 2, 1H), 7,40 (d, J = 2,5, 1H), 7,35 (d, J = 8, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,84 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,90 (m, 4H).

**Ejemplo 224 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 224**

45  
**Ejemplo 224a 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-{1-metil-5-[(5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 224a**

50  
Siguiendo el Ejemplo 186f, se hicieron reaccionar **186e** (365 mg, 0,64 mmoles) y **189** (230 mg, 0,51 mmoles) para dar **224a** (80 mg, 20% de rendimiento).



Siguiendo el Ejemplo 186, se hicieron reaccionar **224a** (80 mg, 0,12 mmoles), LiOH 1N (0,61 ml), THF (2 ml) e isopropanol (2 ml) y se trituraron con EtOAc para dar **224** (57 mg, 76% de rendimiento). MS (ESI+) m/z 613,6 (M + H).

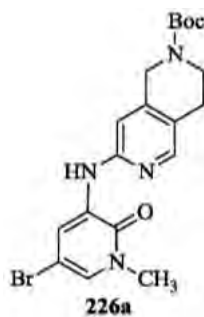
5 **Ejemplo 225 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 225**

Usando el mismo procedimiento general como se describe para **118**, la reacción de **112a** (200 mg, 0,706 mmoles) y **118f** (330 mg, 0,710 mmoles) produjo un rendimiento de 17% (60 mg) de **225** como un sólido amarillo verdoso: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,25 (d, 3H, J = 8,5 Hz), 6,00 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,74 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 499,2 (M+H).

15 **Ejemplo 226 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 226**

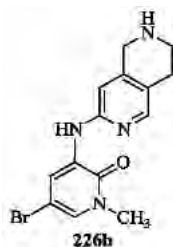
Ejemplo 226a 7-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H-carboxilato de *tert*-butilo 226a

20



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (536 mg, 2,01 mmoles), 7-amino-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,01 mmoles), carbonato de cesio (1,44 g, 4,40 mmoles) y 1,4-dioxano (30 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se añadieron Xantphos (98,4 mg, 0,170 mmoles) y tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (91,6 mg, 0,100 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 96% (840 mg) de **226a** como un sólido amarillo: p.f. 126-128°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,55 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,59 (s, 3H), 2,77 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 1,49 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 435,0 (M+H).

35 **Ejemplo 226b 5-Bromo-1-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 226b**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **226a** (840 mg, 1,94 mmoles) y cloruro de metileno (12 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo **226b** se usó directamente en la etapa siguiente.

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1/2 de la cantidad de **226b** bruto preparado anteriormente (se suponen 0,898 mmoles), **118f** (416 mg, 0,898 mmoles), carbonato de sodio (381 mg, 3,59 mmoles), agua (4 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 20 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (104 mg, 0,090 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de este

tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y la torta del filtro se lavó con una mezcla 1:10 de metanol y cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo marrón. Otro matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con residuo obtenido anteriormente, THF (10 ml), etanol (10 ml), agua (10 ml) e hidróxido de litio (86,0 mg, 3,59 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 7,7% (38 mg) de **226** como un sólido blancuzco: p.f. 197-199°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,72 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 3,96 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,90 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,70 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 551,2 (M+H).

**Ejemplo 227 2-(3-(5-(5-(Azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizín-1(2H)-ona 227**

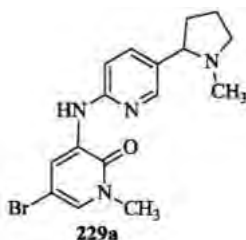
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **155n** (312 mg, 0,931 mmoles), **118f** (472 mg, 1,12 mmoles), carbonato de sodio (296 mg, 2,79 mmoles), DMF (2 ml), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (215 mg, 0,186 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de THF (5 ml), agua (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (195 mg, 4,66 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 X 75 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 90:10) para producir **227** con un rendimiento de 7% (36 mg) como un sólido amorfo blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,72 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,59 (m, 3H), 3,51 (m, 5H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,72 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,92 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,77-1,73 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 551,2 (M+H).

**Ejemplo 228 2-(2-(Hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizín-1(2H)-ona 228**

Usando el mismo procedimiento general como se describe para la preparación de **226**, la reacción de **153a** (400 mg, 1,19 mmoles) con **118f** (718 mg, 1,55 mmoles) seguido de hidrólisis dio un rendimiento de 12% (88 mg) de **228** como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 7,5, 2,0 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 7,5, 2,0 Hz), 7,43 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 7,5, 1,0 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,00 (s, 1H), 4,71 (dd, 1H, J = 7,0, 3,5 Hz), 4,46 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,90 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,70 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,45 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 551,2 (M+H).

**Ejemplo 229 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizín-1(2H)-ona 229**

**Ejemplo 229a 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 229a**



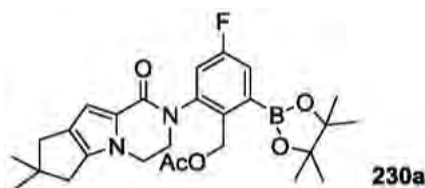
Usando el mismo procedimiento general como se describe para la preparación de **226b**, la reacción de 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,51 g, 5,65 mmoles) con 5-(1-metilpirrolidin-2-il)-2-aminopiridina (1,00 g, 5,65 mmoles) dio un rendimiento de 81% (1,65 g) de **229a** como un sólido amarillo: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,30 (d,

1H, J = 8,9 Hz), 3,52 (s, 3H), 3,13 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,99 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,19 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,71 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 363,3 (M+H).

5 Usando el mismo procedimiento general como se describe para la preparación de **226**, la reacción de **229a** (500 mg, 1,38 mmoles) con **118f** (705 mg, 1,52 mmoles) seguido de una hidrólisis dio un rendimiento de 27% (215 mg) de **229** como un sólido blanco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,67 (dd, 1H, J = 2,0 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,72 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 3,99 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,11 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,00 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,17 (q, 1H, J = 9,0 Hz), 2,06 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,92 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,59 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 579,2 (M+H).

**Ejemplo 230 10-[3-(5-[5-(Azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 230**

15 **Ejemplo 230a Acetato de 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-fluoro-6-(9-oxo-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il)bencilo 230a**



20 Siguiendo el Ejemplo **211d**, se calentaron a 100°C durante 5 h acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(9-oxo-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il)bencilo **189a** (450 mg, 1,0 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (635 mg, 2,5 mmoles), acetato de potasio (393 mg, 4,0 mmoles), complejo de bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(PdCl<sub>2</sub>dppf:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), 66 mg, 0,08 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 25 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir el compuesto **230a** (rendimiento cuantitativo) como un aceite negro, que se usó directamente durante la etapa siguiente. MS (ESI+) m/z 497,3 (M+H).

30 **Ejemplo 230b 10-[3-(5-[5-(Azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(acetoximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 230b**

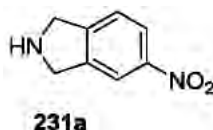
35 El ejemplo **230b** se sintetizó usando el mismo procedimiento como en **121b**, excepto que se usó compuesto **230a** (223 mg, 0,45 mmoles), 3-(5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (**200c**) (160 mg, 0,45 mmoles), disolución de 1M carbonato de sodio (1,5 ml, 1,5 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paldio(0) (26 mg, 0,022 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (4,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1) dieron un rendimiento de 43% (120 mg) de compuesto **230b** como un aceite marrón: MS (ESI+) m/z 643,1 (M+H).

40 Siguiendo el mismo procedimiento como en **121**, excepto que se usó una mezcla de THF (1 ml), agua (0,5 ml) e isopropanol (1 ml), se hicieron reaccionar el compuesto **230b** (120 mg, 0,2 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (50 mg, 1,2 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 30% (36 mg) de compuesto **230** como un sólido verde claro: MS (ESI+) m/z 600,6 (M+H).

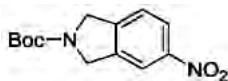
45 **Ejemplo 231 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(2-metilisoindolin-5-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 231**

**Ejemplo 231a 5-Nitroisoindolina 231a**

50

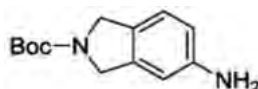


55 A la suspensión de isoindolina (2 g, 16,8 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 98% (10 ml) se le añadió gota a gota la mezcla de ácido nítrico concentrado (2 ml) y ácido sulfúrico al 98% (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. La disolución amarilla resultante se vertió entonces en agua con hielo. El precipitado sólido blanco se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua (20 ml x 2) y se secó a vacío para producir **231a** como un sólido blanco (700 mg, 51%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 165.

**Ejemplo 231b 5-Nitroisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo 231b****231b**

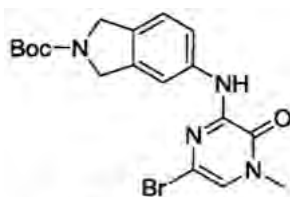
5 La mezcla de 5-nitroisindolina (600 mg, 3,66 mmoles) y (Boc)<sub>2</sub>O (1,6 g, 7,31 mmoles) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la disolución roja resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para producir **231b** como un sólido amarillo (750 mg, 80%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 209.

10

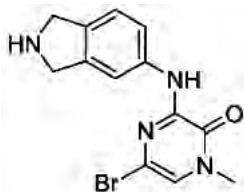
**Ejemplo 231c 5-Aminoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo 231c****231c**

15 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 5-nitroisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (650 mg, 2,5 mmoles) y C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (50 ml). Esta disolución se hidrogenó con Pd/C (160 mg) a temperatura ambiente durante 15 h. Después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **231c** como un aceite amarillo (585 mg, 99%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS: [M+H]<sup>+</sup> 179.

20

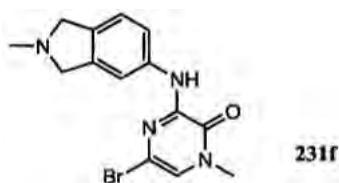
**Ejemplo 231d 5-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo 231d****231d**

25 Siguiendo los procedimientos como se describen para 129a, y partiendo con 600 mg de 5-aminoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (**231c**) y 685 mg de 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona, se obtuvo **231d** como un sólido amarillo (732 mg, 68%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 421.

**Ejemplo 231e 5-Bromo-3-(isindolin-5-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona 231e****231e**

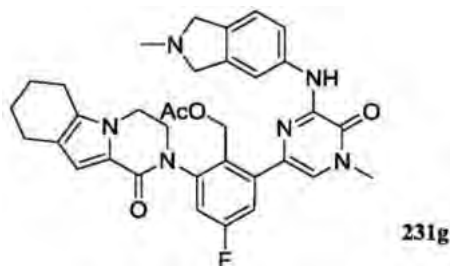
35 Siguiendo los procedimientos como se describen para 129b, y partiendo con 460 mg de 5-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo **231e** como un sólido amarillo (352 mg, 99%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 321.

**Ejemplo 231f 5-Bromo-1-metil-3-(2-metilisoindolin-5-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 231f**



Siguiendo los procedimientos como se describen para **220a**, y partiendo con 336 mg de 5-bromo-3-(isoindolin-5-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona, el compuesto **231f** se obtuvo como un sólido amarillo (237 mg, 75%). MS:  $[M+H]^+$  337. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (t, J = 7,0, 1H), 7,18 (d, J = 8,0, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

**Ejemplo 231g Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-6-(2-metilisoindolin-5-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 231g**

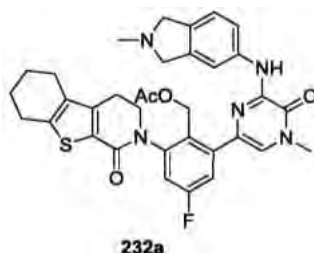


Siguiendo los procedimientos como se describen para el compuesto **148h**, y partiendo con 400 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** y 278 mg de 5-bromo-1-metil-3-(2-metilisoindolin-5-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **231f**, el compuesto **231g** se obtuvo como un sólido amarillo (258 mg, 51%). MS:  $[M+H]^+$  611.

Siguiendo el Ejemplo 148, **231g** se convirtió en **231** como un sólido blanco (116 mg, 50%). RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 10,0, 1H), 7,31 (dd, J = 10,0, 1H), 7,13 (d, J = 8,0, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,50 (d, J = 8,0, 1H), 4,50 (d, J = 11,5, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,13 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,48 (m, 5H), 1,79 (s, 2H), 1,70 (s, 2H).

**Ejemplo 232 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 232**

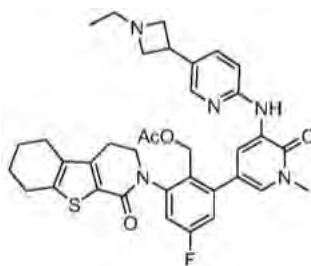
**Ejemplo 232a Acetato de (4-fluoro-2-{4-metil-6-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}-6-{6-oxo-8-tia-5azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil)metilo 232a**



Siguiendo los procedimientos como se describen para **148h**, y partiendo con 499 mg de acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **212b** y 335 mg de 5-bromo-1-metil-3-(2-metilisoindolin-5-ilamino)pirazin-2(1H)-ona, el compuesto **232a** se obtuvo como un sólido amarillo (320 mg, 51%). MS:  $[M+H]^+$  628.

Siguiendo los procedimientos como se describen para **148** y partiendo con 300 mg de **232a**, el compuesto **232** se obtuvo como un sólido blanco (117 mg, 42%). RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,78 (d, J = 6,5, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,50 (m, 3H), 1,80 (s, 4H).

**Ejemplo 233 5-[3-(5-{[5-(1-Etilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 233**

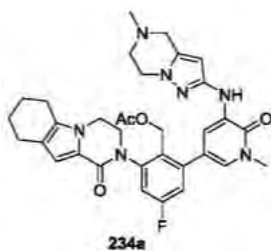
**Ejemplo 233a Acetato de [2-(5-{[5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluoro-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil]metilo 233a**

5 Siguiendo los procedimientos como se describen para **136e** y partiendo con 5-bromo-3-(5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (**250a**) y acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **212b**, el compuesto **233a** se obtuvo con un rendimiento de 67%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 597.

10 Siguiendo los procedimientos como se describen para 136, y partiendo con **233a**, el compuesto 233 se obtuvo con un rendimiento de 58%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 614. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,66 (d, J = 2, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2, 1H), 7,65 (dd, J = 9, 1H), 7,41 (d, J = 2, 1H), 7,33 (dd, J = 9,5, 1H), 7,28 (d, J = 8, 1H), 7,18 (dd, J = 9, 1H), 4,86 (t, J = 4, 1H), 4,32 (d, J = 4,5, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,49 (m, 3H), 2,97 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 15 2,78 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7, 3H).

**Ejemplo 234 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 234**

20 **Ejemplo 234a Acetato de (4-fluoro-2-[1-metil-5-(5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,-6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil)metilo 234a**



25 Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (**210d**) (500 mg, 1,0 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**146a**) (350 mg, 1,0 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (170 mg, 2,0 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (552 mg, 2,0 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (85 mg, 0,1 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **234a** como un sólido marrón (400 mg, 63%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 614.

35 A una disolución de **234a** (400 mg, 0,65 mmoles) en propan-2-ol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,57 g, 65 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **234** como un sólido amarillo (119 mg, 32%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 572. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 1,78-1,80 (t, 2 H), 1,89-1,90 (d, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,54-2,56 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,64-2,66 (m, 2 H), 2,94-2,96 (t, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,04-4,06 (m, 3 H), 4,20 (s, 3 H), 4,46-4,51 (m, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,20-7,22 (d, 2 H), 7,26-7,27 (d, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

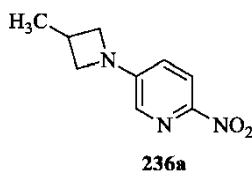
40 **Ejemplo 235 5-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)fenil)-1-metil-3-(2-metilisoindolin-5-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 235**

45 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **231e** (150 mg, 0,447 mmoles), **131a** (340 mg, 0,581 mmoles), carbonato de sodio (142 mg, 1,34 mmoles), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (52 mg, 0,045 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un residuo marrón. Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con el residuo bruto, THF (10 ml) y una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4,50 mmoles, 4,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 44% (120 mg) de **235** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H, J = 9,9, 3,0 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 9,1, 2,5 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,82 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,53 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 2,46 (s, 3H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 600,2 (M+H).

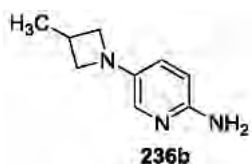
**Ejemplo 236 5-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahydro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-3-(5-(3-metilazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 236**

**Ejemplo 236a 5-(3-Metilazetidín-1-il)-2-nitropiridina 236a**



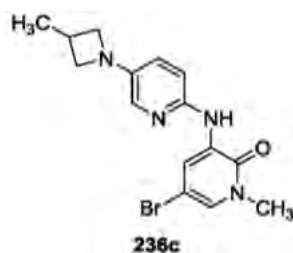
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con bencenosulfonato de 3-metilazetidinio (4,02 g, 17,5 mmoles), 2-nitro-5-bromopiridina (3,56 g, 17,5 mmoles), carbonato de cesio (28,5 g, 87,7 mmoles) y 1,4-dioxano (50 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (862 mg, 1,50 mmoles) y tris(dibencilideno)paladio(0) (800 mg, 0,900 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 0% hasta 80% de acetato de etilo/hexanos) para producir **236a** con un rendimiento de 69% (2,35 g) como un sólido amorfo amarillo: p.f. 141-143°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 9,0, 2,5 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 3,68 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,36 (d, 3H, J = 7,0 Hz); MS (ESI+) m/z 194,0 (M+H).

**Ejemplo 236b 5-(3-Metilazetidín-1-il)piridin-2-amina 236b**



Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 800 mg de peso seco) y una disolución de **236a** (2,58 g, 13,4 mmoles) en una mezcla de etanol (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi, y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (3,50 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 x 50 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo de **236b** (2,21 g) como un aceite púrpura: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,19 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,13 (br s, 2H), 3,81 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,21 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,70 (m, 1H), 1,18 (d, 3H, J = 7,0 Hz); MS (ESI+) m/z 164,1 (M+H).

**Ejemplo 236c 5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 236c**



Usando el mismo procedimiento como se describe para la preparación de **121a**, una reacción de **236b** (1,04 g, 6,40 mmoles) con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,90 g, 7,12 mmoles) produjo un rendimiento de 44% (980 mg) de **236c** como un sólido marrón: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,49 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,42 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 14,5 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 14,5, 5,0 Hz), 3,91 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,21 (d, 3H, J = 11,5 Hz); MS (ESI+) m/z 350,2 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **236c** (140 mg, 0,400 mmoles), **182c** (304 mg, 0,520 mmoles), carbonato de sodio (130 mg, 1,23 mmoles), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (50 mg, 0,043 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 X 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en THF. Se añadió una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,20 ml, 1,20 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (75 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 X 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 0% hasta 10% cloruro de metileno/metanol) para producir **236** con un rendimiento de 14% (35 mg) como un sólido amorfo marrón: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 4,83 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 4,32 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,54 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 614,3 (M+H).

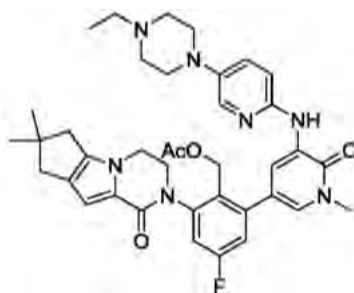
**Ejemplo 237 6-(3-(5-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-2,3-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta)-5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona 237**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **210c** (160 mg, 0,382 mmoles), **182c** (300 mg, 0,512 mmoles), carbonato de sodio (162 mg, 1,53 mmoles), agua (6 ml) y 1,4-dioxano (30 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 20 min., se añadió tetraquis(trifenil-fosfina)-paladio(0) (44,0 mg, 0,038 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y la torta del filtro se lavó con una mezcla 1:10 de metanol y cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo marrón. Otro matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con el residuo obtenido anteriormente, fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1,54 ml, 1,54 mmoles) y THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir un rendimiento de 24% (86 mg) de **237** como un sólido amarillo: p.f. 175-177°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,36 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,35 (m, 3H), 7,22 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 4,85 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 4,55 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,45 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,32 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,06 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,03 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,38 (t, 4H, J = 4,5 Hz); MS (ESI+) m/z 685,4 (M+H).

**Ejemplo 238 10-[3-(5-([5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 238**

**Ejemplo 238a 10-[3-(5-([5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(acetoximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 238a**





A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron **189a** (381,9 mg, 0,850 mmoles), 3-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (**201a**) (560 mg, 1,275 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (49,1 mg, 0,043 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 2,81 ml, 2,81 mmoles), 1,2-dimetoxi-etano (4 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 10 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5: 95) dio **238a**.

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **238a**, THF (5 ml), i-PrOH (5 ml), H<sub>2</sub>O (5 ml), LiOH H<sub>2</sub>O (200 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:cloruro de metileno/10:90) dio **238** 53 como un sólido rosa, 143 mg. MS (ESI+) m/z 640,6 (M + H).

**Ejemplo 239 5-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-3-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 239**

Usando el mismo procedimiento como se describe para **236**, una reacción de **220a** (165 mg, 0,410 mmoles) con **182c** (312 mg, 0,533 mmoles) produjo un rendimiento de 21% (57 mg) de **239** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,33 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 4,84 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 4,32 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,02 (m, 5H), 2,87 (m, 1H), 2,75 (br s, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (m, 6H), 1,22 (s, 6H), 0,98 (d, 6H, J = 3,0 Hz); MS (ESI+) m/z 671,3 (M+H).

**Ejemplo 240 5-(3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 240**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **182c** (300 mg, 0,513 mmoles), **205b** (138 mg, 0,394 mmoles), carbonato de sodio (125 mg, 1,18 mmoles), 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (46 mg, 0,039 mmoles). Tras calentar a reflujo durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (3 ml), y se añadió fluoruro de tetrabutil-amonio trihidratado (372 mg, 1,18 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 X 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **240** con un rendimiento de 22% (53 mg) como un sólido amarillo: p.f. 142-143°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,43 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 9,5, 2,5 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 9,5, 2,5 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,86 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 614,3 (M+H).

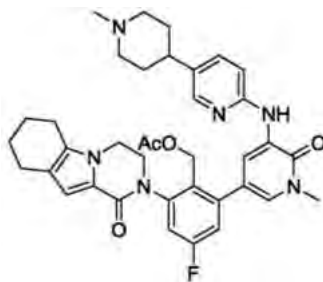
**Ejemplo 241 5-(3-(6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 241**

Usando el mismo procedimiento general como se describe para la preparación de **240**, la reacción de 5-bromo-3-(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (143 mg, 0,394 mmoles) con **182c** (300 mg, 0,513 mmoles) dio un rendimiento de 28% (70 mg) de **241** como un sólido amarillo: p.f. 134-135°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,43 (s, 1H), 7,44(d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 9,5, 2,5 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 9,5, 2,5 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,86 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,04 (m, 1H),

3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,08 (t, 3H, J = 7,0 Hz); MS (ESI+) m/z 628 (M+H).

5 **Ejemplo 242** 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona **242**

**Ejemplo 242a** Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **242a**



10  
15  
20 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**130c**) (240 mg, 0,636 mmoles), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (336 mg, 0,763 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (37 mg, 0,0318 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 2,1 ml, 2,1 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4,2 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 10 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5:95) dio **242a**.

25  
30 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **242a**, THF (5 ml), i-PrOH (5 ml), H<sub>2</sub>O (5 ml), LiOH H<sub>2</sub>O (300 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Todo el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:cloruro de metileno = 10:90) dio **242** como un sólido marrón, 56 mg. MS (ESI+) m/z 611,5 (M + H).

35 **Ejemplo 243** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **243**

40 **Ejemplo 243a** 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **243a**

45 El Ejemplo **243a** se sintetizó usando el mismo procedimiento como en **121b**, excepto que se usó compuesto **230a** (446 mg, 0,9 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**229a**) (281 mg, 0,8 mmoles), disolución de 1M carbonato de sodio (2,7 ml, 2,7 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (47 mg, 0,040 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (6,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1) dieron un rendimiento de 67% (350 mg) de **243a** como un aceite marrón: MS (ESI+) m/z 653,1 (M+H).

50 Se siguió el Ejemplo 121, excepto que se usó una mezcla de THF (2 ml), agua (1 ml) e isopropanol (2 ml), compuesto **243a** (350 mg, 0,54 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (150 mg, 3,5 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 29% (95 mg) de compuesto **243** como un sólido amarillo pálido: MS (ESI+) m/z 611,5 (M+H).

55 **Ejemplo 244** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[4-metil-6-({4-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil]amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **244**

**Ejemplo 244a** 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-[4-metil-6-({4-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil]amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **244a**

Se siguió el Ejemplo 121b, excepto que se usó compuesto **230a** (188 mg, 0,38 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona **214b** (160 mg, 0,38 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1,5 ml, 1,5 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (22 mg, 0,019 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) dieron una mezcla (270 mg) de compuesto **244a** y **244** como un aceite amarillo.

La mezcla procedente de **244a** (270 mg) se desprotegió usando el mismo procedimiento como en **121**, excepto que se usó una mezcla de THF (2 ml), agua (1 ml) e isopropanol (2 ml) e hidróxido de litio monohidratado (85 mg, 2 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 63% (167 mg) de compuesto **244** como un sólido amarillo pálido: MS (ESI+) m/z 667,6 (M+H).

**Ejemplo 245 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-({5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-piridin-2-il}amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 245**

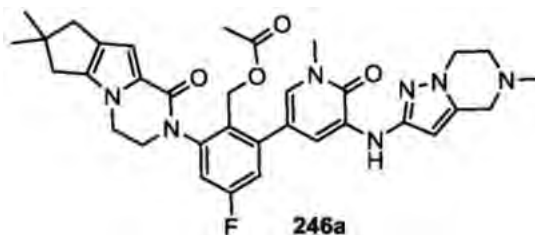
**Ejemplo 245a 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-({5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-piridin-2-il}amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 245a**

Un tubo cerrado herméticamente de 44 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **220a** (400 mg, 1,0 mmoles), **7** (508 mg, 2,0 mmoles), acetato de potasio (392 mg, 4,0 mmoles) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de que la mezcla se desgasificó durante 30 minutos, se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,10 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 105°C durante 6 h. Después, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró, y la mezcla bruta se volvió a disolver en DME (2 ml) y se transfirió a una vasija de reacción de microondas de 10 ml. A esta disolución se añadió 10-[2-(acetoximetil)-3-bromo-5-fluorofenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (**189a**) (270 mg, 0,60 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 mg, 0,050 mmoles), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (2 ml). Después, la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos y se colocó en la cavidad de microondas. Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 7 min., se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 85:15) para dar 49% (150 mg) de **245a**.

Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **245a** (150 mg, 0,22 mmoles), LiOH•H<sub>2</sub>O (100 mg, 2,2 mmoles), THF (2 ml), isopropanol (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y los precipitados resultantes se filtraron para dar un rendimiento de 49% (70 mg) de **245**. MS(ESI+) m/z 654,6 (M+H).

**Ejemplo 246 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 246**

**Ejemplo 246a 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 246a**

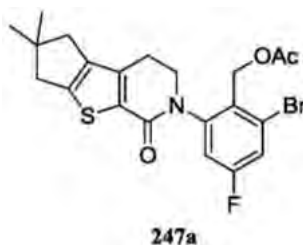


Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **146a** (210 mg, 0,6 mmoles), **230a** (460 mg, 0,9 mmoles), 1,2-dimetoxietano (8 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (2 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 135°C durante 15 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 X 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 37% (140 mg) de **246a**.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **246a** (140 mg, 0,2 mmoles), hidróxido de litio (200 mg, 4,8 mmoles), THF (3 ml), isopropanol (3 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando la columna Biotage KPNH 12+M eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo para producir un rendimiento de 86% (120 mg) de **246**. MS (ESI+) m/z 586,6 (M + H).

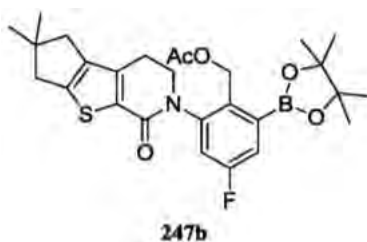
**Ejemplo 247 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 247**

5 **Ejemplo 247a Acetato de (2-bromo-6-(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-fluorofenil)metilo 247a**



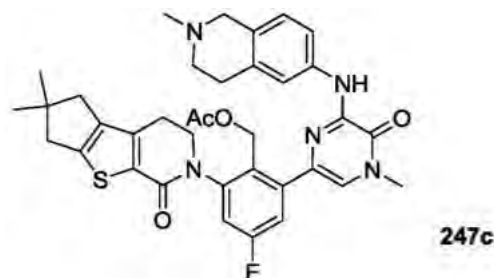
10 Una mezcla de 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona (**105h**) (2 g, 9,05 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo (**197c**) (8,8 g, 27,15 mmoles), XantPhos (524 mg, 0,9 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (828 mg, 0,9 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,9 g, 18 mmoles) en dioxano (200 ml) se calentó a 100°C durante 15 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 para dar **247a** como un sólido amarillo (3 g, 71%).  
15 MS: (M+H)<sup>+</sup> 466.

**Ejemplo 247b 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-fluoro-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo 247b**



20 A una disolución de **247a** (3 g, 6,45 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (9,8 g, 38,7 mmoles) en dioxano (160 ml) se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (525 mg, 0,65 mmoles) y CH<sub>3</sub>COOK (3,8 g, 38,7 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 15 h en una atmósfera de argón. Tras la reacción, la mezcla se filtró y se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:2 para dar **247b** como un sólido amarillo (2,5 g, 76%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 514.

30 **Ejemplo 247c 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-fluoro-6-(4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)metilo 247c**



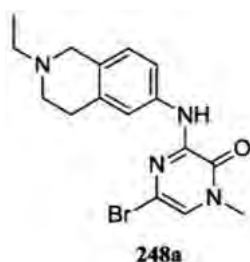
35 Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con **247b** (590 mg, 1,15 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **221b** (400 mg, 1,15 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (189 mg, 2,3 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (611 mg, 2,3 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (94 mg, 0,11 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **247c** como un sólido marrón (400 mg, 53%).  
40 MS: (M+H)<sup>+</sup> 656.

A una disolución de **247c** (400 mg, 0,61 mmoles) en propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió LiOH (1,46 g, 61 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se

purificó mediante HPLC prep. para producir **247** como un sólido amarillo (124 mg, 33%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 614. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 1,29 (s, 6 H), 2,46 (s, 3 H), 2,59-2,60 (d, 2 H), 2,74-2,76 (t, 2 H), 2,81 (s, 2 H), 2,93-2,98 (m, 3 H), 3,07-3,09 (m, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,95-3,97 (m, 1 H), 4,01-4,12 (m, 1 H), 4,48-4,51 (d, 1 H), 4,58-4,61 (d, 1 H), 7,03-7,05 (d, 1 H), 7,18-7,21 (m, 1 H), 7,38-7,41 (m, 2 H), 7,52-7,54 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H).

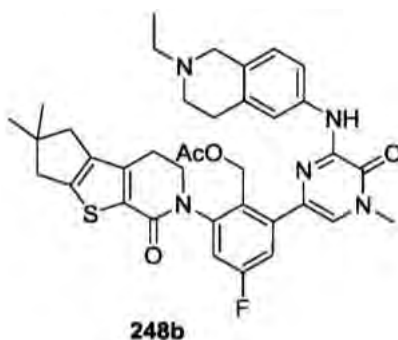
**Ejemplo 248** 10-(3-{6-[(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **248**

**Ejemplo 248a** 5-Bromo-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **248a**



Siguiendo los procedimientos como se describen para **220a**, y partiendo con 385 mg de 5-bromo-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona (**221a**), se obtuvo **248a** como un sólido amarillo (292 mg, 70%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 364.

**Ejemplo 248b** 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)-6-{6-[(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}-4-fluorofenil)metilo **248b**

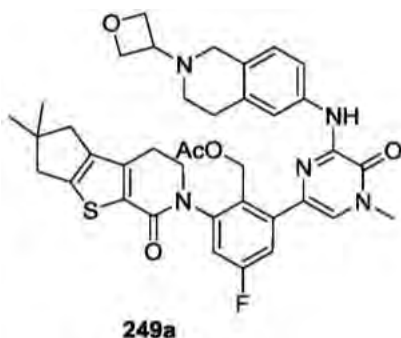


Siguiendo los procedimientos como se describen para **129a**, y partiendo con 400 mg de acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il)-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo (**247b**) y 283 mg de 5-bromo-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-1-metil-pirazin-2(1H)-ona, se obtuvo **248b** como un sólido amarillo (260 mg, 50%).

Siguiendo los procedimientos como se describen para **148**, y partiendo con 230 mg de **248b**, se obtuvieron 127 mg de **248** como un sólido blanco (59%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 9,5, 1H), 7,31 (d, J = 9,5, 1H), 6,97 (d, J = 8,0, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,62-2,45 (m, 6H), 1,23 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,5, 3H).

**Ejemplo 249** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **249**

**Ejemplo 249a** 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-fluoro-6-(4-metil-6-[[2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)metilo **249a**

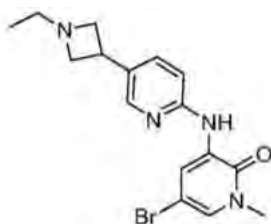


5 Siguiendo los procedimientos como se describen para **148b**, y partiendo con **247b** y 305 mg de **222a**, se obtuvieron 277 mg de **249a** como un sólido amarillo (51%). MS:  $[M+H]^+$  698.

10 Siguiendo los procedimientos como se describen para el compuesto **148**, y partiendo con 250 mg de **249a**, se obtuvieron 117 mg de **249** como un sólido blanco (50%). RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,17 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,5, 1H), 7,65 (dd, J = 8, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 9,5, 1H), 7,31 (d, J = 9,5, 1H), 6,97 (d, J = 8,0, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,01-2,57 (m, 6H), 2,53 (m, 5H), 1,23 (s, 6H).

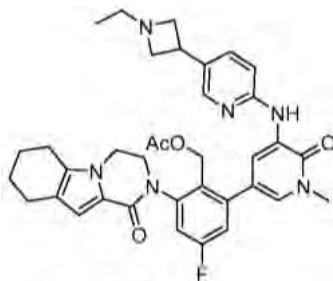
**Ejemplo 250 2-(3-(5-(5-(1-Etilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 250**

15 **Ejemplo 250a 5-Bromo-3-(5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 250a**



20 A una disolución de 3-(5-(azetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **155n** (bruta, 4,6 mmoles) en metanol (50 ml) y ácido acético (5 ml) a 0°C, se le añadió CH<sub>3</sub>CHO (40% en peso en H<sub>2</sub>O) (10 g, 92 mmoles) seguido de la adición de NaBH(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub> (20 g, 92 mmoles) en pequeñas porciones durante un período de 1 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se ajustó a pH > 7 con NaOH 2N. Después, la mezcla se extrajo con DCM (80 ml x 3), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un sólido amarillo, que se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 50:1 que contiene 0,5% de Et<sub>3</sub>N para producir **250a** como un sólido amarillo (43%, dos etapas). LCMS:  $(M+H)^+$  364. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,66 (d, J = 3, 1H), 8,21 (d, J = 3, 1H), 7,68 (dd, J = 9, 1H), 7,52 (d, J = 2,5, 1H), 7,32 (d, J = 9, 1H), 3,54 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7, 3H).

30 **Ejemplo 250b Acetato de 2-(5-(5-(1-Etilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 250b**



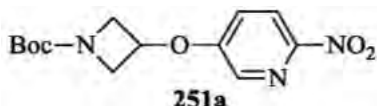
35 Siguiendo el Ejemplo 136e, partiendo con **250a** y acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d**, se obtuvo un rendimiento de 65% de **250b**. LCMS:  $(M+H)^+$  639.

Siguiendo el Ejemplo 135, partiendo con **250b**, se obtuvo un rendimiento de 63% de **250**. LCMS:  $(M+H)^+$  597. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,66 (d, J = 2, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,5, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 1H), 7,42 (d, J = 2,5, 1H), 7,33 (dd, J = 9,5, 1H), 7,28 (d, J = 8,5, 1H), 7,19 (dd, J = 9, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,87 (t, J = 4, 1H), 4,31 (d, J = 4,5,

2H), 4,15 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,47 (m, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,62 (m, 3H), 2,40 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7, 3H).

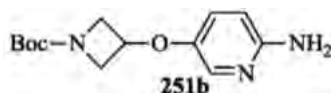
**Ejemplo 251 5-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)-3-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi))-1-metilpiridin-2(1H)-ona 251**

**Ejemplo 251a 3-(6-Nitropiridin-3-iloxi)azetidín-1-carboxilato *terc*-butilo de 251a**



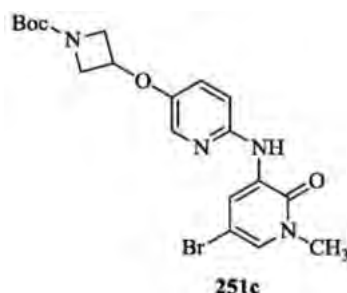
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-nitro-5-hidroxipiridina (2,00 g, 14,3 mmoles), 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,06 g, 21,5 mmoles), hidruro de sodio (800 mg, 20,2 mmoles) y DMF (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **251a** con un rendimiento de 95% (4,00 g) como un aceite amarillo: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 5,04 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 196,1 (M-Boc+H).

**Ejemplo 251b 3-(6-Aminopiridin-3-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 251b**



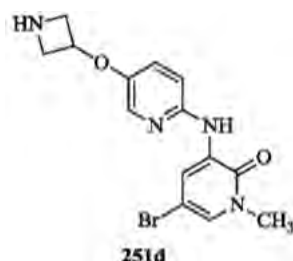
Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con óxido de platino (200 mg), **251a** (2,00 g, 6,78 mmoles), acetato de etilo (30 ml) y etanol (30 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi, y se agitó durante 20 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (10,0 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con metanol (2 x 50 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento de 100% (2,01 g) de **251b** como un sólido blanco: p.f. 83-84°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,53 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,32 (br s, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,25 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 266,2 (M+H).

**Ejemplo 251c 3-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 251c**



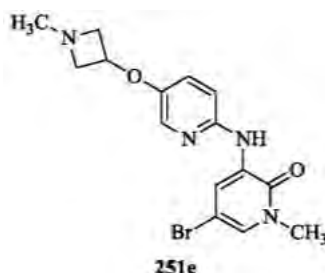
Usando el mismo procedimiento como se describe para la preparación de **250a**, la reacción de **251b** (1,01 g, 3,80 mmoles) con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,01 g, 3,80 mmoles) produjo un rendimiento de 81% (1,40 mg) de **251c** como un sólido marrón: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 452,3 (M+H).

**Ejemplo 251d 3-(5-(Azetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 251d**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **251c** (1,14 g, 3,10 mmoles), cloruro de metileno (10 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir un rendimiento de 92% (1,10 g) de **251d** como un aceite incoloro. Este compuesto se usó directamente durante la etapa siguiente sin ninguna purificación: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,21 (m, 1H), 4,95 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,76 (m, 1H), 3,48 (m, 5H); MS (ESI+) m/z 353,0 (M+H).

#### Ejemplo 251e 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilimidazol-3-ilo)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **251e**

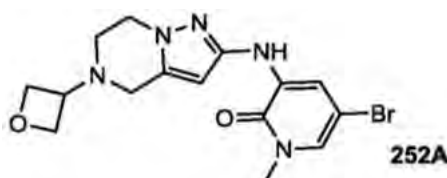


Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **251d** (1,10 g, 2,95 mmoles), disolución al 37% de formaldehído en agua (111 mg, 3,70 mmoles) y metanol (15 ml). Se añadió una suspensión de cianoborohidruro de sodio (540 mg, 8,60 mmoles) y cloruro de cinc (600 mg, 4,40 mmoles) en metanol (10 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno/metanol 90:10 (250 ml) y carbonato de potasio al 10% (100 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 50% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 80% (830 mg) de **251e** como un sólido marrón: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 9,5, 3,5 Hz), 4,76 (m, 1H), 3,77 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,50 (s, 3H), 3,03 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,26 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 366,0 (M+H).

Usando el mismo procedimiento como se describe para la preparación de **239**, una reacción de **251e** (145 mg, 0,400 mmoles) con **182c** (304 mg, 0,520 mmoles) produjo un rendimiento de 15% (37 mg) de **251** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,49 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 9,0, 2,5 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 9,0, 2,5 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 9,0, 2,5 Hz), 4,84 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 4,69 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,27 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 630,3 (M+H).

#### Ejemplo 252 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(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)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **252**

#### Ejemplo 252a 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **252a**





5 Siguiendo el Ejemplo **214b**, se disolvieron 5-bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **126a** (250 mg, 0,78 mmoles), oxetan-3-ona (600 mg, 8,3 mmoles) en metanol (8 ml). Se añadió cianoborohidruro de sodio (148 mg, 3 mmoles) y cloruro de cinc (165 mg, 1,5 mmoles) en metanol (8 ml), y la reacción se calentó a 48°C durante 12 horas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) produjeron un rendimiento de 34% (100 mg) de **252a** como un sólido verde claro: MS (ESI+) m/z 382,1 (M+H).

10 Se siguió el Ejemplo 121b, excepto que se usó **230a** (135 mg, 0,26 mmoles), **252a** (100 mg, 0,26 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (1 ml, 1 mmol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (15 mg, 0,013 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) dieron una mezcla (80 mg) de **252b** y **252** como un aceite amarillo. Esta mezcla (80 mg) se desprotegió usando el mismo procedimiento que en 121, excepto que se usó una mezcla de THF (1 ml), agua (0,5 ml) e isopropanol (1 ml) e hidróxido de litio monohidratado (25 mg, 0,6 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 40% (30 mg) de **252** como un sólido blanco: MS (ESI+) m/z 628,5 (M+H).

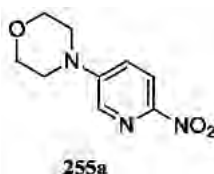
20 **Ejemplo 253 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-({5-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il}amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona 253**

**Ejemplo 254 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-({5-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il}amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona 254**

25 Los Ejemplos **253** y **254** son enantiómeros del racemato **202**. La mezcla racémica **202** se sometió a separación quiral en una columna Chiralpak AD, 4,6x50 mm, 3 mm (fase móvil 55% de isopropanol (p/0,1% de trietilamina)/45% de CO<sub>2</sub>, caudal 5 ml/min.) a 40°C para dar enantiómeros individuales, con **254** eluyendo en primer lugar, seguido de **253** en último lugar. Ejemplos **253** MS (ESI+) m/z 597,4 (M+H). Ejemplos **254** MS (ESI+) m/z 597,4 (M+H).

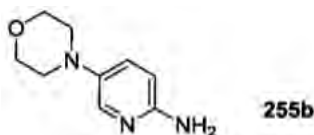
30 **Ejemplo 255 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-({5-(morfolin-4-il)piridin-2-il}amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona 255**

**Ejemplo 255a 4-(6-Nitropiridin-3-il)morfolina 255a**



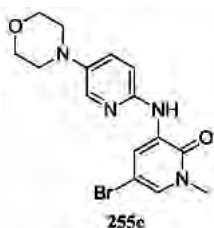
40 Siguiendo los procedimientos como se describen para **188a**, y partiendo con 2 g de 5-bromo-2-nitropiridina y 968 mg morfolina, se obtuvo 255a como un sólido amarillo (1 g, 50%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 210. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (d, J = 9,0, 1H), 8,15 (d, J = 3,0, 1H), 7,22 (dd, J = 3,0, 1H), 3,90 (t, J = 5,0, 4H), 3,42 (t, J = 5,0, 4H).

**Ejemplo 255b 5-Morfolinopiridin-2-amina 255b**



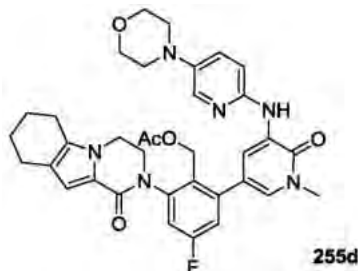
45 Siguiendo los procedimientos como se describen para **188b**, y partiendo con 1 g de 4-(6-nitropiridin-3-il)morfolina, se obtuvo **255b** como un sólido amarillo (840 mg, 98%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 210.

**Ejemplo 255c 5-Bromo-1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 255c**



5 Siguiendo los procedimientos como se describen para **188c**, y partiendo con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,15 g, 4,3 mmoles) y 5-morfolinopiridin-2-amina (770 mg, 4,3 mmoles), se obtuvo **255c** como un sólido amarillo (986 mg, 63%). MS:  $[M+H]^+$  365.

**Ejemplo 255d Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 255d**



10 Siguiendo los procedimientos como se describen para **148c**, y partiendo con 400 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** y 302 mg de 5-bromo-1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona, se obtuvo **255d** como un sólido amarillo (281 mg, 53%). MS:  $[M+H]^+$  641.

15 Siguiendo los procedimientos como se describen para **148**, y partiendo con 270 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo, se obtuvo **255** como un sólido blanco (103 mg, 41%). MS:  $[M+H]^+$  599. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,56 (d, J = 2,0, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,0, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,25 (d, J = 9,5, 2H), 7,19 (d, J = 9,0, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,32 (d, J = 4, 2H), 4,15 (m, 3H), 3,82 (m, 1 H), 3,72 (t, J = 4,0, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,02 (t, J = 4,5, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,68 (s, 2H).

25 **Ejemplo 256 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 256**

**Ejemplo 256a 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-fluoro-6-(1-metil-5-[[5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metilo 256a**

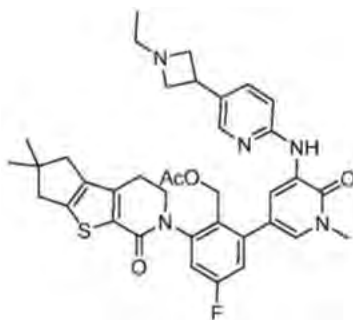


30 Siguiendo el Ejemplo **148b**, partiendo con 400 mg de acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** y 284 mg 5-bromo-1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **255c**, se obtuvieron 277 mg de **256a** como un sólido amarillo (53%). MS:  $[M+H]^+$  672.

35 Siguiendo el Ejemplo **148**, partiendo con 270 mg de **256a**, se obtuvieron 103 mg de **256** como un sólido blanco (41%). MS:  $[M+H]^+$  630. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,56 (d, J = 2,0, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,0, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,25 (d, J = 9,5, 2H), 7,19 (d, J = 9,0, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,32 (d, J = 4, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,86 (m, 1 H), 3,72 (t, J = 4,0, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,02 (t, J = 4,5, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

40 **Ejemplo 257 10-[3-(5-[[5-(1-Etilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 257**

45 **Ejemplo 257a 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}-6-(5-[[5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluorofenil)metilo 257a**

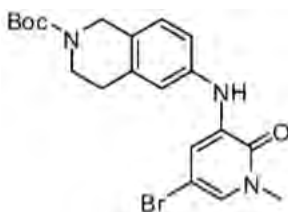


5 Siguiendo el Ejemplo 136a, partiendo con 5-bromo-3-(5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **250a** y acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b**, el compuesto **257a** se obtuvo con un rendimiento de 37%.

10 Siguiendo el Ejemplo 136, partiendo con **257a**, el compuesto **257** se obtuvo con un rendimiento de 46%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 628. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,66 (d, J = 2, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,5, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1H), 7,42 (d, J = 2, 1H), 7,33 (dd, J = 9,5, 1H), 7,28 (d, J = 9, 1H), 7,19 (dd, J = 9, 1H), 4,86 (t, J = 4, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,49 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (s, 6H), 0,88 (t, J = 7, 3H).

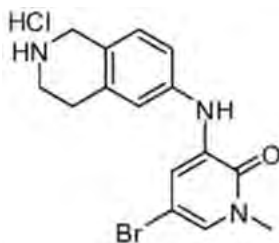
15 **Ejemplo 258 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 258**

**Ejemplo 258a 6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo 258a**



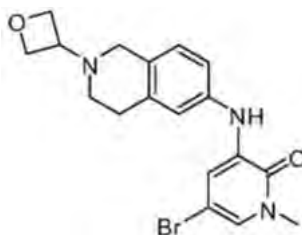
20 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 8 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,8 g, 6,7 mmoles), carbonato de cesio (4,4 g, 13,4 mmoles), XantPhos (0,41 g, 0,7 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,64 g, 0,7 mmoles) y 1,4-dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se puso a reflujo en una atmósfera de argón durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **258a** (2,18 g, 63%). LC/MS: m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 258b 5-Bromo-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)piridin-2(1H)-ona 258b**



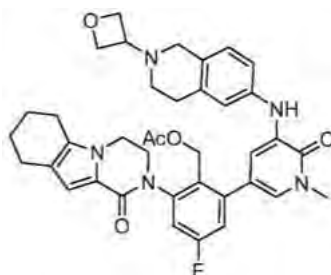
35 El compuesto 258a (2,18 g, 5 mmoles) se suspendió en dioxano (10 ml). Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno saturado en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida para producir **258b**, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. LC/MS: m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 258c 5-Bromo-1-metil-3-(2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)piridin-2(1H)-ona 258c**



Una mezcla de **258b** (1,7 g, 5 mmoles), oxetan-3-ona (1,8 g, 25 mmoles), NaBH<sub>3</sub>CN (1 g, 15 mmoles) y cloruro de cinc (3,4 g, 25 mmoles) en metanol (50 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **258c** (1,8 g, 92%). LC/MS: m/z 391 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 258d Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 258d**

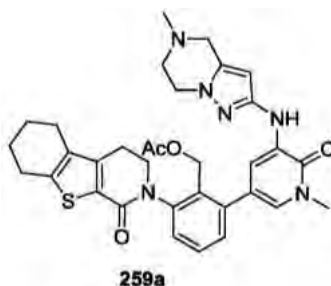


Un vial de reacción de microondas de 15 ml con un agitador magnético se cargó con **258c** (0,39 g, 1 mmol), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (0,48 g, 1 mmol), fosfato de potasio (0,54 g, 2 mmoles), acetato de sodio (0,17 g, 2 mmoles), acetonitrilo (10 ml), agua (1 ml), y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,08 g, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 horas en una atmósfera de argón. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **258d** (0,3 g, 50%). LC/MS: m/z 666 (M+H)<sup>+</sup>.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **258d** (0,6 g, 0,9 mmoles), LiOH (2 g, 48 mmoles), THF (5 ml), isopropanol (5 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **258**. LC/MS: m/z 624 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,62 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,33 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,50 (m, 3H), 1,78 (m, 4H).

**Ejemplo 259 5-[2-(Hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 259**

**Ejemplo 259a Acetato de {2-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil}metilo 259a**



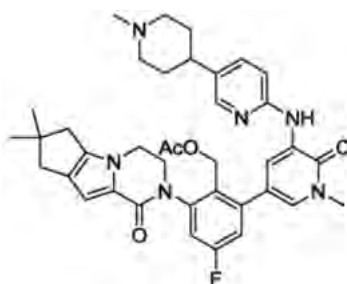
Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con acetato de (2-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metilo **111a** (571 mg, 1,2 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **146a** (400 mg, 1,2 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (195 mg, 2,4 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (631 mg, 2,4 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (97 mg, 0,12 mmoles) suspendido en

CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **259a** como un sólido marrón (500 mg, 69%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 613.

- 5 A una disolución de **259a** (500 mg, 0,82 mmoles) en propan-2-ol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,96 g, 82 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **259** como un sólido amarillo (159 mg, 34%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 571. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 1,79 (s, 4 H), 2,35 (s, 2 H), 2,53-2,55 (m, 1 H), 2,76-2,79 (m, 4 H), 2,84-2,88 (m, 1 H), 2,96-2,98 (m, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,87-3,93 (m, 3 H), 3,99-4,03 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,23-7,24 (d, 2 H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 7,43-7,46 (d, 1 H), 7,97-7,98 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

**Ejemplo 260** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **260**

- 15 **Ejemplo 260a** 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **260a**



- 20 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **130c** (162 mg, 0,429 mmoles), éster borónico **212b** (347 mg, 0,700 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24,8 mg, 0,022 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 1,42 ml, 1,42 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 15 min. Se añadió diclorometano (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:diclorometano = 5:95) dio **260a**.

- 25 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **260a**, THF (5 ml), i-PrOH (5 ml), H<sub>2</sub>O (5 ml), LiOH H<sub>2</sub>O (300 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Todo el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a diclorometano (200 ml), la disolución se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:diclorometano = 10:90) dio el alcohol **260** como sólidos amarillos, 48 mg. MS (ESI+) m/z 625,5 (M + H).

- 35 **Ejemplo 261** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **261**

**Ejemplo 261a** 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[[6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **261a**

- 40 En una vasija de reacción de microondas de 10 ml equipada con una barra agitadora magnética se colocaron 5-bromo-1-metil-3-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **205b** (150 mg, 0,43 mmoles), 10-[2-(acetoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-fluorofenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **230a** (248 mg, 0,50 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (2 ml) y 1,2-dimetoxietano (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 10 minutos, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 3:1) para dar 36% (100 mg) de **261a** como un sólido.

- 50 Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 25 ml, equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **261a** (100 mg, 0,16 mmoles), LiOH·H<sub>2</sub>O (200 mg, 4,8 mmoles), THF (2 ml), isopropanol (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 5 ml) y con salmuera (5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y el precipitado resultante se filtró para dar un rendimiento de 36% (34 mg) de **261**. MS(ESI+) m/z 597,5 (M+H).

- 55 **Ejemplo 262** 10-[3-(5-[[5-(1-Etilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **262**

**Ejemplos 262a y 262b**

5 Siguiendo el Ejemplo 271a, se produjo **262b** usando **250a** (305 mg, 0,84 mmoles) en la etapa 1, y usando **189a** (302 mg, 0,67 mmoles) en la etapa 2 en el Ejemplo **271b**. El producto se purificó vía cromatografía en columna: sílice ISCO 12 g, 0-10% de MeOH, para dar el producto deseado **262b** (105 mg, 19% de rendimiento).

10 Siguiendo el Ejemplo 119, se hicieron reaccionar **262a** (105 mg, 0,36 mmoles), LiOH 1N (0,8 ml), THF (2 ml) e isopropanol (2 ml) para dar **262** (85 mg, 87% de rendimiento). MS (ESI+) m/z 611,5 (M + H).

15 **Ejemplo 263 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(5-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 263**

**Ejemplo 263a 5-Bromo-3-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 263a**

15 Siguiendo el Ejemplo 112a, se calentaron a 100°C durante 24 horas 2-metoxipirimidin-4-amina (0,625 g, 5 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,34 g, 5 mmoles), carbonato de cesio (4,88 g, 15 mmoles), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (0,465 g, 0,5 mmoles), Xantphos (0,58 g, 1 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con cloruro de metileno/metanol 9:1 (2 X 25 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se añadió dietiletilo, y el precipitado resultante se filtró para dar un rendimiento cuantitativo (1,57 g) de **263a** como un sólido verde: MS (ESI+) m/z 313,1 (M+H).

20 **Ejemplo 263b Acetato de 4-fluoro-2-(5-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 263b**

25 Siguiendo el Ejemplo 121b, se calentaron a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas **263a** (158 mg, 0,5 mmoles), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** (242 mg, 0,5 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (2 ml, 2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0,025 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) dieron un rendimiento de 98% (290 mg) de **263b** como un aceite amarillo: MS (ESI+) m/z 587,6 (M+H).

30 Siguiendo el Ejemplo 121, se hicieron reaccionar una mezcla de THF (2 ml), agua (1 ml) e isopropanol (2 ml), **263b** (290 mg, 0,5 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (105 mg, 2,5 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 26% (70 mg) de **263** como un sólido: MS (ESI+) m/z 545,1 (M+H).

35 **Ejemplo 264 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 264**

**Ejemplo 264a 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 264a**

40 Siguiendo el Ejemplo 112a, se calentaron a 100°C durante 8 horas 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,9 g, 5,5 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,47 g, 5,5 mmoles), carbonato de cesio (5,36 g, 16,5 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,53 g, 0,55 mmoles), Xantphos (0,63 g, 1,1 mmoles) y 1,4-dioxano (50 ml). Se trataron y se concentraron hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con éter dietílico, se filtró, y dio un rendimiento de 56% (1,4 g) de **264a** como un sólido gris: MS (ESI+) m/z 465,2 (M+H).

**Ejemplo 264b 5-Bromo-1-metil-3-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 264b**

45 Siguiendo el Ejemplo 121c, se hicieron reaccionar **264a** (0,58 g, 1,25 mmoles), ácido trifluoroacético (0,96 ml, 12,5 mmoles) y cloruro de metileno (20 ml). Se trataron y se concentraron para producir un rendimiento cuantitativo de **264b** (454 mg) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación en la etapa siguiente. MS (ESI+) m/z 365,2 (M+H).

**Ejemplo 264c 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 264c**

50 Siguiendo el Ejemplo 214b, se mezclaron **264b** (450 mg, 1,25 mmoles), oxetan-3-ona (800 mg, 11,1 mmoles) en metanol (10 ml). Se añadieron cianoborohidruro de sodio (236 mg, 3,75 mmoles) y cloruro de cinc (256 mg, 1,88 mmoles) en metanol (10 ml), y la reacción se calentó a 48°C durante 12 horas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) produjeron un rendimiento de 30% (160 mg) de **264c** como un sólido verde claro: MS (ESI+) m/z 421,1 (M+H).

65

5 Siguiendo el Ejemplo 121b, se calentaron a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas **264c** (160 mg, 0,38 mmoles), **230a** (188 mg, 0,38 mmoles), disolución de 1M carbonato de sodio (1,5 ml, 1,5 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (22 mg, 0,019 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (3,5 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1) dieron una mezcla (110 mg) de compuesto **264c** y **264** como un aceite amarillo. La mezcla (110 mg) se desprotegió usando el mismo procedimiento como para **121**, excepto que se usó una mezcla de THF (1 ml), agua (0,5 ml) e isopropanol (1 ml), e hidróxido de litio monohidratado (50 mg, 1,2 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 56% (60 mg) de compuesto **264** como un sólido amarillo: MS (ESI+) m/z 667,6 (M+H).

10 **Ejemplo 265 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 265**

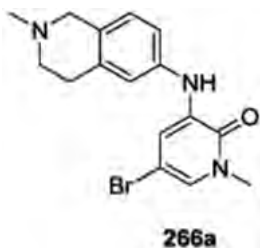
15 **Ejemplo 265a Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 265a**

20 Siguiendo el Ejemplo 121b, se calentaron a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas **264c** (210 mg, 0,5 mmoles), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (242 mg, 0,5 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (2 ml, 2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0,025 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1) dieron un rendimiento de 69% (240 mg) de **265a** como un aceite marrón: MS (ESI+) m/z 695,5 (M+H).

25 Siguiendo el Ejemplo 121, se hicieron reaccionar una mezcla de THF (2 ml), agua (1 ml) e isopropanol (2 ml), **265a** (240 mg, 0,35 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (100 mg, 2,5 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 30% (70 mg) de **265** como un sólido amarillo: MS (ESI+) m/z 653,6 (M+H).

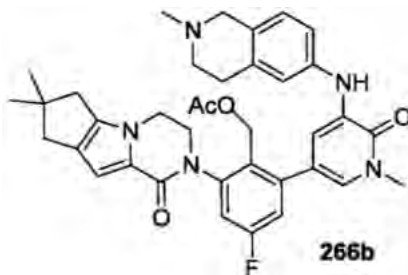
30 **Ejemplo 266 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 266**

**Ejemplo 266a 5-Bromo-1-metil-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)piridin-2(1H)-ona 266a.**



35 Un matraz de fondo redondo de 100 ml con un agitador magnético se cargó con **258b** (350 mg, 0,8 mmoles), formaldehído (dis. acuosa al 37%, 4,1 mmoles), NaBH<sub>3</sub>CN (150 mg, 2,4 mmoles), ZnCl<sub>2</sub> (170 mg, 1,2 mmoles) en metanol (46 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a presión reducida y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% (25 ml). El producto deseado precipitó de esta mezcla y se filtró. Tras lavar con éter dietílico (20 ml) se produjo un rendimiento de 85% (240 mg) de **266a**.

40 **Ejemplo 266b 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 266b**



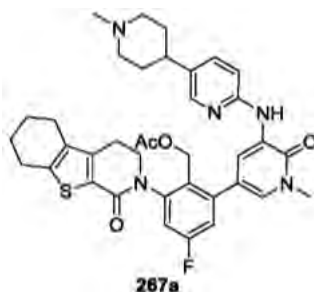
45 Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **266a** (240 mg, 0,7 mmoles), **210d** (460 mg, 0,9 mmoles), 1,2-dimetoxietano (8 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (2 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 10 min.

Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 X 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - cloruro de metileno:metanol 9:1 para producir un rendimiento de 27% (120 mg) de **266b**.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **266b** (120 mg, 0,2 mmoles), hidróxido de litio (40 mg, 0,9 mmoles), THF (1 ml), isopropanol (1 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando la columna Biotage KPNH 12+M eluyendo con un gradiente de hexanos - acetato de etilo para producir un rendimiento de 45% (50 mg) de **266**. MS (ESI+) m/z 597,4 (M + H).

**Ejemplo 267: 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 267**

**Ejemplo 267a Acetato de [4-fluoro-2-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo 267a**

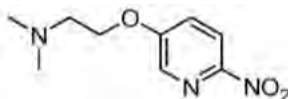


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **130c** (400 mg, 1,0 mmoles), acetato de (4-fluoro-2-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (534 mg, 1,0 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (87 mg, 0,1 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (569 mg, 2,0 mmoles), y NaOAc (175 mg, 2,0 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 10:1 para dar **267a** como un sólido marrón (350 mg, 49%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 670.

A una disolución de **267a** (100 mg, 0,15 mmoles) en propan-2-ol (5 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (358 mg, 15 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **267** como un sólido amarillo (18 mg, 19%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 628. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 1,83-1,96 (m, 8 H), 2,53-2,66 (m, 8 H), 2,85 (t, 2 H), 2,92-2,97 (m, 1 H), 3,04-3,07 (m, 1 H), 3,23-3,26 (d, 2 H), 3,98-4,01 (m, 1 H), 4,12-4,15 (m, 1 H), 4,48-4,55 (m, 2 H), 7,05 (d, 1 H), 7,20-7,23 (m, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,55-7,57 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H).

**Ejemplo 268 5-{3-[5-((5-[2-(Dimetilamino)etoxi]piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 268**

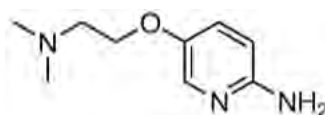
**Ejemplo 268a N,N-Dimetil-2-(6-nitropiridin-3-iloxi)etanamina 268a**



Una mezcla de 6-nitropiridin-3-ol (0,5 g, 3,57 mmoles), hidrocloreuro de 2-cloro-N,N-dimetil-etanamina (0,61 g, 4,29 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,56 g, 7,85 mmoles) en DMF (7 ml) se agitó a 120°C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se trató con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida para dar **268a** (0,46 g, 61%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 212.

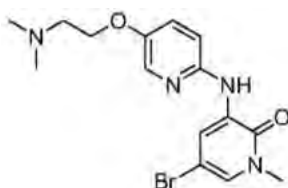
**Ejemplo 268b 5-(2-(Dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina 268b**





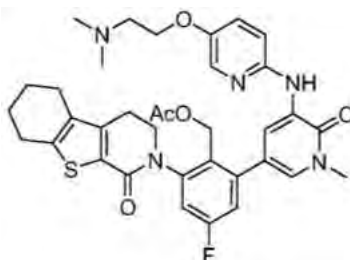
Una botella de hidrogenación Parr de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **268a** (0,92 g, 4,36 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 0,2 g) y metanol (30 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 25 psi y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. Después el hidrógeno se vació y se cargó nitrógeno a la botella. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **268b** (0,66 g, 83%). MS:  $[M+H]^+$  182.

10 **Ejemplo 268c 5-Bromo-3-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-ilamino)-1-metil-piridin-2(1H)-ona 268c**



15 Una mezcla de **268b** (570 mg, 3,15 mmoles), XantPhos (109 mg, 0,19 mmoles),  $Pd_2dba_3$  (230 mg, 0,25 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (918 mg, 3,46 mmoles) y  $Cs_2CO_3$  (2,05 g, 6,3 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras terminar la reacción, la mezcla se separó por filtración y se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **268c** (922 mg, 80%). MS:  $[M+H]^+$  367.

20 **Ejemplo 268d Acetato de {2-[5-((5-(2-(Dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-4-fluoro-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil]metilo 268d**

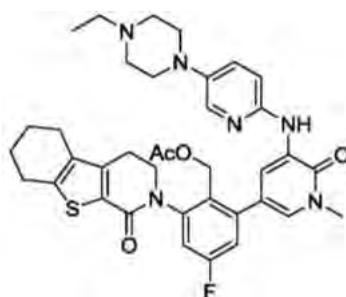


25 Una mezcla de **268c** (360 mg, 0,99 mmoles), acetato de (4-fluoro-2-((5-(2-(Dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **212b** (494 mg, 0,99 mmoles),  $PdCl_2(dppf)$  (86 mg, 0,12 mmoles),  $K_3PO_4$  (150 mg), y NaOAc (50 mg) en MeCN (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **268d** (367 mg, 60%). MS:  $[M+H]^+$  660.

30 Una mezcla de **268d** (700 mg, 1,06 mmoles) y LiOH hidratado (446 mg, 10,6 mmoles) en isopropanol (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **268** (94 mg, 14%). MS:  $[M+H]^+$  618. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,54 (d, J = 2,0, 1H), 7,95 (d, J = 3,0, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,5, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,81 (d, J = 9,0, 1H), 4,57 (d, J = 11,5, 1H), 4,30 (t, J = 10,5, 1H), 4,20-4,02 (m, 4H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,00-2,84 (m, 4H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 1,94-1,83 (m, 4H).

40 **Ejemplo 269 5-[3-(5-((5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 269**

**Ejemplo 269a 5-[3-(5-((5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 269a**

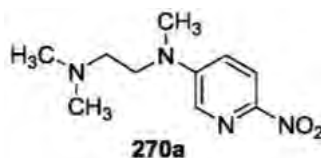


A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron 5-bromo-3-(5-(4-etil-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **138c** (300 mg, 0,765 mmoles), éster borónico **212b** (420,1 mg, 0,841 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (44,2 mg, 0,038 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 2,52 ml, 2,52 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 15 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5:95) dio acetato de **269a**.

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **269a**, THF (5 ml), isopropanol (5 ml), agua (5 ml), LiOH H<sub>2</sub>O (300 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 10:90) dio **269** como un sólido marrón claro, 158 mg. MS (ESI+) m/z 643,4 (M + H).

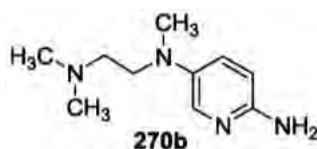
**Ejemplo 270 3-(5-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-ilamino)-5-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta-[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 270**

**Ejemplo 270a N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Trimetil-N<sup>2</sup>-(6-nitropiridin-3-il)etano-1,2-diamina 270a**

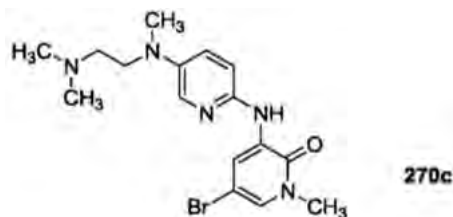


Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **1e** (3,00 g, 14,8 mmoles), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-trimetiletano-1,2-diamina (2,26 g, 22,2 mmoles) y N,N-dimetilacetamida (10 ml). Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,69 g, 28,6 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (8,18 g, 22,8 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 14 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna produjo **270a** con un rendimiento de 75% (2,50 g) como un aceite amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 9,1, 3,2 Hz), 3,58 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,14 (s, 3H), 2,52 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,29 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 225,1 (M+H).

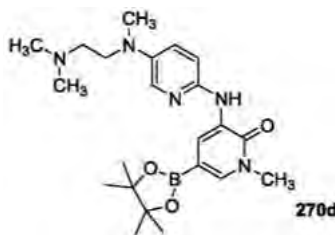
**Ejemplo 270b N<sup>5</sup>-(2-(Dimetilamino)etil)-N<sup>5</sup>-metilpiridin-2,5-diamina 270b**



Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 1,00 g de peso seco) y una disolución de **270a** (2,20 g, 9,80 mmoles) en etanol (150 ml). La botella se adjuntó a un hidrogenador Parr, se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi, y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se vació, y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,00 g), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con etanol (2 X 25 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para producir un rendimiento cuantitativo de **270b** (1,91 g) como un aceite púrpura: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 8,5, 2,9 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 8,9, 0,5 Hz), 4,04 (br s, 2H), 3,28 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,84 (s, 3H), 2,43 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,26 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 195,2 (M+H).

**Ejemplo 270c 5-Bromo-3-(5-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 270c**

5 Un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **270b** (1,00 g, 5,20 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,53 g, 5,72 mmoles), carbonato de cesio (5,09 g, 15,6 mmoles), y 1,4-dioxano (52 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (257 mg, 0,442 mmoles) y tris(dibencilideno)acetato de paladio(0) (239 mg, 0,260 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con metanol (20 ml) para producir un rendimiento de 63% (700 mg) de **270c** como un sólido blancuzco: p.f. 161-163°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,39 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,17 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,56 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,86 (s, 3H), 2,35 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,16 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 380,1 (M+H).

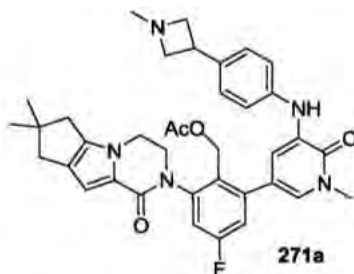
**Ejemplo 270d 3-(5-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 270d**

25 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **270c** (500 mg, 1,32 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (668 mg, 2,63 mmoles), acetato de potasio (389 mg, 3,96 mmoles), y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (97 mg, 0,132 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir **270d** con un rendimiento cuantitativo bruto. El residuo se usó sin purificación adicional.

35 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **247a** (420 mg, 0,901 mmoles), **270d** (290 mg, 0,690 mmoles), carbonato de sodio (220 mg, 2,07 mmoles), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (80 mg, 0,069 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con una disolución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0% hasta 20% de metanol/cloruro de metileno) para producir un rendimiento de 14% (53 mg) de **270** como un sólido blancuzco: p.f. 106-107°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 4,84 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 4,33 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,53 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 2,32 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,14 (s, 6H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 645,3 (M+H).

**Ejemplo 271** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **271**

5 **Ejemplo 271a** 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **271a**

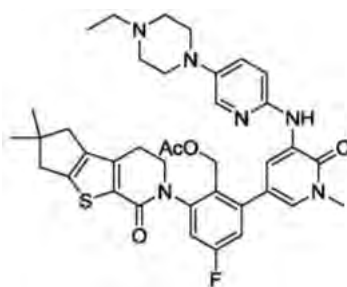


10 Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**172a**) (216 mg, 0,6 mmoles), **230a** (390 mg, 0,8 mmoles), 1,2-dimetoxietano (8 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (2 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 15 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - cloruro de metileno:metanol 9:1 para producir un rendimiento de 30% (120 mg) de **271a**.

20 Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **271a** (110 mg, 0,2 mmoles), hidróxido de litio (40 mg, 0,9 mmoles), THF (1 ml), isopropanol (1 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando la columna Biotage KPNH 12+M eluyendo con un gradiente de hexanos - acetato de etilo para producir un rendimiento de 88% (94 mg) de **271**. MS (ESI+) m/z 597,4 (M + H).

**Ejemplo 272** 10-[3-(5-[[5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **272**

30 **Ejemplo 272a** 10-[3-(5-[[5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(acetoximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **272a**

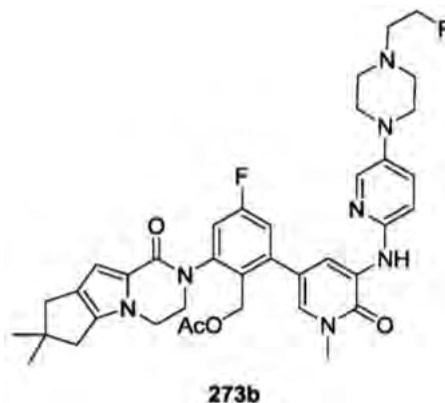


35 A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron **182b** (270 mg, 0,579 mmoles), 3-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **201a** (382 mg, 0,868 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34 mg, 0,029 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 1,91 ml, 1,91 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4,0 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 15 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5:95) dio **272a**.

45 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron **272a**, THF (5 ml), isopropanol (5 ml), agua (5 ml), LiOH H<sub>2</sub>O (300 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 10:90) dio **272** como sólidos amarillos, 143 mg. MS (ESI+) m/z 657,6 (M + H).

**Ejemplo 273** 10-{5-Fluoro-3-[5-({5-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(hidroximetil)fenil}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **273**

5 **Ejemplo 273b** 10-{5-Fluoro-3-[5-({5-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(acetoximetil)fenil}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **273b**

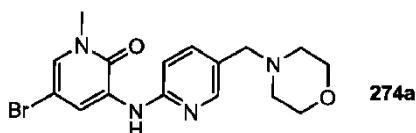


10 Siguiendo el Ejemplo 186f, se hicieron reaccionar **273a** (que se preparó en situ a partir de **217d** usando condiciones análogas a aquellas usadas para preparar **270d**) (200 mg, 0,49 mmoles) y **189a** (176 mg, 0,39 mmoles) para dar **273b** (115 mg, 33% de rendimiento).

15 Siguiendo el Ejemplo 186, se hicieron reaccionar **273b** (115 mg, 0,16 mmoles), LiOH 1N (0,82 ml), THF (3 ml) e isopropanol (3 ml), y se purificaron vía HPLC (acetonitrilo/agua/TFA). Al residuo se añadieron acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se agitó durante ~15 min. Las capas se separaron, y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar **273** (23 mg, 22% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 658,5 (M + H).

20 **Ejemplo 274** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **274**

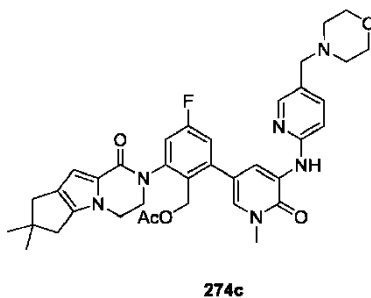
**Ejemplo 274a** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **274a**



25

Siguiendo el Ejemplo 186d, se preparó el compuesto **274a**.

30 **Ejemplo 274c** 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **274c**



35 Siguiendo los Ejemplos 186e y 186f, **274a** (300 mg, 0,79 mmoles) en la etapa 1 para producir **274b** *in situ* y después haciéndolo reaccionar con **189a** (284 mg, 0,63 mmoles) en la etapa 2 dio **274c** (250 mg, 46% de rendimiento).

Siguiendo el Ejemplo 119, se hicieron reaccionar **274c** (250 mg, 0,36 mmoles), LiOH 1N (1,5 ml), THF (3 ml) e isopropanol (3 ml), se purificaron vía cromatografía en columna: sílice ISCO 12 g, 0-10% de metanol, después se

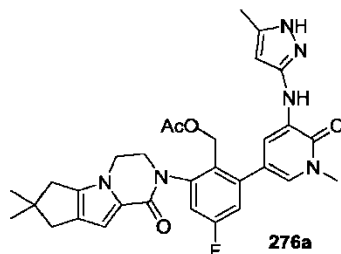
trituron con cloruro de metileno/éter dietílico para dar **274** (89 mg, 39% de rendimiento). MS (ESI+)  $m/z$  627,5 (M + H).

**Ejemplo 275 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona 275**

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **197e** (210 mg, 0,560 mmoles), **118f** (330 mg, 0,710 mmoles), carbonato de sodio (175 mg, 1,70 mmoles), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (64 mg, 0,055 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de THF (3 ml), agua (3 ml) y metanol (3 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (100 mg, 2,40 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 75 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 0% hasta 10% de metanol/cloruro de metileno) para producir **275** con un rendimiento de 8% (35 mg) como un sólido amorfo blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 8,31 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,42 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,19 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,00 (s, 1H), 4,69 (t, 1H, *J* = 5,0 Hz), 4,31 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 3,99 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,05 (m, 5H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,42 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,73 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  594,3 (M+H).

**Ejemplo 276 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 276**

**Ejemplo 276a 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 276a**



Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **112a** (150 mg, 0,5 mmoles), **230a** (350 mg, 0,7 mmoles), 1,2-dimetoxietano (6,4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1,6 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 15 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - cloruro de metileno:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 16% (50 mg) de **276a**.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **276a** (50 mg, 0,1 mmoles), hidróxido de litio (18 mg, 0,4 mmoles), THF (0,4 ml), isopropanol (0,4 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. La mezcla se concentró a presión reducida hasta casi sequedad, cuando el producto deseado precipitó y se filtró. Tras lavar con éter dietílico (10 ml) se produjo un rendimiento de 87% (40 mg) de **276**. MS (ESI+)  $m/z$  531,4 (M + H).

**Ejemplo 277 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 277**

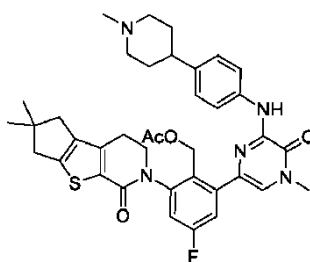
**Ejemplo 277a 5-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[(5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 277a**

5 Siguiendo el Ejemplo 186, en la etapa 2 se hizo reaccionar **186e** (270 mg, 0,74 mmoles) producido *in situ* con **212a** (267 mg, 0,59 mmoles). Se purificó mediante cromatografía en columna: sílice ISCO 12 g, 50-100% de acetato de etilo/hexanos después 0-15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar **277a** (270 mg, 55% de rendimiento).

10 Siguiendo el Ejemplo 119, se hicieron reaccionar **277a** (270 mg, 0,41 mmoles), LiOH 1N (2,0 ml), THF (4 ml) e isopropanol (4 ml), y se trituraron con éter para dar **277** (185 mg, 73% de rendimiento). MS (ESI+) *m/z* 616,4 (M + H).

10 **Ejemplo 278** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **278**

15 **Ejemplo 278a** 10-[5-Fluoro-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)encilo Acetato de ]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **278a**

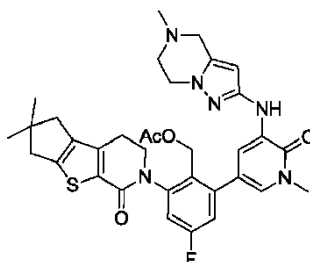
**278a**

20 Siguiendo el Ejemplo 136d, se hicieron reaccionar **282c** y 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-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** para dar **278a** con un rendimiento de 62%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 684.

25 Siguiendo el Ejemplo 136, **278a** se convirtió en **278** con un rendimiento de 39%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 642. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 9,5, 1H), 7,31 (dd, J = 9, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,22 (s, 6H).

30 **Ejemplo 279** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **279**

30 **Ejemplo 279a** 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-fluoro-6-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil)metilo **279a**

**279a**

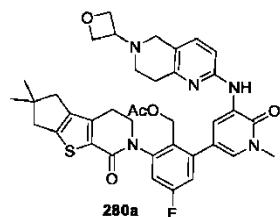
35 Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **146a** (340 mg, 1,0 mmoles), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (480 mg, 1,0 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (168 mg, 2,0 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (546 mg, 2,0 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (84 mg, 0,1 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas, se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 15:1 para dar **279a** como un sólido marrón (300 mg, 46%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 645.

45 A una disolución de **279a** (300 mg, 0,46 mmoles) en propan-2-ol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,1 g, 57 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **279** como un sólido blanco (99 mg, 35%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 603. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 1,29 (d, 6 H), 2,49 (s, 3 H), 2,59 (d, 2 H), 2,81 (s, 2 H), 2,94-2,97 (m, 3 H), 3,07-3,14 (m, 1 H), 3,64 (s, 2 H),

3,70 (s, 3 H), 3,97-3,99 (m, 1 H), 4,05-4,07 (t, 2 H), 4,12-4,15 (m, 1 H), 4,47-4,54 (m, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 7,19-7,22 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

**Ejemplo 280** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **280**

**Ejemplo 280a** 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-fluoro-6-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metilo **280a**

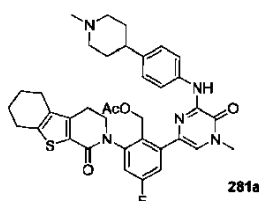


Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **219a** (400 mg, 1,0 mmoles), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (493 mg, 1,0 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (168 mg, 2,0 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (546 mg, 2,0 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (84 mg, 0,1 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 (20:1) para dar **280a** como un sólido marrón (400 mg, 56%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 698.

A una disolución de **280a** (400 mg, 0,57 mmoles) en propan-2-ol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,4 g, 57 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **280** como un sólido blanco (52 mg, 14%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 656. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 1,29 (d, 6 H), 2,56-2,63 (q, 2 H), 2,70-2,72 (t, 2 H), 2,81 (s, 2 H), 2,93-2,99 (m, 3 H), 3,08-3,12 (m, 1 H), 3,47 (s, 2 H), 3,72-3,74 (m, 4 H), 3,96-4,01 (m, 1 H), 4,13-4,18 (m, 1 H), 4,51-4,60 (q, 2 H), 4,68-4,71 (t, 2 H), 4,76-4,79 (t, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 7,21-7,23 (d, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

**Ejemplo 281** 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **281**

**Ejemplo 281a** Acetato de [4-fluoro-2-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil]metilo **281a**



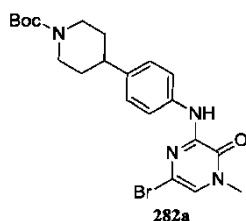
Siguiendo el Ejemplo 136d, se hicieron reaccionar **282c** y acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **212b** para dar **281a** con un rendimiento de 73%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 670.

Siguiendo el Ejemplo 136, **281a** se convirtió en **281** con un rendimiento de 70%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 628. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 10, 1H), 7,30 (dd, J = 9, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,62 (m, 5H).

**Ejemplo 282** 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **282**

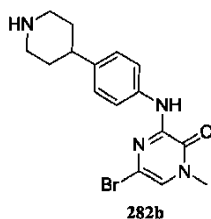
**Ejemplo 282a** 4-(4-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **282a**





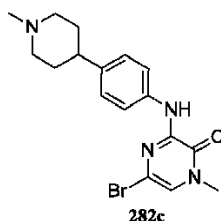
Una mezcla de 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 9,06 mmoles) y 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (2,2 g, 8,23 mmoles) en isopropanol (30 ml) se calentó a 85°C durante 15 h. Tras terminar la reacción, se filtró, y el sólido se lavó con isopropanol para producir **282a** como un sólido blanco (2,9 g, 80%). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 463.

**Ejemplo 282b 5-Bromo-1-metil-3-(4-(piperidin-4-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona 282b**



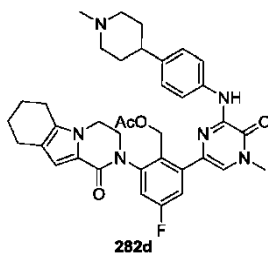
Siguiendo el Ejemplo 247a, **282a** se convirtió en **282b** con un rendimiento de 99%.

**Ejemplo 282c 5-Bromo-1-metil-3-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona 282c**



Siguiendo el Ejemplo 247b, **282b** se convirtió en **282c** con un rendimiento de 65%.

**Ejemplo 282d Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 282d**

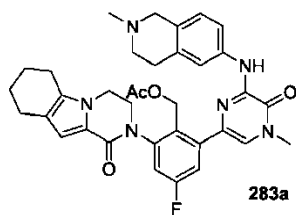


Siguiendo el Ejemplo 247c, se hicieron reaccionar **282c** y acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** para dar **282d** con un rendimiento de 41%.

Siguiendo el Ejemplo 136, **282d** se convirtió en **282** con un rendimiento de 36%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 611. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 9,5, 1H), 7,30 (dd, J = 9,5, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,15 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,46 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,70 (m, 6H).

**Ejemplo 283 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 283**

**Ejemplo 283a Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-6-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 283a**



5 Siguiendo el Ejemplo 148b, se hicieron reaccionar 290 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** y 209 mg de 5-bromo-1-metil-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **221b** para dar **283a** como un sólido amarillo (217 mg, 58%). MS:  $[M+H]^+$  699.

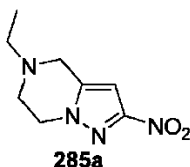
10 Siguiendo el Ejemplo 148, **283a** se convirtió en **283** como un sólido blanco (84 mg, 43%). RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 10, 1H), 7,31 (dd, J = 10, 1H), 6,96 (d, J = 8,0, 1H), 6,53(s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,13(m, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,76 (d, J = 5,5, 6H), 2,58 (m, 5H), 23,2 (s, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,70 (s, 2H).

15 **Ejemplo 284 10-(3-[5-[(6-Etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 284**

20 En un tubo cerrado herméticamente de 48 ml equipado con una barra agitadora magnética se colocaron 5-bromo-1-metil-3-(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (143 mg, 0,4 mmoles), 10-[2-(acetoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-5-fluorofenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-9-ona **230a** (496 mg, 1,0 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0,020 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (4 ml) y DME (4 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 3:1) para dar 7% (18 mg) de **284** MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  611,5 (M+H).

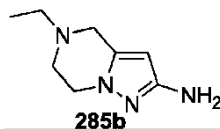
25 **Ejemplo 285 10-{3-[5-[(5-Etil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 285**

**Ejemplo 285a 5-Etil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 285a**



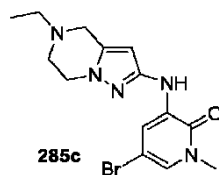
30 Un tubo cerrado herméticamente equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **101c** (2,8 g, 9 mmoles) disolución 2M de etilamina en THF (27 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 35°C toda la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadió agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución resultante se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de 100% (1,8 g) de **285a** bruto.

40 **Ejemplo 285b 5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina 285b**



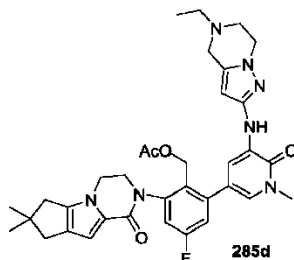
45 Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se cargó con **285a** (1,8 g, 9 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 500 mg de peso seco) y etanol (100 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi y se agitó durante 1 h en un aparato de hidrogenación Parr. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite 521, lavando con cloruro de metileno:metanol 1:1 (500 ml). La disolución resultante se concentró a presión reducida para producir un rendimiento de 71% (1,7 g) de **285b** bruto.

50 **Ejemplo 285c 5-Bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 285c**



Un tubo cerrado herméticamente se equipó con un agitador magnético y se cargó con **285b** (1,1 g, 6,4 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona 5 (1,7 g, 6,4 mmoles) y carbonato de cesio (4,6 g, 14 mmoles) en 1,4-dioxano (64 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 30 min., se añadieron Xantphos (440 mg, 0,8 mmoles) y tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (400 mg, 0,5 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - cloruro de metileno:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 28% (620 mg) de **285c**.

**Ejemplo 285d** 10-{3-[5-((5-Etil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(acetoximetil)fenil}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **285d**



Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **285c** (190 mg, 0,5 mmoles), **230a** (350 mg, 0,7 mmoles), 1,2-dimetoxietano (6,4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1,6 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 15 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 X 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - cloruro de metileno:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 35% (120 mg) de **285d**.

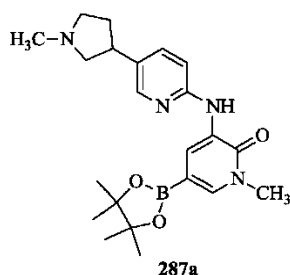
Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **285d** (120 mg, 0,2 mmoles), hidróxido de litio (40 mg, 1 mmol), THF (1 ml), isopropanol (1 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 X 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. La mezcla se concentró a presión reducida hasta casi sequedad, cuando el producto deseado precipitó y se filtró. El lavado con éter dietílico (10 ml) produjo un rendimiento de 78% (90 mg) de **285**. MS (ESI+) *m/z* 600,6 (M + H).

**Ejemplo 286** 2-(3-(5-(5-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobentotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona **286**

Siguiendo el Ejemplo 270, la reacción de **212a** (550 mg, 1,20 mmoles) y **270d** (428 mg, 1,00 mmol) produjo un rendimiento de 8% (49 mg) de **286** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,31 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 4,83 (t, 1H, *J* = 4,6 Hz), 4,32 (d, 2H, *J* = 4,3 Hz), 4,06 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,32 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,14 (s, 6H), 1,80 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 631,3 (M+H).

**Ejemplo 287** 5-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahydro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-il)fenil)-1-metil-3-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **287**

**Ejemplo 287a** 1-Metil-3-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **287a**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **202a** (481 mg, 1,33 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (675 mg, 2,66 mmoles), acetato de potasio (392 mg, 3,99 mmoles) y 1,4-dioxano (12 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (97,0 mg, 0,133 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir **287a** bruto con un rendimiento cuantitativo (548 mg) como un semisólido marrón. La mezcla bruta se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional: MS (ESI+) *m/z* 411,2 (M+H).

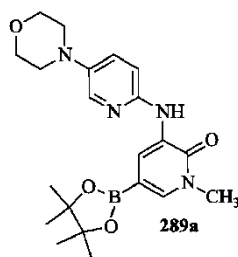
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **287a** bruto (274 mg, 0,668 mmoles, se supone rendimiento cuantitativo), **247a** (420 mg, 0,865 mmoles), carbonato de sodio (207 mg, 1,99 mmoles), agua (2 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (151 mg, 0,133 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en THF (5 ml), agua (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (47 mg, 1,12 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2 X 75 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/metanol 80:20) para producir **287** con un rendimiento de 27% (110 mg) como un sólido amorfo blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 4,86 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,49-2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 628,3 (M+H).

**Ejemplo 288 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona 288**

Siguiendo el Ejemplo 286, la reacción de **212a** (450 mg, 1,04 mmoles) y **287b** (328 mg, 0,810 mmoles) produjo un rendimiento de 26% (130 mg) de **288** como un sólido blancuzco: p.f. «MPdata»; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,67 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,53 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,4 Hz), 7,41 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J* = 9,1, 2,1 Hz), 7,26 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,19 (dd, 1H, *J* = 9,0, 2,0 Hz), 4,85 (t, 1H, *J* = 4,2 Hz), 4,32 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,18 (q, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,04 (m, 4H), 1,80 (m, 6H), 1,58 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 614,3 (M+H).

**Ejemplo 289 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona 289**

**Ejemplo 289a 1-Metil-3-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona 289a**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **255c** (610 mg, 1,70 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (850 mg, 3,40 mmoles), acetato de potasio (492 mg, 5,00 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear 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> (122 mg, 0,200 mmoles). Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante trituración con hexanos/acetato de etilo (80:20, 25 ml) para producir **289a** con un rendimiento cuantitativo (688 mg) como un sólido marrón: p.f. 100-101°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz), 7,14 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 3,73 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz), 3,55 (s, 3H), 3,05 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz), 1,29 (s, 12H); MS (ESI+) *m/z* 413,0 (M+H).

Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **289a** (485 mg, 0,415 mmoles), **247a** (488 mg, 1,10 mmoles), carbonato de sodio (264 mg, 2,50 mmoles), 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (96 mg, 0,083 mmoles). Tras calentar a 100°C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió carbonato de potasio (745 mg, 5,40 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 0% hasta 15% de metanol/cloruro de metileno) para producir **289** con un rendimiento de 51% (130 mg) como un sólido amarillo: p.f. 220-221°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,34 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,16 (dd, 1H, *J* = 9,5, 3,0 Hz), 4,83 (t, 1H, *J* = 4,0 Hz), 4,32 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,71 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz), 3,58 (s, 3H), 3,01 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz), 2,98 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,79 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 616,2 (M+H).

**Ejemplo 290** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>1,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **290**

**Ejemplo 291** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **291**

Los compuestos **290** y **291** son enantiómeros del racemato **243**. La mezcla racémica **243** se sometió a separación quiral en una columna Chiralpak AD, 4,6x50 mm, 3 mm (fase móvil 45% de isopropanol (p/0,1% de trietilamina)/55% de CO<sub>2</sub>, caudal 5 ml/min.) a 40°C para dar enantiómeros individuales, con **290** eluyendo en primer lugar: MS (ESI+) *m/z* 611,5 (M+H) y el **Ejemplo 291** eluyendo en último lugar: MS (ESI+) *m/z* 611,5 (M+H).

**Ejemplo 292** 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **292**

**Ejemplo 292a** 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **292a**

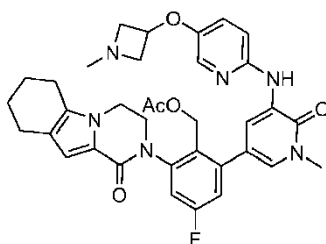
En una vasija de reacción de microondas de 10 ml equipada con una barra agitadora magnética se colocaron 5-bromo-1-metil-3-(6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **219a** (250 mg, 0,64 mmoles), 10-[2-(acetoximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-fluorofenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **230a** (635 mg, 1,3 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (37 mg, 0,03 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (2 ml) y 1,2-dimetoxietano (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 10

minutos, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol, 3:1) para dar 12% (50 mg) de **292a** como un sólido.

5 Un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 25 ml, equipado con una barra agitadora magnética se cargó con **292a** (50 mg, 0,078 mmoles), LiOH·H<sub>2</sub>O (50 mg, 1,2 mmoles), THF (2 ml), *i*-PrOH (2 ml), y agua (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml x 1), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (3 ml). A esta disolución se añadió hexano (10 ml), y los precipitados resultantes se filtraron para dar un rendimiento de 12% (6 mg) de **292** MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 639,5 (M+H).

**Ejemplo 293 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 293**

15 **Ejemplo 293a Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 293a**



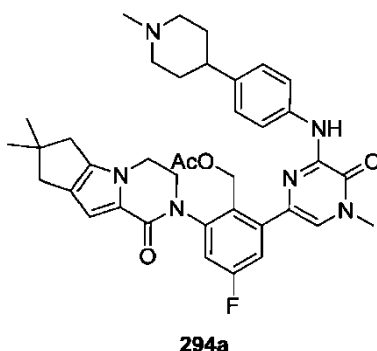
20 Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **199f** (200 mg, 0,55 mmoles), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** (270 mg, 0,56 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (40 mg, 0,055 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (150 mg), NaOAc (50 mg) en MeCN (8 ml) y agua (2 ml) se calentó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **293a** (307 mg, 70%). MS: [M+H]<sup>+</sup>641.

25 Una mezcla de **293a** (287 mg, 0,45 mmoles) y LiOH hidratado (188 mg, 4,5 mmoles) en isopropanol (25 ml) y agua (5 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. Y el residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **293** (60 mg, 25%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 599. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (d, J = 9,0, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,53 (d, J = 8,5, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 4,20-4,13 (m, 3H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H).

35 **Ejemplo 294 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 294**

**Ejemplo 294a 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-fluoro-6-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)metilo 294a**

40

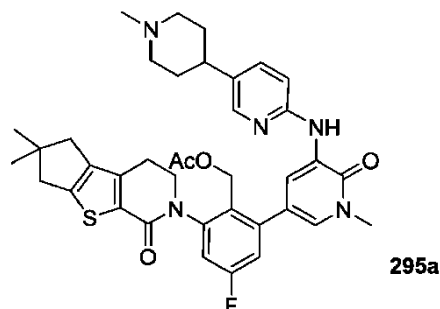


45 Siguiendo el Ejemplo 150b, se hicieron reaccionar **282c** y acetato de (2-(4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il)-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **230a** para dar **294a** con un rendimiento de 81%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 667.

5 Siguiendo el Ejemplo 150, **294a** se convirtió en **294** con un rendimiento de 47%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 625. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 10, 1H), 7,31 (dd, J = 9,5, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,84 (d, J = 10,5, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (t, J = 9, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 295 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 295**

10 **Ejemplo 295a 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-fluoro-6-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metilo 295a**

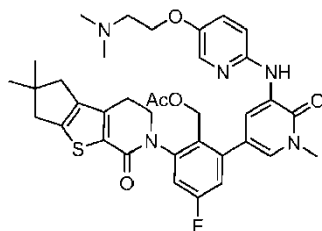


15 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **282c** (350 mg, 0,93 mmoles), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (448 mg, 0,93 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (76 mg, 0,09 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (495 mg, 1,86 mmoles), y NaOAc (153 mg, 1,86 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Y la mezcla de  
20 reacción se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 15:1 para dar **295a** como un sólido marrón (300 mg, 47%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 684.

25 A una disolución de **295a** (250 mg, 0,37 mmoles) en propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (878 mg, 37 mmoles) y se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **295** como un sólido amarillo (76 mg, 32%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 642. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 1,29 (d, 6 H), 1,94-2,02 (m, 2 H), 2,18 (d, 2 H), 2,56-2,64 (m, 2 H), 2,81 (s, 2 H), 2,94-3,03 (m, 5 H), 3,08-3,19 (m, 3 H), 3,66 (d, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,92-3,97 (m, 1 H), 4,14-4,19 (m, 1 H), 4,50 (s, 1 H), 7,21-7,28 (m, 2 H),  
30 7,84 (s, 1 H), 7,95 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).

**Ejemplo 296 10-{3-[5-({5-[2-(Dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)- dien-9-ona 296**

35 **Ejemplo 296a 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}-6-[5-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-4-fluorofenil)metilo 296<sup>a</sup>**



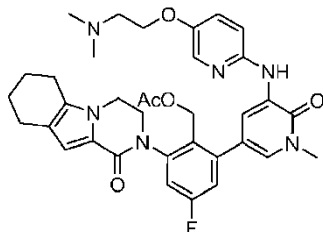
40 Una mezcla de 5-bromo-3-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **268c** (244 mg, 0,67 mmoles), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (342 mg, 0,67 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (59 mg, 0,08 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (150 mg), y NaOAc (50 mg) en MeCN (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase  
45 inversa para dar **296a** (287 mg, 60%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 674.

Una mezcla de **296a** (186 mg, 0,28 mmoles) y LiOH hidratado (116 mg, 2,8 mmoles) en isopropanol (25 ml) y agua (5 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x

2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **296** (126 mg, 71%). MS:  $[M+H]^+$  632.

**Ejemplo 297 2-(3-(5-(5-(2-(Dimetilamino)etoxi)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 297**

**Ejemplo 297a Acetato de 2-(5-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 297a**

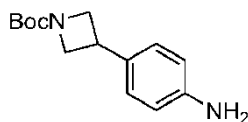


Una mezcla de 5-bromo-3-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **268c** (205 mg, 0,56 mmoles), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** (270 mg, 0,56 mmoles),  $PdCl_2(dppf)$  (51 mg, 0,07 mmoles),  $K_3PO_4$  (100 mg), y  $NaOAc$  (40 mg) en MeCN (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a  $110^\circ C$  en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **297a** (206 mg, 50%). MS:  $[M+H]^+$  643.

Una mezcla de **297a** (186 mg, 0,29 mmoles) y LiOH hidratado (122 mg, 2,9 mmoles) en isopropanol (15 ml) y agua (3 ml) se agitó a  $30^\circ C$  durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó sobre HPLC prep. para dar **297** (84 mg, 48%). MS:  $[M+H]^+$  601. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,53 (d, J = 2,5, 1H), 7,94 (d, J = 3,0, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,0, 1H), 4,55 (d, J = 10,5, 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 3H), 4,15-4,04 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 4H), 2,37 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H).

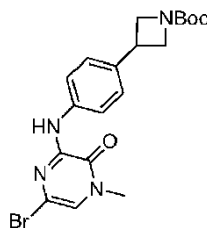
**Ejemplo 298 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilazetidín-3-il)fenil]amino]-5-oxopirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 298**

**Ejemplo 298a 3-(4-Aminofenil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 298a**



Una mezcla de 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 3,53 mmoles), ácido 4-aminofenilborónico (630 mg, 4,59 mmoles),  $NiI_2$  (66 mg, 0,212 mmoles),  $NaHMDS$  (1,94 g, 10,6 mmoles), (1R,2S)-2-aminociclohexanol (24 mg, 0,212 mmoles) en isopropanol (8 ml) se agitó a  $150^\circ C$  en un microondas durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se disolvió con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna para dar **298a** (360 mg, 40%). MS:  $[M+H]^+$  249.

**Ejemplo 298b 3-(4-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)fenil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo 298b**

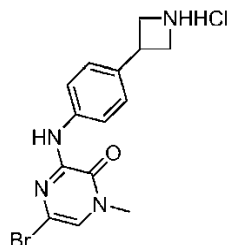


Una mezcla de **298a** (500 mg, 2,02 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (536 mg, 2,02 mmoles) y trietilamina (0,6 ml, 4,04 mmoles) en isopropanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 días. El disolvente se evaporó



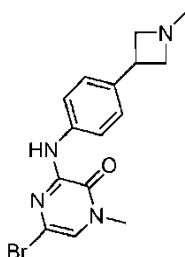
a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para producir **298b** (690 mg, 66%). MS:  $[M+H]^+$  435.

**Ejemplo 298c Hidrocloruro de 3-(4-(azetidino-3-il)fenilamino)-5-bromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona 298c**



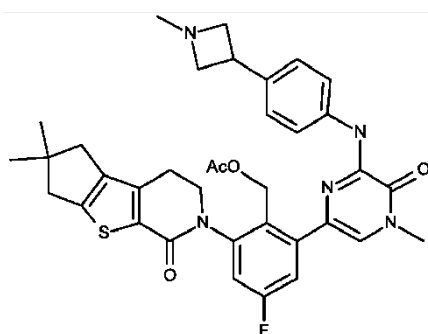
Una mezcla de **298b** (690 mg, 1,6 mmoles) y HCl/1,4-dioxano (8M, 8 ml) en metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **298c** (100 mg, 17%). MS:  $[M+H]^+$  335.

**Ejemplo 298d 5-Bromo-1-metil-3-(4-(1-metilazetidino-3-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona 298d**



Una mezcla de **298c** (100 mg, 0,24 mmoles),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (100 mg, 0,48 mmoles), HCHO (10 ml) y ácido acético (1 ml) en metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se neutralizó con disolución de  $\text{NaHCO}_3$  hasta que se alcanzó pH 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar **298d** (100 mg), que se usó durante la etapa siguiente sin purificación adicional. MS:  $[M+H]^+$  349.

**Ejemplo 298e 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-fluoro-6-(4-metil-6-[[4-(1-metilazetidino-3-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)metilo 298e**



A un tubo cerrado herméticamente se cargó una mezcla de acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,9</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il)-4-fluoro-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (100 mg, 0,19 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(4-(1-metilazetidino-3-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona **298d** (68 mg, 0,19 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (14 mg, 0,019 mmoles),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (60 mg), y NaOAc (30 mg) en MeCN (5 ml) y agua (1 ml). Se calentó a 110°C durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre Combi-flash de fase inversa para dar **298e** (100 mg, 82%). MS:  $[M+H]^+$  656.

Una mezcla de **298e** (100 mg, 0,16 mmoles) y LiOH hidratado (66 mg, 1,6 mmoles) en isopropanol (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. Y el residuo se purificó sobre HPLC pre. para dar **298** (60 mg, 63%). MS:  $[M+H]^+$  614. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,5, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 4,56 (d, J = 11,5, 1H), 4,41-4,30 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90-

3,85 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

5 **Ejemplo 299 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 299**

10 Siguiendo el Ejemplo 121b, se hicieron reaccionar compuesto **247b** (256 mg, 0,5 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **264e** (210 mg, 0,5 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (2 ml, 2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0,025 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 9:1 cloruro de metileno/metanol) dieron una mezcla de compuesto **299a** y **299** como un aceite amarillo.

15 El residuo anterior (0,5 mmoles) se desprotegió usando el mismo procedimiento como en **121**, excepto que se usó una mezcla de THF (2 ml), agua (1 ml) e isopropanol (2 ml) e hidróxido de litio monohidratado (105 mg, 2,5 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo/hexanos) dieron un rendimiento de 12% (40 mg) de **299** como un sólido amarillo pálido: MS (ESI+) *m/z* 684,5 (M+H).

20 **Ejemplo 300 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 300**

**Ejemplo 300a 5-Bromo-3-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 300a**

25 Siguiendo el Ejemplo 121a, se hicieron reaccionar 2-metoxipirimidin-4-amina (0,625 g, 5 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,34 g, 5 mmoles), carbonato de cesio (4,88 g, 15 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,465 g, 0,5 mmoles), Xantphos (0,58 g, 1 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 24 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta del filtro se lavó con cloruro de metileno/metanol 9:1 (2 X 25 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se añadió dietiletilo, y el precipitado resultante se filtró para dar un rendimiento cuantitativo (1,57 g) de **300a** como un sólido verde: MS (ESI+) *m/z* 313,1 (M+H).

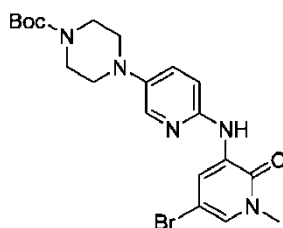
35 **Ejemplo 300b 10-[5-Fluoro-2-(acetoximetil)-3-[1-metil-5-((5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 300b**

40 Siguiendo el Ejemplo 121b, **300a** (242 mg, 0,5 mmoles), **230a** (210 mg, 0,5 mmoles), disolución 1M de carbonato de sodio (2 ml, 2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0,025 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 15 minutos en el reactor de microondas. El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, cloruro de metileno/éter dietílico/metanol 60:35:5) dieron un rendimiento de 67% (200 mg) de **300b** como un sólido amarillo: MS (ESI+) *m/z* 602,4 (M+H).

45 Siguiendo el Ejemplo 121, una mezcla de THF (2 ml), agua (1 ml) e isopropanol (2 ml), **300b** (200 mg, 0,33 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (105 mg, 2,5 mmoles). El tratamiento y la cromatografía ultrarrápida en columna (sílice NH, acetato de etilo /hexanos) dieron un rendimiento de 29% (55 mg) de compuesto **300** como un sólido blanco: MS (ESI+) *m/z* 559,4 (M+H).

**Ejemplo 301 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 301**

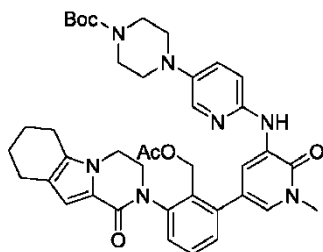
50 **Ejemplo 301a 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo 301a**



55 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadieron 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 7,18 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,87 g, 10,77 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (657 mg, 0,718 mmoles), XantPhos (665 mg, 1,15 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,72 g, 23,7 mmoles) y dioxano (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 40 h. Se añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml X 3), con salmuera (30 ml X 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se

eliminó a vacío. Se añadió cloruro de metileno/éter (1:2, 5 ml) seguido de ultrasonidos, el precipitado se filtró como **301a**, sólidos amarillos, 1,946 g (58 %).

**Ejemplo 301b** 4-(6-(5-(2-(Acetoximetil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **301b**

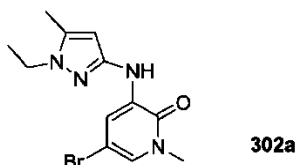


A un tubo de microondas equipado con una barra agitadora, se le añadieron **301a** (500 mg, 1,077 mmoles), 2-(2-(hidroximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114a** (546 mg, 1,292 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (62 mg, 0,054 mmoles), disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 N, 3,55 ml, 3,55 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4,3 ml). La mezcla se hizo reaccionar en un microondas a 130°C durante 10 min. Se añadió cloruro de metileno (200 ml), y la mezcla resultante se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 5: 95) dio **301b**.

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, se le añadió **301b**, cloruro de metileno (10 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadió TFA (1 ml), y la disolución resultante se agitó toda la noche. Todos los volátiles se eliminaron a vacío, y a la botella se añadieron THF (5 ml), isopropanol (5 ml), H<sub>2</sub>O (5 ml), LiOH monohidratado (300 mg). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Todo el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo resultante se añadió a cloruro de metileno (200 ml), la disolución se lavó con agua (3 X 30 ml), con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. Columna en gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 10:90) seguido de HPLC prep. dio **301** como un sólido amarillo, 9 mg. MS (ESI+) *m/z* 580,4 (M + H).

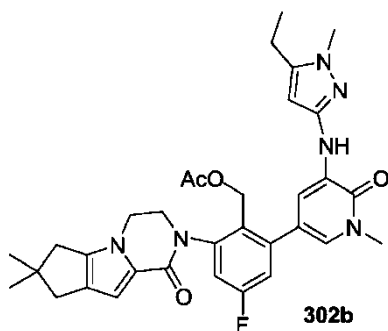
**Ejemplo 302** 10-(3-{5-[(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **302**

**Ejemplo 302a** 5-Bromo-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **302a**



Un tubo cerrado herméticamente se equipó con un agitador magnético y se cargó con 1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-amina (870 mg, 7 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7 mmoles) y carbonato de cesio (5 g, 15 mmoles) en 1,4-dioxano (69 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 30 min., se añadieron Xantphos (480 mg, 0,8 mmoles) y tris(dibencilidenaacetona)dipaladio(0) (450 mg, 0,5 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se concentró a presión reducida hasta casi sequedad, cuando el producto deseado precipitó y se filtró. El lavado con éter dietílico (10 ml) produjo un rendimiento de 40% (870 mg) de **302a**.

**Ejemplo 302b** 10-(3-{5-[(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(acetoximetil)fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **302b**



Un tubo de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **302a** (170 mg, 0,5 mmoles), **230a** (350 mg, 0,7 mmoles), 1,2-dimetoxietano (4 ml) y carbonato de sodio acuoso 1M (1,6 ml). Tras burbujear N<sub>2</sub> durante 15 min., se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 15 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno - cloruro de metileno:éter dietílico:metanol 60:35:5 para producir un rendimiento de 60% (190 mg) de **302b**.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml con un agitador magnético se cargó con **302b** (190 mg, 0,3 mmoles), hidróxido de litio (70 mg, 1,6 mmoles), THF (1,6 ml), isopropanol (1,6 ml) y agua (3,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 X 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. La mezcla se concentró a presión reducida hasta casi sequedad, cuando el producto deseado precipitó y se filtró. Tras lavar con éter dietílico (10 ml) se produjo un rendimiento de 51% (90 mg) de **302**. MS (ESI+) *m/z* 559,4 (M + H).

**Ejemplo 303 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 303**

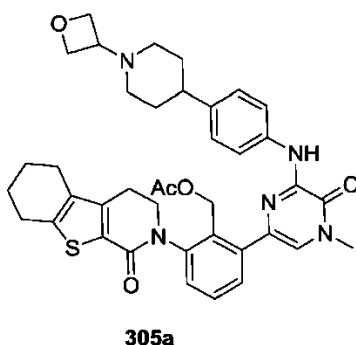
Siguiendo el Ejemplo 299, el compuesto **212b** se convirtió en **303**. MS (ESI+) *m/z* 670,3 (M + H).

**Ejemplo 304 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 304**

A una disolución de 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-fluoro-6-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil}metilo (200 mg, 0,28 mmoles) en THF/iPA/H<sub>2</sub>O (6 ml/6 ml/2 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiOH (70 mg, 2,9 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadió 20 ml de H<sub>2</sub>O, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un sólido amarillo que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **304** como un sólido blanco (100 mg, 53%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 668. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO): δ 1,23 (s, 6H), 2,37-2,39 (m, 5H), 2,53-2,57 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 3,43-3,45 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,85-3,87 (m, 1H), 4,16-1,19 (m, 3H), 4,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,54-4,58 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,83-7,86 (m, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 8,53-8,56 (m, 1H).

**Ejemplo 305 5-[2-(Hidroximetil)-3-[4-metil-6-({4-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil}amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 305**

**Ejemplo 305a Acetato de {2-[4-metil-6-({4-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil}amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il]fenil}metilo 305a**



5 Siguiendo el Ejemplo 136e, 5-bromo-1-metil-3-(4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona **214b** y acetato de (2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **111a** produjo **305a** con un rendimiento de 68%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 694.

10 Siguiendo el Ejemplo 136, **305a** se convirtió en **305** con un rendimiento de 51%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 652. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,5, 1H), 7,46 (t, J = 7,5, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,5, 1H), 7,15 (d, J = 8,5, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,43 (m, 3H), 4,01 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,78 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 1,82 (s, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

15 **Ejemplo 306 10-[2-(Hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 306**

20 **Ejemplo 306b 10-[2-(Acetoximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 306b**

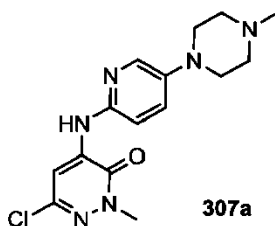
25 Etapa 1: En un matraz de presión se colocó 5-cloro-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-2(1H)-ona (300 mg, 1,26 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (577 mg, 2,27 mmoles), acetato de potasio (247 mg, 2,32 mmoles), X-Phos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo) (120 mg, 20% en moles), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (115 mg, 10% en moles) El matraz se vació y se llenó con N<sub>2</sub> 3X, se añadió dioxano (12 ml), la vasija se cerró herméticamente y se calentó hasta 90°C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar, después se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de una almohadilla de celite, y se concentró a presión reducida para dar **306a**, que se usó directamente en la etapa siguiente.

30 Etapa 2: **306a** se disolvió en dioxano (7 ml) y se transfirió a un matraz de presión que contiene **189a** (448 mg, 1,0 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%/agua (2,5 ml) y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) (45 mg, 5% en moles). El matraz se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C toda la noche. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo y agua, se separó, se lavó con salmuera 3X, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía: sílice ISCO 24 g, eluyendo con 50-100% de acetato de etilo/hexanos, para dar **306b** (250 mg, 35% de rendimiento durante 2 etapas).

35 Siguiendo el Ejemplo 119, se hicieron reaccionar **306b** (250 mg, 0,44 mmoles), LiOH 1N (2,2 ml), THF (4,5 ml) e isopropanol (4,5 ml). El producto se trituró con éter y se secó a vacío para dar **306** (185 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 529,3 (M + H).

40 **Ejemplo 307 2-(2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 307.**

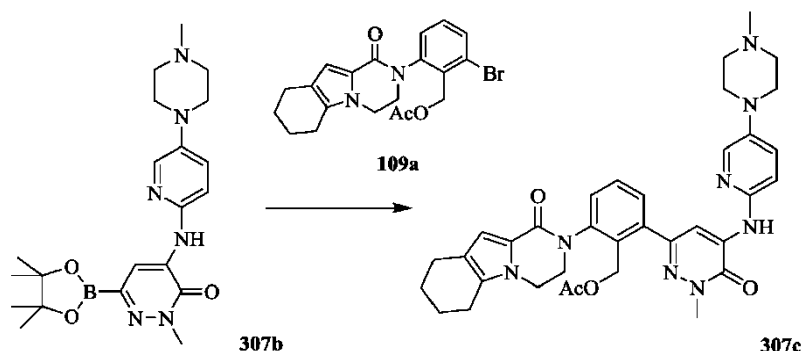
**Ejemplo 307a 6-Cloro-2-metil-4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 307a**



45 Siguiendo el Ejemplo 119b, se hicieron reaccionar 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,5 g, 6,7 mmoles), 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (1,3 g, 6,7 mmoles), carbonato de cesio (4,8 g, 39,4 mmoles), y Xantphos (330 mg, 8,5% en moles), dioxano (50 ml) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (307 mg, 5% en moles). Se purificó

vía cromatografía en columna: sílice ISCO 40 g, 50-100% de acetato de etilo/hexanos después 0-10% de metanol para dar **307a** (1,2 g, 53%) como un sólido bronceado claro.

**Ejemplo 307c** 2-(2-(Acetoximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **307c**



10 Siguiendo el Ejemplo 306b, **307a** (422 mg, 1,26 mmoles) se convirtió en el intermedio borónico **307b**, que se acopló en condiciones de Suzuki con **109a** (420 mg, 1,0 mmoles). El producto bruto se purificó vía cromatografía en columna: sílice ISCO 24 g, 50-100% de acetato de etilo/hexanos después 0-10% MeOH, para dar **307c** (285 mg, 36% de rendimiento).

15 Siguiendo el Ejemplo 119, se hicieron reaccionar **307c** (285 mg, 0,45 mmoles), LiOH 1N (2,2 ml), THF (5 ml) e isopropanol (5 ml), se trituraron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar **307** (115 mg, 43% de rendimiento) como un sólido ligeramente amarillo. MS (ESI+)  $m/z$  595,6 (M + H).

**Ejemplo 308** 5-[5-Fluoro-2-(Hidroxiometil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **308**

20 Siguiendo el Ejemplo 270, la reacción del boronato **212b** con el bromuro **202a** produjo **308**. MS (ESI+)  $m/z$  614,3 (M + H).

**Ejemplo 309** 5-[2-(Hidroxiometil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-3-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona **309**

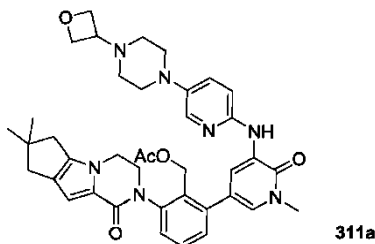
25 Siguiendo el Ejemplo 270, la reacción del boronato **113a** con el bromuro **110c** produjo **309**. MS (ESI+)  $m/z$  541,2 (M + H).

**Ejemplo 310** 3-[[5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-5-[2-(hidroxiometil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona **310**

30 Siguiendo el Ejemplo 270, la reacción del boronato **113a** con el bromuro **138c** produjo **310**. MS (ESI+)  $m/z$  608,3 (M + H).

**Ejemplo 311** 10-[2-(Hidroxiometil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **311**

40 **Ejemplo 311a** 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}-6-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]metilo **311a**



45 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de 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}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo (335 mg, 0,7 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il-ona **188e** (294 mg, 0,7 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,04 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (372 mg, 1,4 mmoles), y NaOAc (115 mg, 1,4 mmoles) en

CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **311a** como un sólido amarillo (208 mg, 43%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 692.

A temperatura ambiente, a la disolución de **311a** (200 mg, 0,29 moles) en THF/isopropanol/agua (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (70 mg, 2,9 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **311** como un sólido blanco (100 mg, 53%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 650. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 1,22 (s, 6H), 2,37-2,42 (m, 6H), 2,54-2,56 (m, 1H), 3,06 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 3,41-3,44 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,08-4,21 (m, 3H), 4,35 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,45-4,47 (m, 2H), 4,54-4,57 (m, 2H), 4,84-4,86 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31-7,47 (m, 4H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 312 10-[2-(Hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 312**

**Ejemplo 312a 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}-6-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]metilo 312a**

Siguiendo el Ejemplo 136e, 5-bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il-ona (24-7) y 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}-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo **131a** se convirtieron en **312a** con un rendimiento de 63%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 709

Siguiendo el Ejemplo 136, **312a** se convirtió en **312** con un rendimiento de 60%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 667. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 8,52 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,73 (t, J = 6,5, 2H), 4,64 (t, J = 6, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,53 (s, 4H), 1,29 (d, J = 3, 6H).

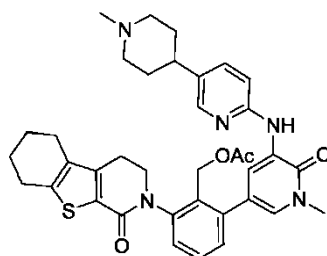
**Ejemplo 313 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(2S)-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 313**

**Ejemplo 314 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(2R)-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 314**

Los compuestos **313** y **314** son enantiómeros del racemato **288**. La mezcla racémica **288** se sometió a separación quiral en una columna Chiralpak AD, 4,6x50 mm, 3 mm (fase móvil 55% de isopropanol (p/0,1% de trietilamina)/45% de CO<sub>2</sub>, caudal 5 ml/min.) a 40°C para dar enantiómeros individuales, con **313** eluyendo en primer lugar, y **314** eluyendo en último lugar.

**Ejemplo 315 5-[2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona 315**

**Ejemplo 315a Acetato de [2-(1-metil-5-[(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il]fenil]metilo 315a**



**315a**

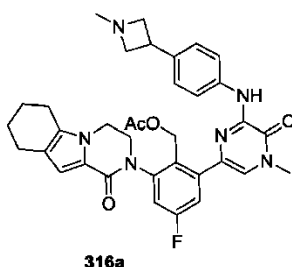
Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il-ona **130c** (400 mg, 1,06 mmoles), acetato de (2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo **111a** (512 mg, 1,06 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (87 mg, 0,1 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (566 mg, 2,12 mmoles), y NaOAc (174 mg, 2,12 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (25 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y

el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 10:1 para dar **315a** como un sólido marrón (300 mg, 43%). MS:  $[M+H]^+$  652.

5 A una disolución de **315a** (250 mg, 0,38 mmoles) en propan-2-ol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió LiOH (922 mg, 38 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de  $NH_4HCO_3$  en agua/ $CH_3CN$  1:4 para dar **315** como un sólido blanco (37 mg, 16%). MS:  $(M+H)^+$  610. RMN  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  1,74-1,84 (m, 4 H), 1,87-1,95 (m, 4 H), 2,13-2,18 (t, J = 11,5, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,52-2,61 (m, 3 H), 2,85-2,87 (t, J = 4,5, 2 H), 2,92-3,06 (m, 4 H), 3,71(s, 3H), 3,99-4,03 (m, 1 H), 4,12-4,17 (m, 1 H), 4,52-4,59 (m, 2 H), 7,03 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H).

**Ejemplo 316 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(4-(1-metilazetidín-3-il)fenil)amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona 316**

15 **Ejemplo 316a Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-6-(4-(1-metilazetidín-3-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 316a**

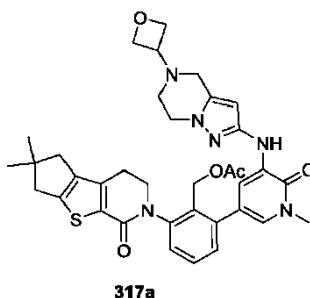


20 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(4-(1-metilazetidín-3-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona **298c** (200 mg, 0,58 mmoles), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (280 mg, 0,58 mmoles), Pd(dppf) $Cl_2$  (40 mg, 0,06 mmoles),  $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$  (300 mg, 1,16 mmoles), y NaOAc (100 mg, 1,16 mmoles) en  $CH_3CN$  (20 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con  $N_2$ . Y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 15:1 para dar **216a** como un sólido marrón (150 mg, 42%). MS:  $[M+H]^+$  625.

30 A una disolución de **316a** (130 mg, 0,21 mmoles) en propan-2-ol (7 ml), tetrahidrofurano (7 ml), y agua (1 ml) se le añadió LiOH (500 mg, 21 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir 316 como un sólido blanco (14 mg, 12%). MS:  $(M+H)^+$  583. RMN  $^1H$  (500 MHz, MEOD)  $\delta$  1,77-1,81 (m, 2H), 1,89-1,95 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,55 (t, J = 6, 2H), 2,60-2,68 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,73-3,77 (m, 1 H), 3,85(s, 2 H), 4,16-4,27 (m, 1 H), 4,46-4,59 (m, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,19-7,21 (d, 1 H), 7,8-7,30 (d, 2 H), 7,31-7,41 (dd, 2 H), 7,78 (d, 2 H).

35 **Ejemplo 317 10-[2-(Hidroximetil)-3-(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)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 317**

40 **Ejemplo 317a 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}-6-(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)fenil)metilo 317a**



45 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla 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 **252a** (275 mg, 0,7 mmoles), 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-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **131a** (356 mg, 0,7 mmoles), Pd(dppf) $Cl_2$  (59 mg, 0,07 mmoles),  $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$  (317 mg, 1,4 mmoles), y

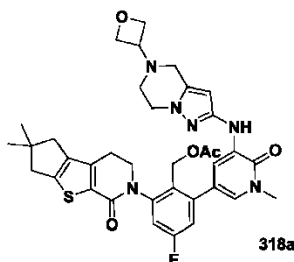


NaOAc (118 mg, 1,4 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **317a** como un sólido amarillo (300 mg, 61%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 669.

A temperatura ambiente, a la disolución de **317a** (300 mg, 0,5 moles) en THF/isopropanol/agua (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (70 mg, 2,9 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadieron 20 ml de H<sub>2</sub>O, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **317** como un sólido blanco (93 mg, 28%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 627. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 1,24 (s, 6 H), 2,65 (s, 1 H), 2,75 (d, J = 8,5 Hz, 4 H), 2,88-2,91 (m, 1 H), 3,00-3,03 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,84-3,89 (m, 1 H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,00-4,05 (m, 1 H), 4,34-4,36 (m, 2 H), 4,49 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,59 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,83 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,24-7,35 (m, 2 H), 7,45 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H).

**Ejemplo 318 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(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]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona 318**

**Ejemplo 318a 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-fluoro-6-(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]fenil)metilo 318a**

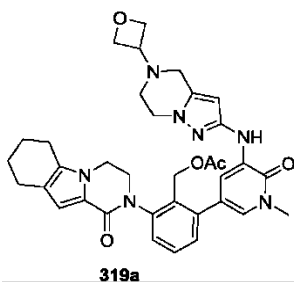


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (300 mg, 0,584 mmoles), 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **252a** (222 mg, 0,584 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (48 mg, 0,0584 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (311 mg, 1,168 mmoles), y NaOAc (96 mg, 1,168 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **318a** como un sólido amarillo (304 mg, 74%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 687.

A una disolución de **318a** (300 mg, 0,44 moles) en THF/isopropanol/agua (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (100 mg, 4,16 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadieron 20 ml de H<sub>2</sub>O, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **318** como un sólido blanco (68,7 mg, 52,3%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6Hz, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,05 (t, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,88 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 1,20 (s, 6H).

**Ejemplo 319 2-(2-(Hidroximetil)-3-(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)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 319**

**Ejemplo 319a Acetato de [2-(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]-6-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]metilo 319a**

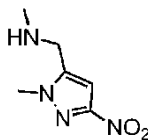


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **252a** (265 mg, 0,7 mmoles), acetato de 2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **114a** (320 mg, 0,7 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (56 mg, 0,07 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (367 mg, 1,4 mmoles), y NaOAc (113 mg, 1,4 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **319a** como un sólido amarillo (200 mg, 38%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 638.

A temperatura ambiente, a la disolución de **319a** (150 mg, 0,24 moles) en THF/isopropanol/agua (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (70 mg, 2,9 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **319** como un sólido blanco (50 mg, 28%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 596. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,70-2,08 (m, 5 H), 2,74-2,76 (m, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,67 (s, 1 H), 3,91-3,94 (m, 3H), 4,03-4,16 (m, 4 H), 4,35 (s, 2 H), 4,48-4,50 (m, 2 H), 4,58-4,60 (m, 2 H), 4,61 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,30-7,34 (m, 2 H), 7,44-7,47 (m, 1 H), 7,98 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,12 (s, 1 H).

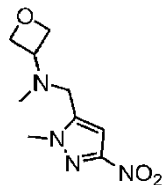
**Ejemplo 320 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 320**

**Ejemplo 320a N-Metil(1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanamina 320a**



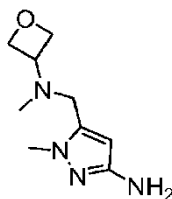
A una disolución agitada de MeNH<sub>2</sub> (30% en peso en H<sub>2</sub>O) (2,5 g, 20 mmoles) en acetona (10 ml) a 0°C (baño de hielo) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (415 mg, 3 mmoles), seguido de la adición gota a gota de una disolución de 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (220 mg, 1 mmol) en acetona (5 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (15 ml x 3), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir **320a** como un aceite amarillo (170 mg, 99%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 171.

**Ejemplo 320b N-Metil-N-((1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metil)oxetan-3-amina 320b**



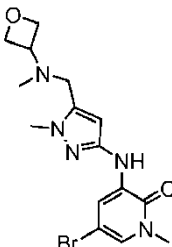
A una mezcla de **320a** (170 mg, 1 mmol) en metanol (4 ml), se le añadieron ZnCl<sub>2</sub> (1 mmol/l en éter dietílico) (2 ml, 2 mmoles) y oxetan-3-ona (150 mg, 2 mmoles) a temperatura ambiente bajo protección de nitrógeno, seguido de la adición de NaBH<sub>3</sub>CN (130 mg, 2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **320b** como un sólido amarillo (180 mg, 80%, dos etapas). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 227. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 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 320c 1-Metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-amina 320c**



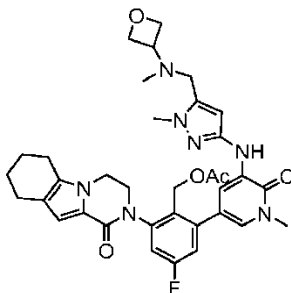
A una disolución de **320b** (1,8 g, 7,96 mmoles) en etanol (20 ml) y agua (20 ml), se le añadieron NH<sub>4</sub>Cl (3,3 g, 63,6 mmoles) y hierro en polvo (1,80 g, 31,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 h. Después de eso, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (30 ml x 3), se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para producir el producto bruto, que se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 que contiene 0,5% trietilamina para producir **320c** como un aceite amarillo (1,3 g, 83%). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 197.

**Ejemplo 320d 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 320d**



Siguiendo el Ejemplo 136d, se hicieron reaccionar **320c** y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona para dar **320d** con un rendimiento de 63%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 383. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 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).

**Ejemplo 320e Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 320e**

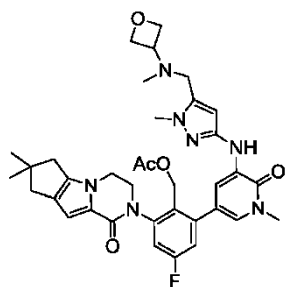


**[1234]** Siguiendo el Ejemplo 136e, **210d** se convirtió en **320e** con un rendimiento de 71%.

Siguiendo el Ejemplo 136, **320e** se convirtió en **320** con un rendimiento de 66%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 616. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, J = 9,5, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,50 (t, J = 6,5, 2H), 4,40 (t, J = 5,5, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

**Ejemplo 321 10-[5-Fluoro-2-(Hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona 321**

**Ejemplo 321a (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-fluoro-6-{1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil)metilo 321a**

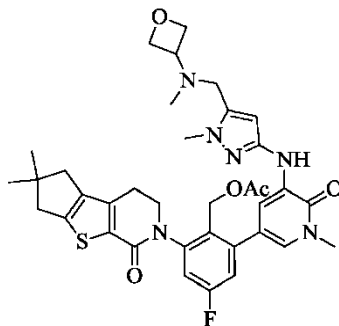


Siguiendo el Ejemplo 136e, se hicieron reaccionar 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **320d** y **230a** para dar **321a** con un rendimiento de 65%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 672.

Siguiendo el Ejemplo 136, **321a** se convirtió en **321** con un rendimiento de 59%. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 630. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,5, 1H), 7,33 (d, J = 2,5, 1H), 7,31 (d, J = 3, 1H), 7,29 (d, J = 2, 1H), 7,17 (dd, J = 9,5, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,89 (t, J = 4,5, 1H), 4,50 (t, J = 6,5, 2H), 4,40 (t, J = 6, 2H), 4,33 (d, J = 4,5, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 322 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **322****

**Ejemplo 322a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-{1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil)metilo **322a****



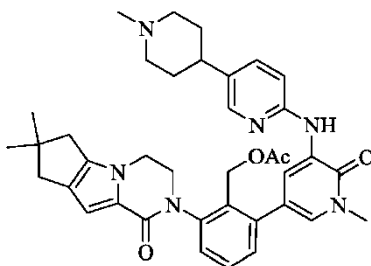
**322a**

Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **320d** (250 mg, 0,65 mmoles), 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-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (334 mg, 0,65 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (55 mg, 0,07 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (345 mg, 1,3 mmoles), y NaOAc (105 mg, 1,3 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **322a** como un sólido amarillo (300 mg, 56%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 689.

A temperatura ambiente, a una disolución de **322a** (250 mg, 0,35 moles) en THF/isopropanol/agua (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (70 mg, 2,9 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **322** como un sólido blanco (94 mg, 36%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 647. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 1,23 (s, 6 H), 2,01 (s, 3 H), 2,50-2,52 (m, 2 H), 2,76 (s, 2 H), 2,88-2,91 (m, 1 H), 3,04 (s, 1 H), 3,55-3,57 (m, 4 H), 3,70 (s, 3 H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,33-4,41 (m, 4 H), 4,50 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,88 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 7,16-7,18 (m, 1 H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 7,97 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H).

**Ejemplo 323 10-[2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxopiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **323****

**Ejemplo 323a** 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}-6-(1-metil-5-[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino)-6-oxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metilo **323a**

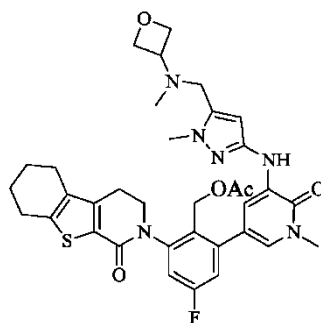
**323a**

5 Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **282c** (376 mg, 1,0 mmoles), 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}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo (478 mg, 1,0 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (168 mg, 2,0 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (546 mg, 2,0 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (84 mg, 0,1 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol para dar 15:1 **323a** como un sólido marrón (278 mg, 43%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 649.

15 A una disolución de **323a** (200 mg, 0,3 mmoles) en propan-2-ol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,1 g, 57 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **323** como un sólido blanco (41 mg, 22%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 607. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,5, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,22 (s, 6H).

**Ejemplo 324** 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **324**

**Ejemplo 324a** Acetato de (4-fluoro-2-{1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il)fenil)metilo **324a**

**324a**

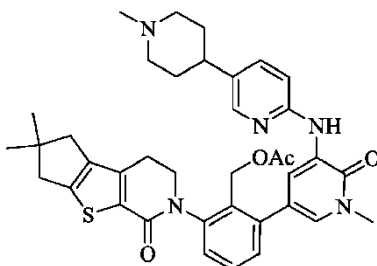
30 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **320d** (150 mg, 0,39 mmoles), acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **247b** (195 mg, 0,39 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,04 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (207 mg, 0,78 mmoles), y NaOAc (63 mg, 0,78 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **324a** como un sólido amarillo (150 mg, 56%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 675.

40 A temperatura ambiente, a una disolución de **324a** (150 mg, 0,22 moles) en THF/isopropanol/agua (6 ml/6 ml/2 ml) se añadió LiOH (70 mg, 2,9 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se le añadieron 20 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **324** como un sólido blanco (43 mg, 31 %). MS: [M+H]<sup>+</sup> 633. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 1,75-1,80 (m, 4

H), 2,00 (s, 4 H), 2,85 (s, 4 H), 2,36 (s, 1 H), 2,64 (s, 1 H), 2,78 (s, 2 H), 2,83-2,89 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,86-3,89 (m, 1 H), 4,02-4,07 (m, 1 H), 4,32 (d,  $J = 3,0$  Hz, 2 H), 4,39 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 4,49 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 4,85 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 7,15-7,18 (m, 1 H), 7,28-7,32 (m, 2 H), 7,96 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 325** 10-[2-(Hidroximetil)-3-(1-metil-5-{[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino}-6-oxopiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **325**

10 **Ejemplo 325a** 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}-6-(1-metil-5-{[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino}-6-oxopiridin-3-il)fenil)metilo **325a**



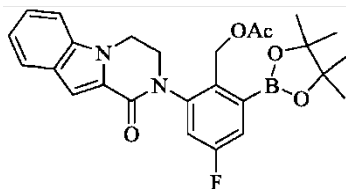
**325a**

15 Un tubo cerrado herméticamente de 25 ml se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **282c** (376 mg, 1,0 mmoles), 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}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **131a** (495 mg, 1,0 mmoles), CH<sub>3</sub>COONa (168 mg, 2,0 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (546 mg, 2,0 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (84 mg, 0,1 mmoles) suspendido en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para dar **325a** como un sólido marrón (278 mg, 42%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 666.

25 A una disolución de **325a** (200 mg, 0,3 mmoles) en isopropanol (10 ml), y tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,1 g, 57 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **325** como un sólido blanco (54 mg, 29%). MS: (M+H)<sup>+</sup> 624. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,31 (d,  $J = 8,5$ , 1H), 4,83 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

30 **Ejemplo 326** 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **326**

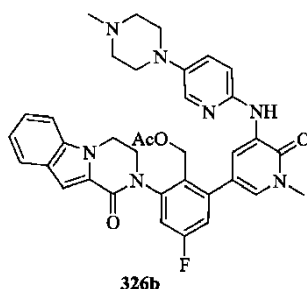
**Ejemplo 326a** Acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **326a**



**326a**

35 Siguiendo los Ejemplos 102c y 102d, se preparó **326a**.

40 **Ejemplo 326b** Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **326b**

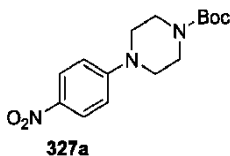


5 Siguiendo el Ejemplo 148h, se hicieron reaccionar 478 mg de **326a** y 378 mg 5-bromo-1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **197d** para dar **326b**, que se obtuvo como un sólido amarillo (324 mg, 50%). MS:  $[M+H]^+$  650.

10 Siguiendo el Ejemplo 148, se convirtieron 260 mg de **326b** en **326** como un sólido blanco (100 mg, 41%). MS:  $[M+H]^+$  607. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,58 (d, J = 2,0, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,0, 1H), 7,73 (d, J = 8,0, 1H), 7,63 (d, J = 8,0, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 1H), 7,36(m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 4,99 (d, J = 4,5, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,10 (m,1H), 3,59 (s, 3H), 3,04 (t, J = 4,0, 4H), 4,36 (t, J = 4,0, 4H), 2,20 (s, 3H).

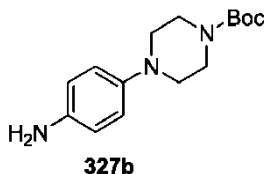
15 **Ejemplo 327 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 327**

**Ejemplo 327a 4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo 327a**



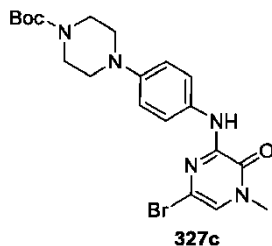
20 Siguiendo el Ejemplo 188a, se hicieron reaccionar 1-fluoro-4-nitrobenceno (2,8 g, 20 mmoles) y N-Boc-piperazina (11 g, 60 mmoles) para dar **327a** como un sólido amarillo (3 g, 51%). MS:  $[M+H]^+$  308.

**Ejemplo 327b 4-(4-Aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo 327b**



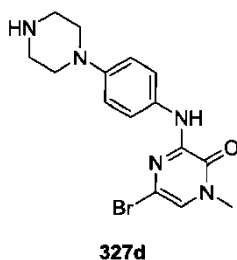
25 Siguiendo el Ejemplo 188b, **327a** se redujo a **327b** como un sólido amarillo (1,35 g, 99%). MS:  $[M+H]^+$  278.

30 **Ejemplo 327c 4-(4-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo 327c**



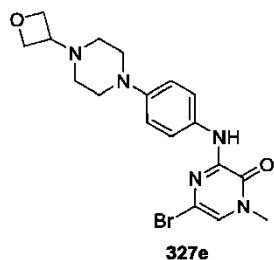
35 Siguiendo el Ejemplo 188c, se hicieron reaccionar **327b** (2,6 g, 9,4 mmoles) y 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (2,5 g, 9,4 mmoles) para dar **327c** como un sólido amarillo (2,96 g, 68%). MS:  $[M+H]^+$  464.

**Ejemplo 327d 5-Bromo-1-metil-3-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona 327d**



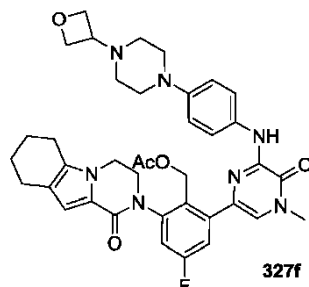
5 Siguiendo el Ejemplo 188d, **327c** se desprotegió para dar **327d** como un sólido amarillo (1,57 g, 99%). MS:  $[M+H]^+$  364.

**Ejemplo 327e 5-Bromo-1-metil-3-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil-amino)pirazin-2(1H)-ona 327e**



10 Siguiendo el Ejemplo 188e, se convirtieron 1,2 g (3 mmoles) de **327d** en **327e** como un sólido amarillo (943 mg, 75%). MS:  $[M+H]^+$  420.

**Ejemplo 327f Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 327f**



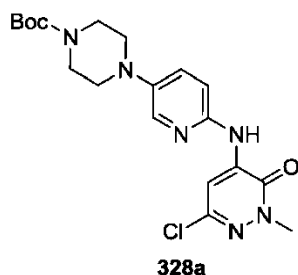
20 Siguiendo el Ejemplo 148h, se hicieron reaccionar 300 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** y 287 mg de **327e** para dar **327f** como un sólido amarillo (220 mg, 51%). LCMS:  $[M+H]^+$  696.

25 Siguiendo el Ejemplo 148, se convirtieron 220 mg de **327f** en **327** como un sólido blanco (87 mg, 42%). RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,11 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,0, 1H), 7,29 (d, J = 9,0, 1H), 6,88 (d, J = 8,5, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,56 (t, J = 6,5, 2H), 4,67 (d, t=5,5, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,10 (t, J = 4,5, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,39 (t, J = 4,5, 4H), 1,79 (s, 2H), 1,70 (s, 2H).

**Ejemplo 328 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 328**

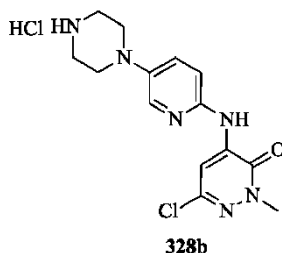
**Ejemplo 328a 4-(6-(6-Cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il-amino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato 328a**





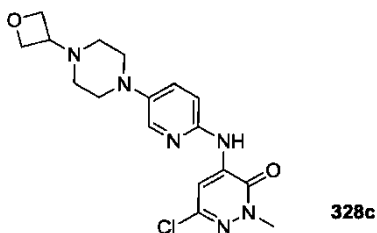
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **188b** (2,0 g, 7,2 mmoles), 4-bromo-6-cloro-2-metil-piridin-3(2H)-ona (1,6 g, 7,2 mmoles) y carbonato de cesio (4,7 g, 14,4 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (500 mg, 0,9 mmoles) y tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (450 mg, 0,45 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo para producir **328a** (1,4 g, 43%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 421.

**Ejemplo 328b Hidrocloruro de 6-cloro-2-metil-4-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 328b**



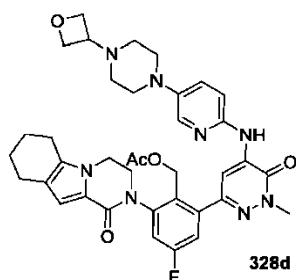
El intermedio **328a** (1,4 g, 3,3 mmoles) se suspendió en HCl 4,0 M/dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida para dar **328b** (1,1 g, 96%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 321.

**Ejemplo 328c 6-Cloro-2-metil-4-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona 328c**



Una mezcla de **328b** (1,2 g, 3,5 mmoles), oxetan-3-ona (0,5 g, 7,0 mmoles), NaBH<sub>3</sub>CN (0,44 g, 7,0 mmoles) y cloruro de cinc (0,93 g, 7,0 mmoles) en metanol (125 ml) se agitó a 50 grados durante 3,5 horas. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 25:1 para dar **328c** (0,63 g, 50%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 377.

**Ejemplo 328d Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 328d**

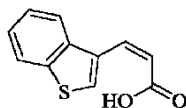


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (420 mg, 0,9 mmoles), **328c** (300 mg, 0,78 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (66 mg, 0,078 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (360 mg, 1,56 mmoles), y NaOAc (130 mg, 1,56 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **328d** como un sólido amarillo (400 mg, 72%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 696.

A la disolución de **328d** (350 mg, 0,5 moles) en THF/iPA/H<sub>2</sub>O (6 ml/6 ml/2 ml) se le añadió LiOH (600 mg, 25 mmoles) mientras se agita a temperatura ambiente. Y esta mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **328** como un sólido blanco (100 mg, 27%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,39-7,45 (m, 3 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 6,52 (s, 2 H), 4,66 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,55 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,41-4,46 (m, 3 H), 4,31-4,34 (m, 1 H), 4,11-4,18 (m, 3 H), 3,85-3,87 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,12 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 2,54-2,63 (m, 2 H), 2,46 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,39 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 1,79 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 1,69 (s, 2 H).

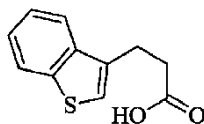
**Ejemplo 329 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-6-ona 329**

**Ejemplo 329a Ácido (2Z)-3-(1-benzotiofen-3-il)prop-2-enoico 329a**



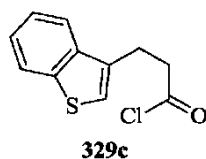
Una suspensión de benzo[b]tiofen-3-carbaldehído (4,9 g, 30 moles), ácido malónico (6,6 g, 60 mmoles) y piperidina (1 ml) en 100 ml de piridina anhidra se calentó a 110°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se recogió en 100 ml de agua, y se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH de esta disolución hasta aprox. 3. La suspensión resultante se filtró, y el sólido amarillo se recogió, se lavó con agua (3 x 30 ml), se secó a vacío para dar **329a** como un sólido amarillo (5,5 g, 89%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 205.

**Ejemplo 329b Ácido 3-(1-benzotiofen-3-il)propanoico 329b**



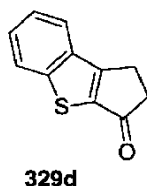
Una suspensión de **329a** (5,5 g, 27 mmoles) y Pd al 10%/C (600 mg) en metanol/acetato de etilo 1:1 (100 ml) se hidrogenó en un aparato Parr a 50 psi durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **329b** bruto como un sólido marrón (5,0 g, 90%), que se usó sin purificación adicional durante la etapa siguiente. MS: [M+H]<sup>+</sup> 207. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,81-2,84 (t, J = 8,5, 2H), 3,18-3,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,74-7,76 (d, 1H), 7,85-7,87 (d, 1H).

**Ejemplo 329c Cloruro de 3-(1-benzotiofen-3-il)propanoilo 329c**



5 Se calentó a 100°C durante 4 horas intermedio **329b** (5,0 g, 24 mmoles) en dicloruro de azufre (15 ml). La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a vacío. Se añadieron 30 ml de cloruro de metileno al residuo, y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida para dar **329c** como un sólido marrón (5,3 g, 97%), que se usó sin purificación adicional durante la etapa siguiente. MS: [M+H]<sup>+</sup> 225.

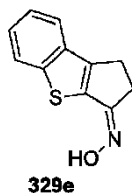
**Ejemplo 329d 7-Tiaatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-5-ona 329d**



10 A **329c** (5,0 g, 22,3 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió tricloruro de aluminio anhidro (5,9 g, 44,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La disolución de la reacción se evaporó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **329d** como un sólido amarillo (2,3 g, 55%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 189. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,05-3,07 (m, 2H), 3,21-3,23 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,88-7,91 (m, 2H).

15

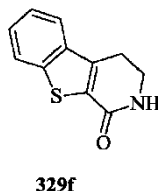
**Ejemplo 329e N-[(5Z)-7-Tiaatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-5-iliden]hidroxilamina 329e**



20 A una disolución de NH<sub>2</sub>OH.HCl (18,4 g, 266 mmoles) en MeOH (600 ml) a 0°C se le añadió lentamente CH<sub>3</sub>COONa (21,8 g, 266 mmoles). Tras agitar a 0°C durante 30 min., se añadió **329d** (10 g, 53 mmoles). La disolución de la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después se evaporó a vacío. Se añadieron 100 ml de agua al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **329e** como un sólido amarillo (10 g, 92%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 203.

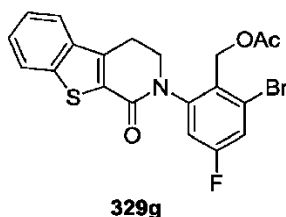
25

30 **Ejemplo 329f 8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-6-ona 329f**



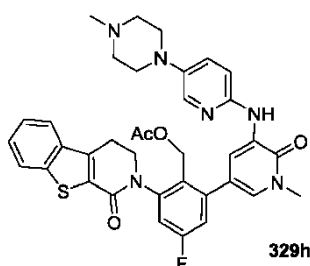
35 Una disolución de **329e** (5 g, 25 mmoles) en PPA (80 ml) se agitó a 150°C en un baño de aceite durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 150 ml de agua/hielo. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con 3 X 50 ml de agua y se secó en un horno de vacío a presión reducida para producir el producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 para dar **329f** como un sólido amarillo (3 g, 60%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 204.

40 **Ejemplo 329g Acetato de (2-bromo-4-fluoro-6-(6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-5-il)fenil)metilo 329g**



Una mezcla de **329f** (700 mg, 3,4 mmoles), **197c** (3,35 g, 10,2 mmoles), XantPhos (200 mg, 0,34 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (316 mg, 0,34 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,25 g, 6,8 mmoles) en dioxano (50 ml) se calentó a 100°C durante 15 h en una atmósfera de argón. Después se filtró y se evaporó a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3 para dar **329g** como un sólido blanco (500 mg, 33%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 448.

**Ejemplo 329h** [4-Fluoro-2-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-5-il}fenil]metilo **329h**

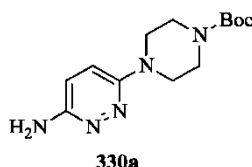


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de **329g** (300 mg, 0,66 mmoles), ácido 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico **197f** (690 mg, 1,32 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (54 mg, 0,066 mmoles), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141 mg, 1,32 mmoles) en DMF (22 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Y la mezcla de reacción se calentó a 130°C en un microondas durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 15:1 para dar **329h** como un sólido marrón (300 mg, 67%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 667.

A temperatura ambiente, a una disolución de **329h** (250 mg, 0,38 moles) en THF/isopropanol/agua (10 ml/10 ml/2 ml) se le añadió LiOH (90 mg, 38 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para producir **329** como un sólido marrón (37 mg, 16%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 625. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 1,31 (s, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,65-2,69 (m, 4H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,11-4,16 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,50-4,56 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,89-7,95 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).

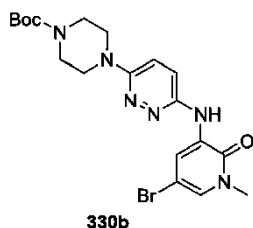
**Ejemplo 330** 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **330**

**Ejemplo 330a** 4-(6-Aminopiridazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **330a**



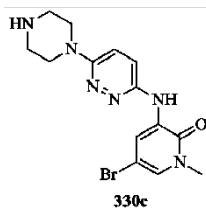
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 6-cloropiridazin-3-amina (2,58 g, 20 mmoles) y N-Boc-piperazina (22,3 g, 120 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 140°C y se agitó durante 2 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo (100 ml), y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **330a** como un sólido amarillo (3,5 g, 60%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 280.

**Ejemplo 330b** 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **330b**



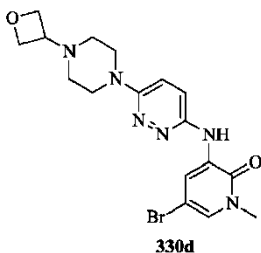
5 Siguiendo el Ejemplo 188c, se hicieron reaccionar 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (536 mg, 2,0 mmoles) y **330a** (558 mg, 2,0 mmoles) para dar **330b** como un sólido amarillo (560 mg, 60%). MS:  $[M+H]^+$  467.

**Ejemplo 330c 5-Bromo-1-metil-3-(6-(piperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 330c**



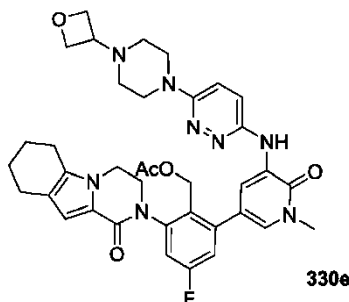
10 Siguiendo el Ejemplo 188d, 560 mg (1,2 mmoles) de **330b** se desprotegeron para dar **330c** como un sólido amarillo (440 mg, 99%). MS:  $[M+H]^+$  367.

**Ejemplo 330d 5-Bromo-1-metil-3-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona 330d**



20 Siguiendo el Ejemplo 210a, se convirtieron 400 mg (1,1 mmoles) de **330c** en **330d** como un sólido amarillo (312 mg, 68%). MS:  $[M+H]^+$  421.

**Ejemplo 330e Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 330e**



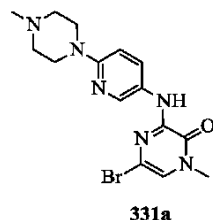
25 Siguiendo el Ejemplo 210a, se hicieron reaccionar 207 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (0,43 mmoles) y 180 mg de **330d** (0,43 mmoles) para dar **330e** como un sólido amarillo (156 mg, 51%). MS:  $[M+H]^+$  697.

30 Siguiendo el Ejemplo 210, **330e** (150 mg 0,22 mmoles) se hidrolizó para dar **330** como un sólido amarillo (60 mg, 42%). LCMS:  $[M+H]^+$  655. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,67 (d, J = 2,5, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,0, 1H), 7,12 (dd, J = 8,5, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,69 (m, 4H), 4,51 (d, J = 11, 1H), 4,20 (m, 5H), 3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (m, 5H), 2,60 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 1,90 (s, 2H), 1,80 (s, 2H).

**Ejemplo 331 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H) 331**

**Ejemplo 331a 5-Bromo-1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona 331a**

5

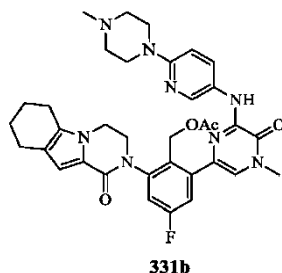


Una mezcla de 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (1 g, 5,2 mmoles) preparada según el documento US 2009/0318448, 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,7 g, 6,2 mmoles), e isopropanol (20 ml) se agitó a reflujo durante 16 h. Después de que la reacción se terminó, el disolvente se eliminó para dar **331a** como un sólido marrón (500 mg, 30%). MS:  $[M+H]^+$  379.

10

**Ejemplo 331b Acetato de 4-fluoro-2-(4-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 331b**

15



Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de **331a** (400 mg, 1 mmol), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** (578 mg, 1,2 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,1 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (760 mg, 2 mmoles), y NaOAc (164 mg, 2 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>, y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **331b** como un sólido amarillo (100 mg, 14%). MS:  $[M+H]^+$  655.

20

25

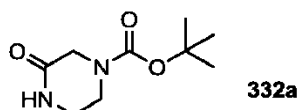
A la disolución de **331b** (100 mg, 0,15 mmoles) en THF/isopropanol/agua (2 ml/2 ml/1 ml) se le añadió LiOH (15 mg, 0,75 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 1 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (90 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó mediante HPLC prep. para dar **331** como un sólido amarillo (42 mg, 45%). MS:  $[M+H]^+$  613. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,35 (q, *J* = 2,5, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,82-6,80 (d, *J* = 9, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 3H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,40-3,34 (m, 5H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,51-2,45 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 4H).

30

**Ejemplo 332 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 332**

**Ejemplo 332a 3-Oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo 332a**

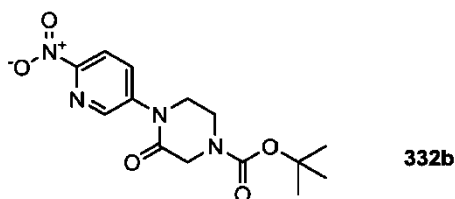
40



A un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml seco equipado con una barra agitadora se le añadió piperazin-2-ona (5,0 g, 50 mmoles), diclorometano anhidro (60 ml), y Et<sub>3</sub>N (3,2 ml, 22,5 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La capa orgánica se concentró a presión reducida para producir **332a** (10 g, 99%).

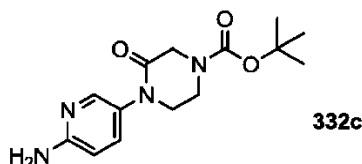
45

**Ejemplo 332b 4-(6-Nitropiridin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo 332b**



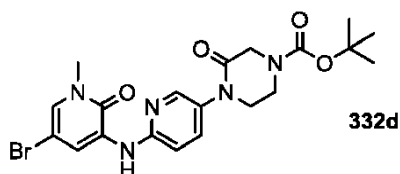
5 Un vial de microondas se cargó con **332a** (1,5 g, 7,5 mmoles) en 30 ml de 1,4-dioxano anhidro, 5-bromo-2-nitropiridina (1,27 g, 6,25 mmoles), diacetoxipaladio (71,8 mg, 0,32 mmoles), Xantphos (278 mg, 0,48 mmoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,04 g, 6,25 mmoles). Tras tres ciclos de vacío/ráfaga de argón, se calentó a 120°C con irradiación de microondas durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para producir **332b** como un sólido amarillo (1,1 g, 54%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 323. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,15 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,91 (m, 4H).

#### Ejemplo 332c 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo **332c**



15 A una disolución de **332b** (1,1 g, 3,4 mmoles) en metanol (20 ml) se le añadió Pd/C (10%) (250 mg). Tras tres ciclos de vacío/ráfaga de H<sub>2</sub>, la mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío para producir **332c** (946 mg, 95%), que se usó durante la etapa siguiente sin purificación adicional. MS: [M+H]<sup>+</sup> 293.

#### Ejemplo 332d 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo **332d**



25 Una vasija de reacción se cargó con **332c** (946 mg, 3,2 mmoles) en 40 ml de 1,4-dioxano anhidro, 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,11 g, 4,2 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (146 mg, 0,16 mmoles), Xantphos (185 mg, 0,32 mmoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 g, 8,0 mmoles). Tras tres ciclos de vacío/ráfaga de argón, se agitó a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **332d** como un sólido amarillo (706 mg, 46%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 479.

#### Ejemplo 332e 1-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il) piperazin-2-ona **332e**

35 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con HCl en 1,4-dioxano (20 ml) y **332d** (706 mg, 1,47 mmoles). La mezcla se agitó a 65°C durante 6 h. Después se concentró a presión reducida para producir **332e** como un sólido amarillo (500 mg, 90%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 379.

#### Ejemplo 332f 1-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-4-metilpiperazin-2-ona **332f**

40

**332f**

45 A una disolución de 1-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)piperazin-2-ona (**332e**) (500 mg, 1,32 mmoles) en metanol (20 ml) se le añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (2,0 g, 13,2 mmoles), formaldehído (30% ac., 8 ml), y ácido acético (2,7 ml, 45 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta

11-13 mediante adición de NaOH (1M). Después se extrajo con cloruro de metileno tres veces. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **332f** como un sólido gris (312 mg, 60%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 393. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

**Ejemplo 332g Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo 332g**

Una vasija de reacción se cargó con la mezcla de 1-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-4-metilpiperazin-2-ona (**332f**) (0,3 g, 0,76 mmoles), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encilo **210d** (0,37 g, 0,76 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (65 mg, 0,076 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (325 mg, 1,53 mmoles), y NaOAc (125 mg, 1,53 mmoles) en MeCN (15 ml) y agua (1 ml). Después se burbujeó con argón durante 15 min. y se calentó a 110°C durante 3 h. Tras evaporar el disolvente a vacío, el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **332g** (0,4 g, 63%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 668.

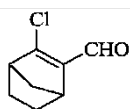
Una mezcla de **332g** (350 mg, 0,52 mmoles) y LiOH hidratado (1,1 g, 26 mmoles) en isopropanol (3 ml), THF (3 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30°C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (30 ml x 3). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **332** como un sólido amarillo (120 mg, 32%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 626. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,27 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

**Ejemplo 333 2-(5-Fluoro-2-(metoximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 333**

A una disolución de 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **197** (200 mg, 0,33 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 mg, 0,99 mmoles) en DMF (30 ml) se le añadió la disolución de yodometano (70 mg, 0,50 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después se filtró, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **333** como un sólido amarillo (165 mg, 80%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 626. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,59 (d, J = 2,0, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,0, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,54 (s, 4H), 3,44 (s, 4H), 3,12 (s, 6H), 2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,68 (s, 2H).

**Ejemplo 334 Acetato de {4-fluoro-2-[1-metil-5-(5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,1</sup>0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il)fenil}metilo 334**

**Ejemplo 334a 3-Clorobiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-carbaldehído 334a**

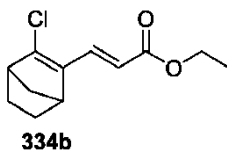


**334a**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml 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 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió oxiclورو de fósforo (15,3 g, 100 mmoles) durante un período de 5 minutos, mientras se mantiene la temperatura de la reacción entre 0 y 10°C. El baño de enfriamiento se eliminó, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de biciclo[2,2,1]heptan-2-ona (5,50 g, 50,0 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml), y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante toda la noche. Después de este tiempo, la reacción se vertió en una disolución de monohidrogenofosfato de potasio (43,5 g, 250 mmoles) en agua (200 ml) y se agitó durante 15 minutos. La capa 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 capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:100 para dar **334a** como un aceite 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 (s, 1H), 3,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,67 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 1,41-1,17 (m, 3H).

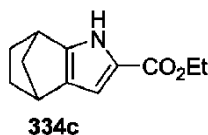
**Ejemplo 334b 3-(3-Clorobiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)acrilato de (E)-etilo 334b**





5 A una disolución de **334a** (9,0 g, 57,7 mmoles) en cloruro de metileno (250 ml) se le añadió 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfaniliden)acetato de etilo (20 g, 57,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras la reacción, la disolución de la reacción se evaporó a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:100 para dar **334b** como un aceite amarillo (6,0 g, 46%). MS:  $[M+H]^+$  227.

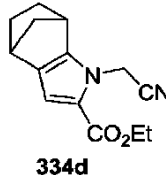
10 **Ejemplo 334c 3-Azatriciclo[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dien-4-carboxilato de etilo 334c**



15 A una disolución de **334b** (5,0 g, 22 mmoles) en DMSO (30 ml) se le añadió  $NaN_3$  (2,2 g, 33 mmoles), y la mezcla se calentó a 105°C durante 6 horas. Se añadió agua (13 ml) a la mezcla de reacción tras enfriar hasta la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **334c** como un sólido marrón (2,7 g, 60%). MS:  $[M+H]^+$  206. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,51 (s, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,14-4,19 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,73 (d, 1H), 1,22-1,25 (t, J = 6,5, 3H), 0,89-0,91 (m, 2H).

20

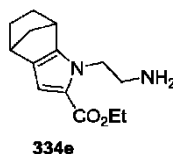
**Ejemplo 334d 3-(Cianometil)-3-azatriciclo[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dien-4-carboxilato de etilo 334d**



25 A una disolución de **334c** (3,0 g, 14,6 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se le añadió NaH (880 mg, 22 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

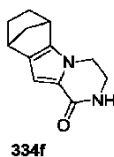
30 Se añadió 2-bromoacetnitrilo (3,5 g, 29,3 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 65°C durante 1 hora. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Tras la reacción, se añadió agua (30 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 ml). La fase orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **334d** como un sólido marrón (2,6 g, 72%). MS:  $[M+H]^+$  245.

35 **Ejemplo 334e 3-(2-Aminoetil)-3-azatriciclo[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dien-4-carboxilato de etilo 334e**



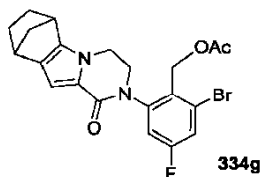
40 Una suspensión de **334d** (4,0 g, 16 mmoles) y níquel Raney (400 mg) en metanol (60 ml) se hidrogenó en un aparato Parr a 50 psi durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **334e** como un sólido amarillo (2 g, 50%). MS:  $[M+H]^+$  249.

45 **Ejemplo 334f 3,6-Diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,1</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona 334f**



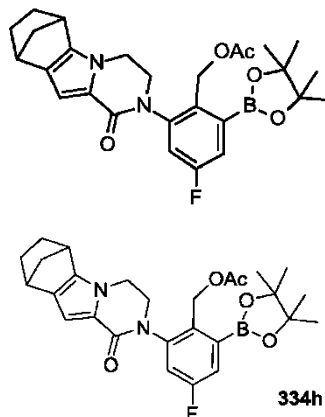
5 A una disolución de 3-(2-aminoetil)-3-azatriciclo[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dien-4-carboxilato de etilo (**334e**) (1,8 g, 7,2 mmoles) en etanol (40 ml) se le añadió metóxido de sodio (2,5 g, 36 mmoles). La mezcla se calentó a 65°C durante 12 horas. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **334f** como un sólido marrón (800 mg, 53%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 203.

10 **Ejemplo 334g Acetato de (2-bromo-4-fluoro-6-{7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,1</sup>0.0<sup>3,8</sup>]}tetradeca-2(10),8-dien-6-il}fenil)metilo 334g**



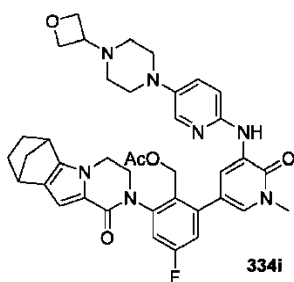
15 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con **334f** (800 mg, 4 mmoles) y **197c** (3,8 g, 12 mmoles) en dioxano (25 ml), y carbonato de cesio (2,6 g, 8 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 min., se añadieron XantPhos (230 mg, 0,4 mmoles) y tris(dibencilidenaetona)-dipaladio(0) (362 mg, 0,4 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml x 3), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:5 para dar **334g** como un sólido marrón (1,3 g, 72%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 447.

25 **Ejemplo 334h Acetato de (4-fluoro-2-{7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,1</sup>0.0<sup>3,8</sup>]}tetradeca-2(10),8-dien-6-il)-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo 334h**



30 A una disolución de **334g** (450 mg, 1,0 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (770 mg, 3,0 mmoles) en dioxano (40 ml) se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (82 mg, 0,1 mmoles) y CH<sub>3</sub>COOK (593 mg, 6 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h en una atmósfera de argón. Tras la reacción, la mezcla se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:4 para dar **334h** como un sólido marrón (400 mg, 80%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 495.

35 **Ejemplo 334i Acetato de {4-fluoro-2-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-{7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,1</sup>0.0<sup>3,8</sup>]}tetradeca-2(10),8-dien-6-il}fenil)metilo 334i**

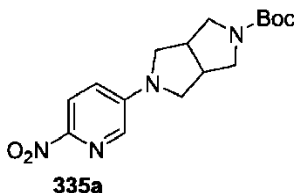


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con **334h** (300 mg, 0,6 mmoles), **188e** (254 mg, 0,6 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (129 mg, 1,2 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (50 mg, 0,06 mmoles) suspendido en DMF (20 ml), y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml). La mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 5 horas. Tras la reacción, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2X), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua/ $\text{CH}_3\text{CN}$  1:5 para dar **334i** como un sólido marrón (300 mg, 70%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  708.

A temperatura ambiente, a la disolución de **334i** (280 mg, 0,4 moles) en THF/isopropanol/agua (10 ml/10 ml/2 ml) se le añadió LiOH (950 mg, 40 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua/ $\text{CH}_3\text{CN}$  1:4 para dar **334** como un sólido blanco (160 mg, 67%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  666. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, MEOD)  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,72-4,75 (t,  $J = 6,5$ , 1H), 4,63-4,66 (t,  $J = 6$ , 2H), 4,47-4,56 (M, 2H), 4,21-4,39 (m, 3 H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,17-3,19 (t,  $J = 4,5$ , 4H), 2,71 (s, 1H), 2,53-2,55 (t,  $J = 5$ , 4H), 1,88-1,95 (m, 3H), 1,67-1,69 (m, 1H), 1,04-1,17 (m, 2H).

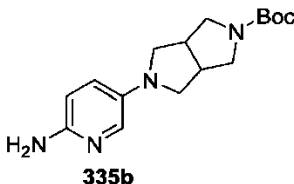
**Ejemplo 335 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 335**

**Ejemplo 335a 5-(6-Nitropiridin-3-il)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo 335a**



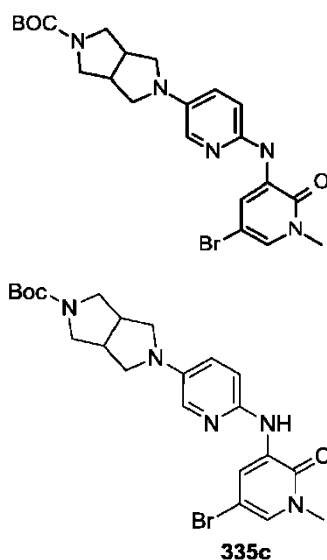
Siguiendo el Ejemplo 188a, la reacción de 404 mg de hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (2 mmoles) y 566 mg de 5-fluoro-2-nitropiridina (1,1 mmoles) dio **335a** como un sólido amarillo (234 mg, 35%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  335. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,18 (d,  $J = 9,0$ , 1H), 7,87 (d,  $J = 3,5$ , 1H), 7,06 (dd,  $J = 9,0$ , 1H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

**Ejemplo 335b 5-(6-Aminopiridin-3-il)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo 335b**



Siguiendo el Ejemplo 188b, se redujeron 234 mg de **335a** (0,7 mmoles) para dar **335b** como un sólido amarillo (213 mg, 99%). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  305

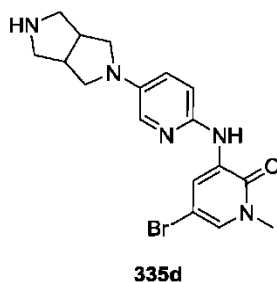
**Ejemplo 335c 5-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo 335c**



5 Siguiendo el Ejemplo 188c, se hicieron reaccionar 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (212 mg, 0,79 mmoles) y **335b** (200 mg, 0,66 mmoles) para dar **335c** como un sólido amarillo (194 mg, 60%). MS:  $[M+H]^+$  492.

**Ejemplo 335d** 5-Bromo-3-(5-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino-1-metilpiridin-2(1H)-ona **335d**

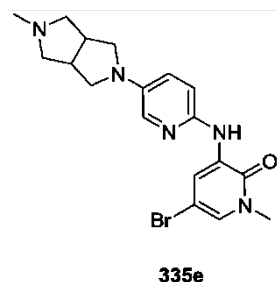
10



15 Siguiendo el Ejemplo 188d, se desprotegeron 194 mg (0,4 mmoles) de **335c** para dar **335d** como un sólido amarillo (154 mg, 99%). MS:  $[M+H]^+$  392.

15

**Ejemplo 335e** 5-Bromo-1-metil-3-(5-(5-metil-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **335e**

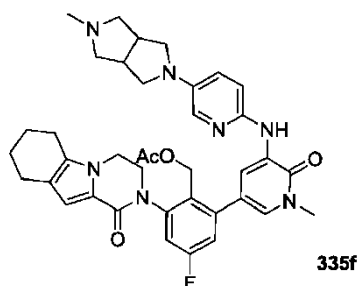


20

20 Siguiendo el Ejemplo 188e, se metilaron 154 mg (0,4 mmoles) de **335d** para dar **335e** como un sólido amarillo (119 mg, 75%). MS:  $[M+H]^+$  404.

25

**Ejemplo 335f** Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(5-metil-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)encilo **335f**

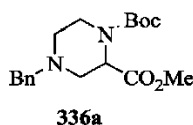


5 Siguiendo el Ejemplo 148h, se hicieron reaccionar 142 mg de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (0,29 mmoles) y 119 mg de **335e** (0,29 mmoles) para dar **335f** como un sólido amarillo (100 mg, 51%). LCMS:  $[M+H]^+$  680.

10 Siguiendo el Ejemplo 148, 100 mg de **335f** (0,15 mmoles), se obtuvo **335** como un sólido blanco (39 mg, 42%). RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,45 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,70 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (dd,  $J = 9,0$ , 1H), 6,95 (dd,  $J = 6,0$ , 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (d,  $J = 9,0$ , 1H), 4,54 (d,  $J = 11,0$ , 1H), 4,31 (m, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,80 (s, 2H).

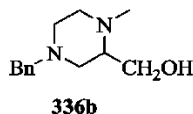
15 **Ejemplo 336 2-(5-Fluoro-3-(5-(5-(3-(fluorometil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 336**

**Ejemplo 336a 4-Bencilpiperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo 336a**



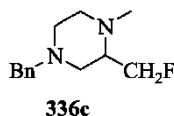
20 A un matraz de fondo redondo de 100 ml seco equipado con una barra agitadora bajo  $N_2$  se le añadió piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (5 g, 20,5 mmoles), acetonitrilo anhidro (60 ml), bromuro de bencilo (2,7 ml, 22,5 mmoles), y trietilamina (8,5 ml, 61,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a  $71^\circ C$  durante 45 minutos y se concentró a presión reducida. Después se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 8:1 para producir **336a** (4,5 g, 66%). MS:  $[M+H]^+$  335. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,28 (m, 5H), 4,60 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,57 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,47 (s, 5H), 1,42 (s, 4H).

30 **Ejemplo 336b (4-Bencil-1-metilpiperazin-2-il)metanol 336b**



35 A una disolución de **336a** (1 g, 2,99 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (342 mg, 8,98 mmoles) a  $0^\circ C$ , y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se puso a reflujo durante 3 h, y la mezcla de reacción se vertió en hielo en porciones. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. Tras la adición de 100 ml de salmuera al residuo, se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, y se concentró para producir **336b** como un aceite amarillo (0,60 g, 91%). MS:  $[M+H]^+$  221.

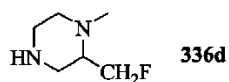
40 **Ejemplo 336c 4-Bencil-2-(fluorometil)-1-metilpiperazina 336c**



45 A una disolución enfriada con hielo de trifluoruro de dietilaminoazufre (10,8 ml, 81,8 mmoles) en cloruro de metileno bajo  $N_2$  se le añadió gota a gota **336b** (9,0 g, 40,9 mmoles) en cloruro de metileno. La disolución amarilla se agitó a  $0^\circ C$  durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con  $NaHCO_3$ , y la capa orgánica se separó y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El producto bruto se purificó sobre cromatografía en

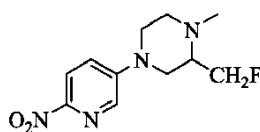
columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **336c** como un aceite amarillo (3,0 g, 33%). MS:  $[M+H]^+$  223. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7,28 (m, 5H), 4,50 (m, 0,5H), 4,43 (m, 1H), 4,35 (m, 0,5H), 3,45 (s, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

5 **Ejemplo 336d 2-(Fluorometil)-1-metilpiperazina 336d**



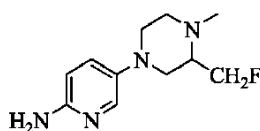
10 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **336c** (3,0 g, 13,5 mmoles), metanol (80 ml), y Pd/C (10%) (300 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo  $H_2$  durante 15 h. Tras terminar la reacción, se filtró y se concentró para producir **336d** como un aceite amarillo (1,6 g, 90%).

15 **Ejemplo 336e 2-(Fluorometil)-1-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina 336e**



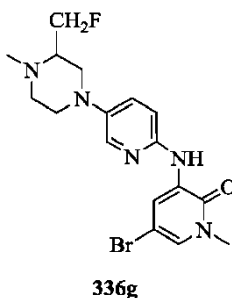
20 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **336d** (1,6 g, 12,1 mmoles), 5-bromo-2-nitropiridina (3,7 g, 18,2 mmoles), y carbonato de cesio (9,9 g, 30,2 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (700 mg, 0,12 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (550 mg, 0,06 mmoles). Tras tres ciclos de vacío/ráfaga de argón, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y se concentró para producir un sólido negro como un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 100:1 para producir **336e** como un sólido amarillo (2,6 g, 76%). MS:  $[M+H]^+$  255. RMN  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,20 (m, 2H), 7,52 (dd,  $J = 9$ , 1H), 4,72 (m, 0,5H), 4,64 (m, 1H), 4,56 (m, 0,5H), 4,01 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

30 **Ejemplo 336f 5-(3-(Fluorometil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina 336f**



35 Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **336e** (2,6 g, 10,2 mmoles), metanol (50 ml), y Pd/C (10%) (260 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo  $H_2$  durante 15 h. Tras terminar la reacción, se filtró y se concentró para producir **336f** como un aceite negro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS:  $[M+H]^+$  225.

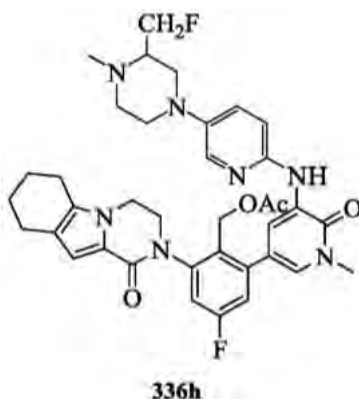
40 **Ejemplo 336g 5-Bromo-3-(5-(3-(fluorometil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 336g**



Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), **336f** (bruto, 14,1 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,5 g, 16,9

mmoles), y carbonato de cesio (11,5 g, 35,2 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 min., se añadieron Xantphos (820 mg, 1,41 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (645 mg, 0,7 mmoles). Tras tres ciclos de vacío/ráfaga de argón, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró para producir un sólido negro, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (desde 100:1 hasta 50:1) para producir **336g** como un sólido amarillo (3,1 g, 50%). MS:  $[M+H]^+$  410.

**Ejemplo 336h Acetato de 4-fluoro-2-(5-(5-(3-(fluorometil)-4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 336h**

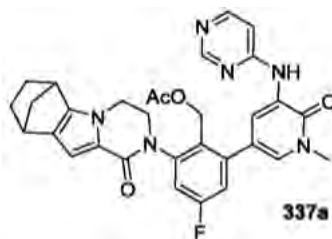


Una vasija reacción se cargó con una mezcla de **336g** (1 g, 2,4 mmoles), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **210d** (1,3 g, 2,68 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (190 mg, 0,24 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 g, 4,8 mmoles), y NaOAc (390 mg, 4,8 mmoles) en MeCN (15 ml) y agua (1,5 ml). Se burbujó con nitrógeno durante 30 min. y después se calentó a 110°C durante 3 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 5:1 para producir **336h** (0,80 g, 45%). MS:  $[M+H]^+$  686.

Una mezcla de **336h** (750 mg, 1,09 mmoles) y LiOH hidratado (2,3 g, 55 mmoles) en isopropanol (10 ml), THF (10 ml), y agua (10 ml) se agitó a 30°C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (30 ml x 3). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó sobre columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para producir **336** como un sólido amarillo (700 mg, 93%). MS:  $[M+H]^+$  644. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,54 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,46-4,69 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,49 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,79, (m, 2H).

**Ejemplo 337 6-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-6-oxo-5-[(pirimidin-4-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona 337**

**Ejemplo 337a Acetato de (4-fluoro-2-{1-metil-6-oxo-5-[(pirimidin-4-il)amino]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-6-{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}fenil)metilo 337a**

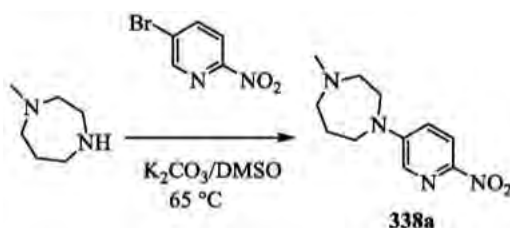


Un tubo cerrado herméticamente se cargó con acetato de (2-bromo-4-fluoro-6-{7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il}fenil)metilo **334g** (400 mg, 0,9 mmoles), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **109c** (294 mg, 0,9 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (190 mg, 1,8 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (73 mg, 0,09 mmoles) suspendido en DMF (20 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. Después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 15:1 para dar **337a** como un sólido marrón (300 mg, 58%). MS:  $[M+H]^+$  569.

A temperatura ambiente, a la disolución de **337a** (270 mg, 0,47 moles) en THF/isopropanol/agua (10 ml/10 ml/2 ml) se añadió LiOH (1,1 g, 47 mmoles) mientras se agita. Esta mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 3). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante Combi-flash de fase inversa eluyendo con 0,3% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN 1:5 para dar **337** como un sólido blanco (138 mg, 48%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 527. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 8,87 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,48-4,55 (m, 2H), 4,18-4,40 (m, 3H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,72 (s, 3 H), 3,45-3,48 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 3H), 1,67-1,69 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,12-1,17 (m, 1H), 1,02-1,07 (m, 1H).

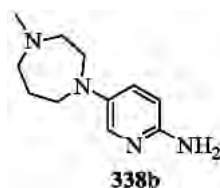
**Ejemplo 338 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 338**

**Ejemplo 338a 1-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)-1,4-diazepano 338a**



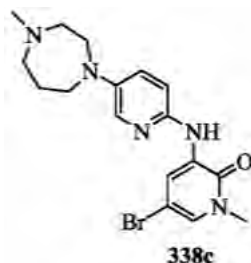
A una disolución de 1-metil-1,4-diazepano (1 g, 8,8 mmoles) en DMSO (20 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4 g, 18 mmoles) y 5-bromo-2-nitropiridina (51-7) (1,78 g, 8,8 mmoles). La mezcla se agitó a 65°C durante toda la noche. Se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. El sólido resultante se recogió y se secó a vacío. El sólido se purificó adicionalmente mediante columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 y después cloruro de metileno para dar **338a** como un sólido amarillo (800 mg, 69%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 236.

**Ejemplo 338b 1-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)-1,4-diazepano 338b**



Una botella de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **338a** (0,8 g, 3,4 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 100 mg) y metanol (100 ml). La botella se vació, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después el hidrógeno se vació y se cargó nitrógeno a la botella. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **338b** (0,6 g, bruto). MS: [M+H]<sup>+</sup> 207.

**Ejemplo 338c 5-Bromo-1-metil-3-(5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona 338c**

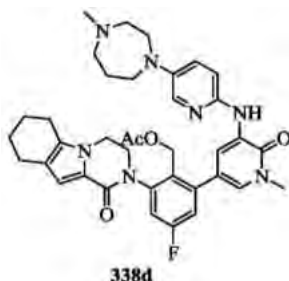


Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **338b** (968 mg, 4,7 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmoles) y carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la disolución resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (272 mg, 0,47 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (430 mg, 0,47 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se



concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo para producir **338c** (918 mg, 50%). MS:  $[M+H]^+$  392.

5 **Ejemplo 338d Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 338d**

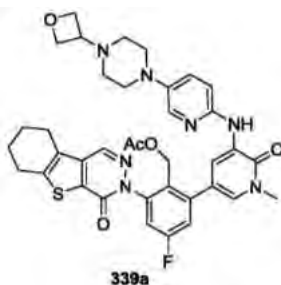


10 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con la mezcla de **338c** (274 mg, 0,7 mmoles), **210d** (337 mg, 0,7 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,04 mmoles), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (372 mg, 1,4 mmoles), y NaOAc (115 mg, 1,4 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Y la mezcla de reacción se calentó a 110°C con irradiación de microondas durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para producir **338d** como un sólido amarillo (120 mg, 43%). MS:  $[M+H]^+$  668.

15 A una disolución de **338d** (120 mg, 0,18 mmoles) en propan-2-ol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH (1,1 g, 57 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. Después se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir **338** como un sólido blanco (60 mg, 54%). MS:  $(M+H)^+$  626. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,88 (d, J = 11,5, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 1,75 (m, 6H).

20 **Ejemplo 339 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7),3(4)-trien-6-ona 339**

25 **Ejemplo 339a Acetato de [4-fluoro-2-(1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)fenil]metilo 339a**

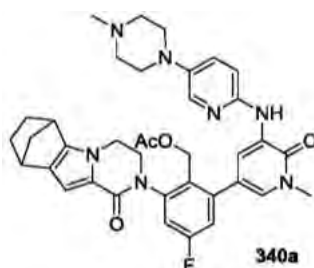


30 Siguiendo el Ejemplo 210e, se convirtieron 150 mg de acetato de (0,30 mmoles) de (4-fluoro-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **341b** en **339a** como un sólido amarillo (129 mg, 60%). MS:  $[M+H]^+$  712.

35 Siguiendo el Ejemplo 148, se convirtieron 120 mg de **339a** (0,17 mmoles) en **339** como un sólido blanco (56 mg, 50%). MS:  $[M+H]^+$  670. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,07 (t, J = 9,0 Hz, 4H) 2,93 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,38 (t, J = 9,0 Hz, 4H), 1,87 (m, 4H).

40 **Ejemplo 340 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 340**

45 **Ejemplo 340a Acetato de {4-fluoro-2-[1-metil-5-({5-[4-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(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)fenil]metilo 340a**

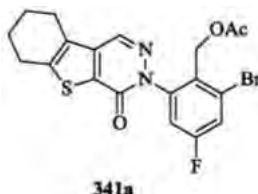


Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con acetato de (2-bromo-4-fluoro-6-{7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il}fenil)metilo **334g** (293 mg, 0,65 mmoles), ácido 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico **197f** (450 mg, 1,3 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (54 mg, 0,065 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2,0 M (2,0 equiv.), y 1,2-dimetoxietano (18 ml). Tras tres ciclos de vacío/ráfaga de argón, la mezcla se calentó a 130°C con irradiación de microondas durante 0,5 h. Después se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con diclorometano/metanol 10:1 para producir **340a** como un sólido marrón (130 mg, 33%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 666.

Una mezcla de **340a** (130 mg, 0,20 mmoles) y LiOH (470 mg, 20,0 mmoles) en isopropanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con HPLC prep. para producir **340** (50 mg, 41%). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 624. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MEOD) δ 8,54 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,02-7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,67-6,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,46-4,55 (m, 2H), 4,18-4,38 (m, 3H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,46-3,48 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 4H), 2,62-2,64 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 3H), 1,67-1,69 (m, 1H), 1,01-1,30 (m, 2H).

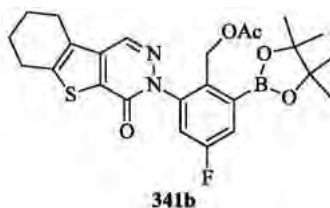
**Ejemplo 341** 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **341**

**Ejemplo 341a** Acetato de (2-bromo-4-fluoro-6-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}fenil)metilo **341a**



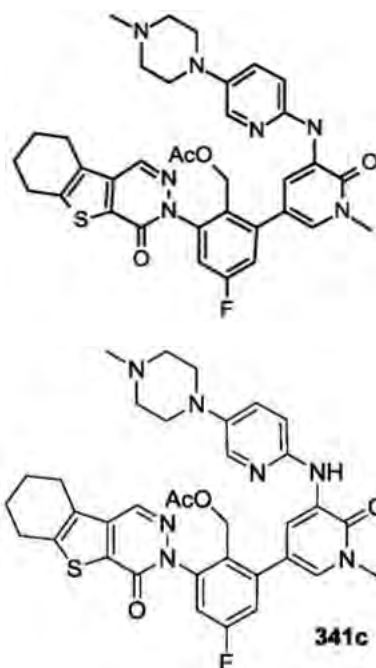
Un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona (1 g, 4,85 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo **197c** (4,8 g, 14,6 mmoles), yoduro de cobre(I) (553 mg, 2,9 mmoles), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (512 mg, 5,82 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 g, 9,7 mmoles), y 1,4-dioxano (50 ml). El sistema se vació y después se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Se adjuntó un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para producir **341a** como un sólido amarillo (437 mg, 20%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 451.

**Ejemplo 341b** Acetato de (4-fluoro-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}-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **341b**



Siguiendo el Ejemplo 210d, **341a** (400 mg 0,88 mmoles) se convirtió en **341b** como un sólido amarillo (353 mg, 80%). MS: [M+H]<sup>+</sup> 499.

**Ejemplo 341c** Acetato de [4-fluoro-2-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}fenil]metilo **341c**

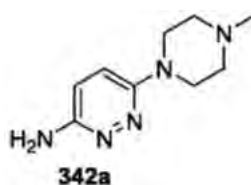


5 Siguiendo el Ejemplo 210a, se convirtieron 180 mg (0,36 mmoles) de **341b** en **341c** como un sólido amarillo (120 mg, 50%). MS:  $[M+H]^+$  670.

10 Siguiendo el Ejemplo 148, se convirtieron 120 mg de **341c** (0,18 mmoles) en **341** como un sólido blanco (46 mg, 41%). MS:  $[M+H]^+$  628. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (dd,  $J = 8,0$ , 1H), 6,82 (d,  $J = 9,0$ , 1H), 4,31 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (t,  $J = 4,5$ , 4H), 2,99 (t,  $J = 5,0$ , 2H), 2,87 (t,  $J = 5,5$ , 2H), 2,60 (t,  $J = 5,0$ , 4H), 2,37 (s, 3H), 1,99 (s, 4H).

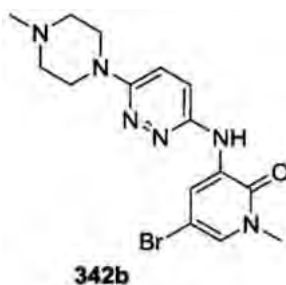
15 **Ejemplo 342 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona 342**

**Ejemplo 342a 6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridazin-3-amina 342a**



20 Un tubo cerrado herméticamente equipado con un agitador magnético se cargó con 6-cloro-piridazin-3-amina (1,3 g, 10 mmoles) y 1-metilpiperazina (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 170°C durante 3 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con  $CH_3CN$  (20 ml) para producir **342a** como un sólido amarillo (1,5 g, 78%). MS:  $[M+H]^+$  194. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7,12 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,27 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H), 2,40 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H), 2,20 (s, 3H).

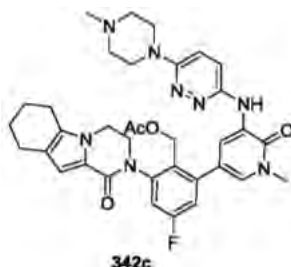
**Ejemplo 342b 5-Bromo-1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-piridin-2(1H)-ona 342b**



30

Siguiendo el Ejemplo 188c, **342a** (580 mg, 3,0 mmoles) se convirtió en **342b** como un sólido amarillo (920 mg, 80%). MS:  $[M+H]^+$  381.

5 **Ejemplo 342c Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo 342c**



10 Siguiendo el Ejemplo 188f, 482 mg de 342b (1,0 mmoles) y 379 mg de 5-bromo-1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona (1,0 mmoles) se hicieron reaccionar para dar 342c como un sólido amarillo (261 mg, 40%). MS:  $[M+H]^+$  655.

15 Siguiendo el Ejemplo 188, **342c** (150 mg 0,23 mmoles) se convirtió en **342** como un sólido blanco (73 mg, 52%). LCMS:  $[M+H]^+$  613. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,0 Hz, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 9,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 11,0 Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54 (m, 4H), 2,58 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

20 **Ejemplo 901: ensayo bioquímico de la Btk**

Un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico estándar de la cinasa Btk que puede utilizarse para ensayar compuestos de fórmula I es como sigue. Se preparó una mezcla madre sin enzima Btk que contenía tampón de cinasa Cell Signaling 1X (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotretol 2 mM,  $Na_3VO_4$  0,1 mM,  $MgCl_2$  10 mM), sustrato péptido 2 biotinilado PTK Promega 0,5  $\mu M$  y BSA al 0,01%. Se preparó una mezcla madre más enzima Btk que contenía tampón de cinasa Cell Signaling 1X, sustrato péptido 2 biotinilado PTK 0,5  $\mu M$ , BSA al 0,01% y 100 ng/pocillo (0,06 mU/pocillo) de enzima Btk. Se preparó enzima Btk de la manera siguiente: Btk de tipo salvaje humana de longitud completa (número de acceso NM-000061) con una V5 C-terminal y etiqueta 6x His se subclonó en el vector pFastBac para generar baculovirus que portaban esta Btk etiquetada con epítipo. La generación de baculovirus se lleva a cabo siguiendo las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (nº de cat. 10359-016 y 10608-016). El virus de la pasada 3 se utiliza para infectar células Sf9 con el fin de sobreexpresar la proteína Btk recombinante. A continuación, la proteína Btk se purifica hasta homogeneidad utilizando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación proteica final es mayor que 95% basada en la tinción sensible Sypro-Ruby. Se preparó una disolución de 200  $\mu M$  de ATP en agua y se ajustó a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfirió una cantidad de 1,25  $\mu l$  de compuestos en DMSO al 5% a una placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos. Los compuestos se ensayaron individualmente y con una curva de respuesta a dosis de 11 puntos (concentración inicial de 10  $\mu M$ , dilución 1:2). Una cantidad de 18,75  $\mu l$  de mezcla madre sin enzima (como control negativo) y mezcla madre con enzima se transfirió a los pocillos apropiados en una placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos. Se añadieron 5  $\mu l$  de 200  $\mu M$  de ATP a dicha mezcla en la placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos para una concentración final de ATP de 40  $\mu M$ . La reacción se dejó incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con tampón de detección 1X de Perkin Elmer que contenía EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y Ab PT66 1 nM. La placa se leyó utilizando fluorescencia resuelta en el tiempo con un Envision de Perkin Elmer utilizando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm y un 2º filtro de emisión de 615 nm. A continuación se calcularon los valores de  $IC_{50}$ . Alternativamente, el ensayo Lanthascreen puede utilizarse para evaluar la actividad de Btk mediante la cuantificación de su producto peptídico fosforilado. El TERF (transferencia de energía mediante resonancia fluorescente) que se produce entre la fluoresceína en el 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  $\mu l$ , se incubó Btk (h) (0,1 ng/25  $\mu l$  de reacción) con Hepes 50 mM, pH 7,5,  $MgCl_2$  10 mM,  $MnCl_2$  2 mM, DTT 2 mM,  $NaVO_4$  0,2 mM, BSA al 0,01% y 0,4  $\mu M$  de fluoresceína poli-GAT. La reacción se inició mediante la adición de ATP a 25  $\mu M$  ( $K_m$  de ATP). Tras la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una concentración final de 2 nM de anticuerpo de detección Tb-PY20 en EDTA 60 mM durante 30 minutos a temperatura ambiente. La detección se determinó en un Envision de Perkin Elmer con excitación a 340 nm y emisión a 495 nm y 520 nm. Los valores de  $IC_{50}$  de inhibición de Btk ejemplificativos se muestran en las tablas 1, 2, y 3.

55 **Ejemplo 902: ensayo de Btk de células Ramos**

Otro procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de cinasa Btk que puede utilizarse para ensayar los compuestos de fórmula I es como sigue. Se incuban células Ramos a una densidad de  $0,5 \times 10^6$  células/ml en presencia de compuesto de ensayo durante 1 h a 37°C. A continuación, las células se estimulan mediante incubación con 10 µg/ml de F(ab)<sub>2</sub> anti-IgM humana durante 5 minutos a 37°C. Las células se peletizan, se lisan y se lleva a cabo un ensayo de proteínas en el lisado clarificado. cantidades iguales de proteína de cada muestra se someten a SDS-PAGE y transferencia 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) con el fin de 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.

#### Ejemplo 903: ensayo de proliferación de células B

Un procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de proliferación de células B que puede utilizarse para ensayar los compuestos de fórmula I es como sigue. Se purifican las células B a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech, nº de cat. 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con  $2,5 \times 10^5$  células B esplénicas de ratón purificadas durante 30 min. antes de la adición de 10 µg/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates, nº de cat. 1022-01) en un volumen final de 100 µl. Tras una incubación de 24 h, se añade 1 µCi de <sup>3</sup>H-timidina, y las placas se incuban 36 h adicionales antes de la recolección utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de incorporación de SPA [<sup>3</sup>H]timidina (Amersham Biosciences nº RPNQ 0130). La fluorescencia basada en perlas SPA se cuenta en un contador Microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

#### Ejemplo 904: ensayo de proliferación de células T

Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar de proliferación de células T que puede utilizarse para ensayar los compuestos de fórmula I es como sigue. Se purifican células T a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células PanT (Miltenyi Biotech, nº de cat. 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con  $2,5 \times 10^5$  células T esplénicas de ratón purificadas en un volumen final de 100 µl en placas de fondo transparente plano prerrecubiertas durante 90 min. a 37°C con 10 µg/ml de cada uno de los anticuerpos anti-CD3 (BD nº 553057) y anti-CD28 (BD nº 553294). Tras una incubación de 24 h, se añade 1 µCi de <sup>3</sup>H-timidina, y las placas se incuban durante 36 h adicionales antes de la recolección utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de incorporación de SPA [<sup>3</sup>H]timidina (Amersham Biosciences nº RPNQ 0130). La fluorescencia basada en perlas SPA se cuenta en un contador Microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

#### Ejemplo 905: ensayo de inhibición de CD86

Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar de inhibición de la actividad de las células B que puede utilizarse para ensayar los compuestos de fórmula I es como sigue. Se purifican esplenocitos de ratón totales a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad mediante lisis de los glóbulos rojos (BD Pharmingen nº 555899). Los compuestos de ensayo se diluyeron con DMSO al 0,5% y se incubaron con  $1,25 \times 10^6$  esplenocitos en un volumen final de 200 µl en placas de fondo transparente plano (Falcon 353072) durante 60 min. a 37°C. A continuación, las células se estimularon con la adición de 15 µg/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) y se incubaron durante 24 h a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Tras la incubación de 24 h, las células se transfirieron a placas de 96 pocillos de fondo transparente cónico y se peletizaron mediante centrifugación a 1200 x g x 5 min. Las células se prebloquearon con CD16/CD32 (BD Pharmingen nº 553142), seguido de triple tinción con CD19-FITC (BD Pharmingen nº 553785), CD86-PE (BD Pharmingen nº 553692) y 7AAD (BD Pharmingen nº 51-68981E). Las células se clasificaron en un BD FACSCalibur y se agruparon en la población CD19<sup>+</sup>/7AAD<sup>-</sup>. Los niveles de expresión superficial de CD86 en la población agrupada se midieron frente a la concentración de compuesto de ensayo. Los resultados ejemplificativos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 4

Compuesto	EC <sub>50</sub> (mM) de la inhibición de CD86
105	0,064
110	0,022
113	0,021
114	0,188
115	0,078
197	0,022
210	0,010
211	0,009
212	0,009
273	0,003
277	0,028

Compuesto	EC <sub>50</sub> (mM) de la inhibición de CD86
284	0,006
285	0,011
286	0,004
289	0,010
290	0,010
296	0,001
299	0,009
300	0,009
308	0,063
311	0,030
313	0,006
318	0,018
319	0,016
321	0,044

#### Ejemplo 906: ensayo de supervivencia de células B-ALL

5 A continuación se proporciona un procedimiento para un estudio de supervivencia celular estándar B-ALL (leucemia linfoblástica aguda) utilizando una lectura XTT para medir el número de células viables. Este ensayo puede utilizarse para ensayar compuestos de fórmula I para determinar su capacidad para inhibir la supervivencia de las células B-ALL en cultivo. Una línea de leucemia linfoblástica aguda de células B humanas que puede utilizarse es SUP-B15, una línea de células pre-B humanas ALL que se encuentra disponible de la ATCC.

10 Se sembraron en placa células pre-B-ALL SUP-B15 en múltiples placas 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 añadieron los compuestos de ensayo con una conc. final de DMSO al 0,4%. Se incubaron las células a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> durante hasta 3 días. Tras 3 días, las células se dividieron 1:3 en placas frescas de 96 pocillos que contenían el compuesto de ensayo y se dejó que crecieran durante 3 días adicionales. Tras cada periodo de 24 h, se añadieron  
15 50 µl de una disolución de XTT a una de las placas réplicas de 96 pocillos y se extrajeron lecturas de absorbancia a las 2, 4 y 20 horas siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación, se obtiene la lectura con una DO para las células tratadas sólo con DMSO en el intervalo lineal del ensayo (0,5 a 1,5) y se midió el porcentaje de células viables en los pocillos tratados con compuesto frente a las células tratadas con sólo DMSO.

#### 20 Ejemplo 907: ensayo de sangre completa CD69

Se obtuvo sangre humana de voluntarios sanos, con las restricciones siguientes: 1 semana sin fármaco, no fumadores. Se recogió sangre (aproximadamente 20 ml para ensayar 8 compuestos) mediante venipunción en tubos Vacutainer® (Becton, Dickinson and Co.) con heparina sódica.

25 Se diluyeron 1:10 en DMSO al 100% disoluciones de compuestos de fórmula I a 10 mM en DMSO; después se diluyeron mediante diluciones en serie de tres veces en DMSO al 100% para una curva de dosis-respuesta de diez puntos. Los compuestos se diluyeron adicionalmente 1:10 en PBS y después se añadió por duplicado una alícuota de 5,5 µl de cada compuesto a una placa de 96 pocillos de 2 ml; se añadieron 5,5 µl de DMSO al 10% en PBS a modo de control y a pocillos sin estímulo. Se añadió sangre completa humana -HWB (100 µl) a cada pocillo. Tras mezclar, las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, 100% de humedad durante 30 minutos. Se añadió F(ab')<sub>2</sub> de cabra anti-IgM humana (10 µl de una disolución 500 µg/ml, 50 µg/ml final) a cada pocillo (excepto los pocillos sin estímulo) con mezclado, y las placas se incubaron durante 20 horas adicionales. Al final de la incubación de 20 horas, las muestras se incubaron con anticuerpos marcados fluorescentemente durante 30 minutos, a 37°C, con 5%  
35 de CO<sub>2</sub> y 100% de humedad. Se incluyeron control inducido, sin tinción y con una sola tinción para los ajustes compensatorios y ajustes de voltaje inicial. A continuación, las muestras se lisaron con PharM Lyse™ (BD Biosciences Pharmingen) siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación, las muestras se transfirieron a una placa de 96 pocillos adecuada para utilizarse en el sistema de 96 pocillos HTS de BD Biosciences en el aparato LSRII. Los datos adquiridos y los valores de intensidad media de fluorescencia se obtuvieron utilizando el software DIVA de BD Biosciences. Los resultados se analizaron inicialmente utilizando el software de análisis FACS (Flow Jo). La IC<sub>50</sub> para los compuestos de ensayo se define como la concentración que disminuye en 50% el porcentaje de células que son positivas para CD69 y que también son positivas para CD20 estimadas por anti-IgM (media de 8 pocillos de control, tras restar la media de 8 pocillos para el fondo sin estímulo). Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon con Prism versión 5 utilizando un ajuste de curva de regresión no lineal.

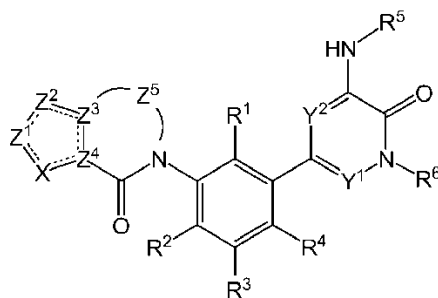
45 Entre los valores de IC<sub>50</sub> ejemplificativos de los compuestos seleccionados de las Tablas 1, 2 y 3 en el ensayo de sangre completa CD69 se incluyen:

## ES 2 573 716 T3

Compuesto nº	IC50 (micromolar)
105	0,088
197	0,023
304	0,035
311	0,044
339	0,053
341	0,024
322	0,053
323	0,024

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de la fórmula I:



5

I

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

10  $R^1$  es H, D, F, Cl, CN,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , heteroarilo seleccionado de imidazolilo y pirazolilo, heterociclilo seleccionado de oxetaniilo y azetidiniilo, y alquilo de  $C_1-C_3$ ;

$R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de H, D, F, Cl,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , y alquilo de  $C_1-C_3$ ;

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

$R^6$  es H, F,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , o alquilo de  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido;

20

X es S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ , N,  $NR^6$ , O, o  $CR^7$ ;

$R^7$  se selecciona independientemente de entre H, D, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ , y  $-OCH_3$ ;

25

$Y^1$  e  $Y^2$  se seleccionan independientemente de  $CR^6$  y N;

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ , y  $Z^4$  se seleccionan independientemente de C,  $CR^7$ , y N;

30  $Z^5$  se selecciona de  $-C(R^3)_2-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-C(R^3)_2C(R^3)_2-$ ,  $-C(R^3)_2C(=O)-$ ,  $-CR^3=CR^3-$ ,  $-CR^3=N-$ ,  $-N(R^6)C(R^3)_2-$ ,  $-N(R^6)C(R^3)_2C(R^3)_2-$ , y  $-OC(R^3)_2C(R^3)_2-$ ;

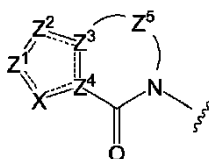
uno de  $Z^1$  y  $Z^2$ , o X y  $Z^1$ , en el que X no es S,  $S(=O)$ , o  $S(=O)_2$ , forma un anillo arilo, carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco, seis o siete miembros;

35

en el que alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de D, F, Cl, Br, I,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2C(CH_3)_3$ ,  $-COCH(OH)CH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-N(CH_3)COCH_3$ ,  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-OP(O)(OH)_2$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ , ciclopropilo, azetidiniilo, 1-metilazetidiniilo, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidiniilo, 1-metilazetidiniilo, y morfolino;

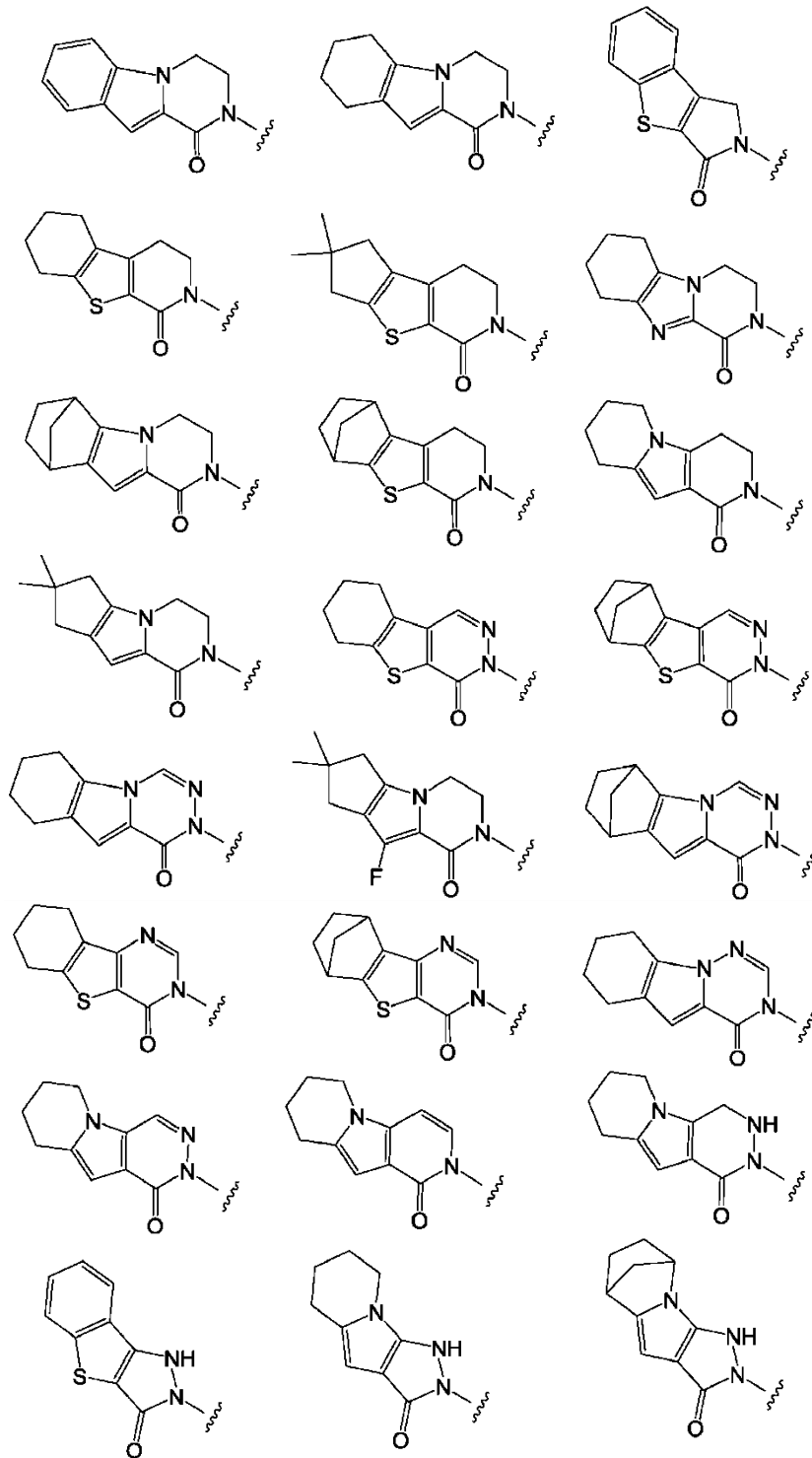
45

y en el que el grupo:



forma las estructuras:

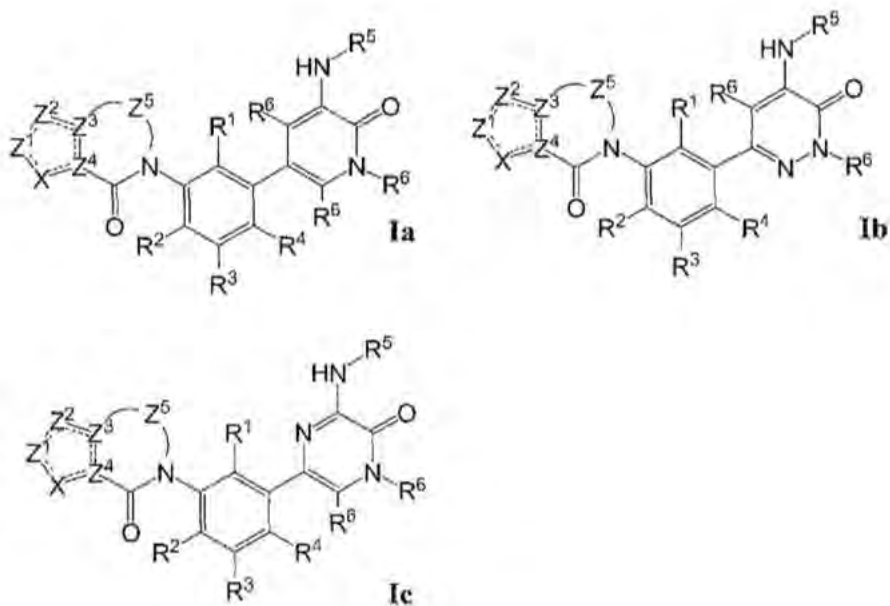




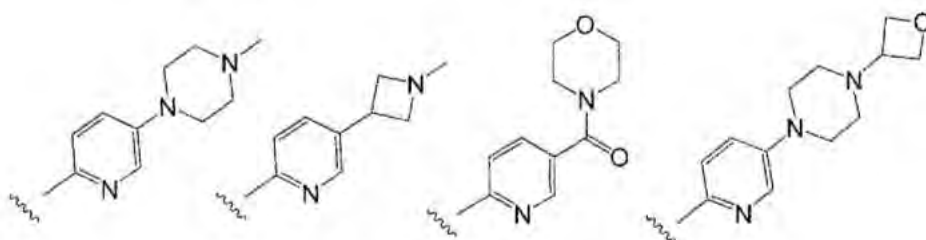
5

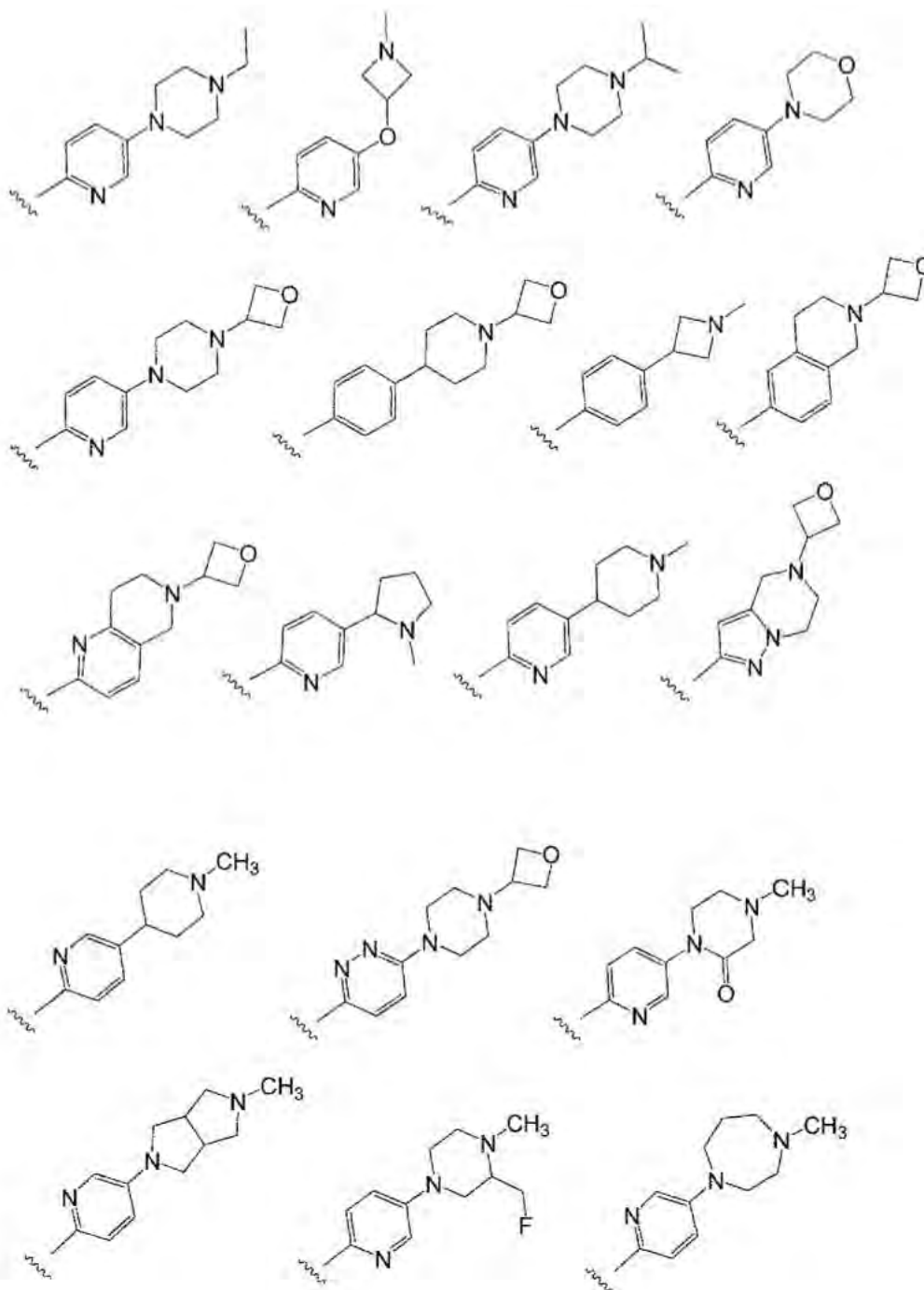
10 en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

2. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado a partir de las fórmulas la-c:



3. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son cada uno H.
- 5 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  se selecciona de entre F,  $-CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ , y  $-CF_3$ .
5. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^1$  es  $-CH_2OH$ .
- 10 6. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^3$  es F.
7. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^1$  es  $-CH_2OH$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son cada uno H, y  $R^3$  es F.
- 15 8. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^5$  es arilo de  $C_6-C_{20}$  opcionalmente sustituido, seleccionado de entre fenilo y naftilo.
9. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^5$  es carbociclilo de  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido, seleccionado de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.
- 20 10. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^5$  es heterociclilo de  $C_2-C_{20}$  opcionalmente sustituido, seleccionado de entre oxetanilo, azetidínilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo.
- 25 11. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^5$  es heteroarilo de  $C_1-C_{20}$  opcionalmente sustituido seleccionado de 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).
- 30 12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que  $R^5$  está sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre F, Cl,  $-CH_3$ , ciclopropilo, azetidínilo, oxetanilo, y morfolino.
13. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^5$  se selecciona de entre las estructuras:





5

en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

14. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 2, en el que  $R^6$  es H.
15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es S.
16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es N.
17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es  $CR^7$ .
18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $Y^1$  es  $CR^6$  e  $Y^2$  es N.
19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $Y^1$  es N e  $Y^2$  es  $CR^6$ .

20

20. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son cada uno CR<sup>6</sup>.

21. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

- 5 2-(2-metil-3-(5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(2-metil-3-(5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 10 4-{2-Metil-3-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil}-7-tia-4-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),9,11-tetraen-5-ona;
- 15 5-[2-(Hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 10-[2-(Hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 20 2-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroxi metil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 25 2-(3-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroxi metil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 30 2-(2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(3-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroxi metil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 35 5-[2-(Hidroxi metil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 2-(2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 40 2-(2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(3-(6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroxi metil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 45 5-[5-Fluoro-2-(hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 50 5-[3-(6-{{1-(2-Hidroxi etil)-1H-pirazol-4-il}amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroxi metil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 2-(2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona;
- 55 5-[2-(hidroxi metil)-3-(5-{{5-(2-hidroxi propan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0.2,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 60 5-[2-(hidroxi metil)-3-(4-metil-5-oxo-6-{{4-(piperidin-4-il)fenil}amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 65 5-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(4-metil-6-{{4-(morfolin-4-il)fenil}amino)-S-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;

- 5-(3-{5-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-(hidroximetil)fenil)-8-tia-5-azabicyclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino}-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 3-[(5-etil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 15 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(3-(5-(5-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 20 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona; y
- 25 5-(3-(6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(1-etil-1*H*-pirazol-4-ilamino)pirazin-2(1*H*)-ona.
22. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:
- 30 2-(2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 35 5-[2-(hidroximetil)-3-[6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-3-[(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 40 3-[(5-ciclopropil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5-(3-{5-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-8-tia-5-azatriciclo[7.4.4.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 45 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(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)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 3-[(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 50 3-[[4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 55 3-[[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 60 3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(5-(oxetan-3-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 65

- 5-3-[5-({5-ciclopropil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{{4-(piperidin-4-il)fenil}amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10 6-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-2-metil-4-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona;
- 3-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 15 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 20 3-[[5-(azetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 25 11-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-1,8,11-triazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-2(7),8-dien-10-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 30 5-[2-(hidroximetil)-3-[6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 11,11,12,12,13,13-hexahidrogenio-5-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 35 3-{{5-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]-1-metil-1H-pirazol-3-il}amino)-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 40 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-3-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 45 3-{{4-[(2R)-1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il]fenil}amino)-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 3-[[1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 50 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 55 3-[[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5-[3-(5-[[5-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 60 3-[[5-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 65

## ES 2 573 716 T3

- 10-[2-(hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 5 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 15 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 20 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 25 10-[2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 30 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 35 10-[2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 40 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-3-[[5-(metoxi metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 45 5-[2-(hidroxi metil)-3-(5-[[5-(metoxi metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 50 5-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-3-[[5-(metoxi metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 55 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 60 6-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-2-metil-4-[[5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-ona;
- 65 5-[3-(5-[[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroxi metil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[2-(hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-(3-{5-[[1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-(hidroxi metil)fenil)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 6-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-4-[[5-(metoxi metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazin-3-ona;
- 5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;

## ES 2 573 716 T3

- 10-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,7</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 5 10-[3-(5-[[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroxi metil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 10 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 10 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 15 [2-(hidroxi metil)-3-[4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 15 [2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 20 [2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-((5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 20 [3-(5-[[1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroxi metil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 25 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 30 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 30 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-[1-metil-5-((5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-ona;
- 35 [5-(azetidín-1-il metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino)-5-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 35 [5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-5-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 40 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 45 [2-(hidroxi metil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-9-ona;
- 45 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 50 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 50 [2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-((1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 55 [5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-2-il]amino)-5-[2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 60 [6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-5-[5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 60 [2-(hidroxi metil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 65 [5-fluoro-2-(hidroxi metil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;



- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5 2-(5-Fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[[4-(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil]amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 15 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilazetidín-3-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- Ácido [(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}-6-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]metoxil]fosfónico;
- 20 10-{5-fluoro-3-[5-((5-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 5-(3-{5-[(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 25 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-((5-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 30 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 35 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 40 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[[5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-3-[[5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 45 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 50 3-[[5-(azetidín-3-il)piridin-2-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 55 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-3-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10-[3-(5-[[5-(azetidín-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 60 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 65 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;

- 5-[3-(5-([5-(1-etilazetidín-3-il)piridín-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-([5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona;
- 10 [5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10 [5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-([5-(3-metilazetidín-1-il)piridín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 15 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-([5-[4-(oxetan-3-il)piperazín-1-il]piridín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[3-(5-([5-(4-etilpiperazín-1-il)piridín-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 20 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-([5-[4-(propan-2-il)piperazín-1-il]piridín-2-il]amino)-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridín-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 25 10-(3-{5-[(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridín-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 30 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-([5-(1-metilpiperidín-4-il)piridín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-([5-(1-metilpirrolidín-2-il)piridín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 35 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[4-metil-6-([4-[1-(oxetan-3-il)piperidín-4-il]fenil]amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-([5-[4-(propan-2-il)piperazín-1-il]piridín-2-il]amino)-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 40 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-([5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 45 10-(3-{6-[(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 50 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-([2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-il]amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 3-([5-(1-etilazetidín-3-il)piridín-2-il]amino)-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona;
- 55 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-([5-([1-metilazetidín-3-il)oxi]piridín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-([5-(oxetan-3-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 60 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-([5-([2R]-1-metilpirrolidín-2-il)piridín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona;
- 65 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazano[1,2-a]indol-2-il]fenil]-1-metil-3-([5-([2S]-1-metilpirrolidín-2-il)piridín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona;

- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{{5-(morfolin-4-il)piridin-2-il}amino}-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{{5-(morfolin-4-il)piridin-2-il}amino})-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[3-(5-{{5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-il}amino})-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{{2-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}amino}-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 15 5-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-{{5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino})-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{{5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il}amino})-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 20 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.4<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 10-[3-(5-{{5-(1-etilazetidín-3-il)piridin-2-il}amino})-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.4<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 25 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-3-{{2-metoxipiridin-4-il}amino}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-{{5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il}amino})-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 30 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{{5-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]piridin-2-il}amino}-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{4-metil-6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]}-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 35 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{{5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il}amino})-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 40 5-[3-[5-{{5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}amino})-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5-[3-(5-{{5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il}amino})-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 45 10-(3-{5-[[5-{{2-(dimetilamino)etil}(metil)amino}piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[5.4.0.4<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{{5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il}amino})-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 50 10-[3-(5-{{5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il}amino})-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 55 10-{5-fluoro-3-[5-{{5-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino})-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{{5-(morfolin-4-il)metil}piridin-2-il}amino})-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 60 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-3-{{5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il}amino}-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[[5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 65

## ES 2 573 716 T3

- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-metil-5-[(5-[[metil(propan-2-il)amino]metil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 15 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 20 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 25 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 30 10-{3-[5-[(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 35 10-{3-[5-[(5-etil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 40 5-(3-[5-[(5-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 45 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metilo-5-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 50 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 55 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-[[5-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 60 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-[[5-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 65 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[[5-[(1-metilazetidid-3-il)oxi]piridin-2-il]amino]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 3-[[5-[[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 3-[[5-[[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]amino]-5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona];
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-[[4-(1-metilazetidid-3-il)fenil]amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;

- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il}piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 5 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{5-[(2-metoxipirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-{{5-(piperazin-1-il)piridin-2-il}amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10 10-(3-{5-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 15 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il}piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridme-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 20 5-[2-(hidroximetil)-3-[4-metil-6-({4-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]fenil}amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 25 6-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-2-metil-4-{{5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il}amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{{5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 30 5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-3-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 35 3-[[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-5-[2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 40 10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{{5-(2S)-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 45 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-{{5-(2R)-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 5-[2-(hidroximetil)-5-[1-metil-5-({4-[1-metilpiperidin-4-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 50 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}fenil]-1-metil-3-[(4-(1-metilazetidn-3-il)fenil)amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 55 10-[2-(hidroximetil)-3-[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]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[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]fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 60 2-(2-(Hidroximetil)-3-(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)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}fenil]-3-{1-metil-5-(N-metilo, N-oxetan-3-ilaminoetil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 65

- 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dieri-9-ona;
- 5 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[(1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 10-[2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxopiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona;
- 10 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-5-[1-metil-5-((1-metil-5-(N-metilo, N-oxetan-3-ilaminometil)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona;
- 15 10-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[1-(metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 20 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil]amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-2-metil-4-[[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil]amino)-2,3-dihidropirazin-3-ona;
- 25 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1]benzotio[2,3-c]piridin-1-ona;
- 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il)amino)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 30 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)fenil]-1-metil-3-[[4-metilpiperazin-1-il]fenil]amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona;
- 35 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(metoximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 40 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 45 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-3-fluorometil-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-(2H)-ona;
- 50 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilpiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 55 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3(4)-trien-6-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 60 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-[4-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3(4)-trien-6-ona; y
- 65 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona.

23. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

- 5 2-(5-fluoro-2-(metoximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- Acetato de 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo;
- 10 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 15 1-óxido de 4-(6-(5-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1-metilpiperazina;
- 1,4-dióxido de 1-(6-(5-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-4-metilpiperazina;
- 20 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilmorfolin-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 25 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 30 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilmorfolin-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 35 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirid-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 40 2-(6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(6-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 45 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)pirid-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 50 3-(5-Fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 55 3-(5-Fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
- 60 2-(5-Fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona;
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridazin-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 65

- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 5 Acetato de 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-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo
- 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona;
- 10 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazino[4,5-a]indol-1(2H)-ona;
- 15 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazino[4,5-a]indol-1(2H)-ona;
- 20 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona; y
- 2-(5-fluoro-2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-[1,4]diazepan-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona.
- 25 24. Composición farmacéutica constituida por un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, que comprende además un segundo agente terapéutico.
- 30 26. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su utilización en el método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a un paciente con una enfermedad o un trastorno seleccionado de entre trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos y mediada/o por la tirosina cinasa de Bruton.
- 40 28. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su utilización en el método según la reivindicación 27, en el que la enfermedad o el trastorno es un trastorno inmunitario.
- 45 29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su utilización en el método según la reivindicación 28, en el que la enfermedad o el trastorno es inflamación sistémica y local, artritis, inflamación relacionada con la supresión inmunitaria, rechazo del 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 (PTI), anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ACAN), vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis.
- 50 30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su utilización en el método según la reivindicación 29, en el que la enfermedad o el trastorno es la artritis reumatoide.
- 55 31. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su utilización en el método según la reivindicación 27, en el que la enfermedad o trastorno es un cáncer seleccionado de entre mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático 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, bronquios, 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 mielógena, cavidad oral y faringe, linfoma no hodgkiniano, melanoma y adenoma de colon vellosos.
- 65



- 5 32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su utilización en el método según la reivindicación 27 que comprende además administrar un agente terapéutico adicional seleccionado de entre un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente quimioterápico, un factor neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad hepática, un agente antivírico, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar los trastornos de inmunodeficiencia.
- 10 33. Kit para el tratamiento de una afección mediada por la tirosina cinasa de Bruton, que comprende:
- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23; y
  - b) unas instrucciones para su utilización.
- 15 34. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su utilización como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionados de entre trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediada/o por la tirosina cinasa de Bruton.

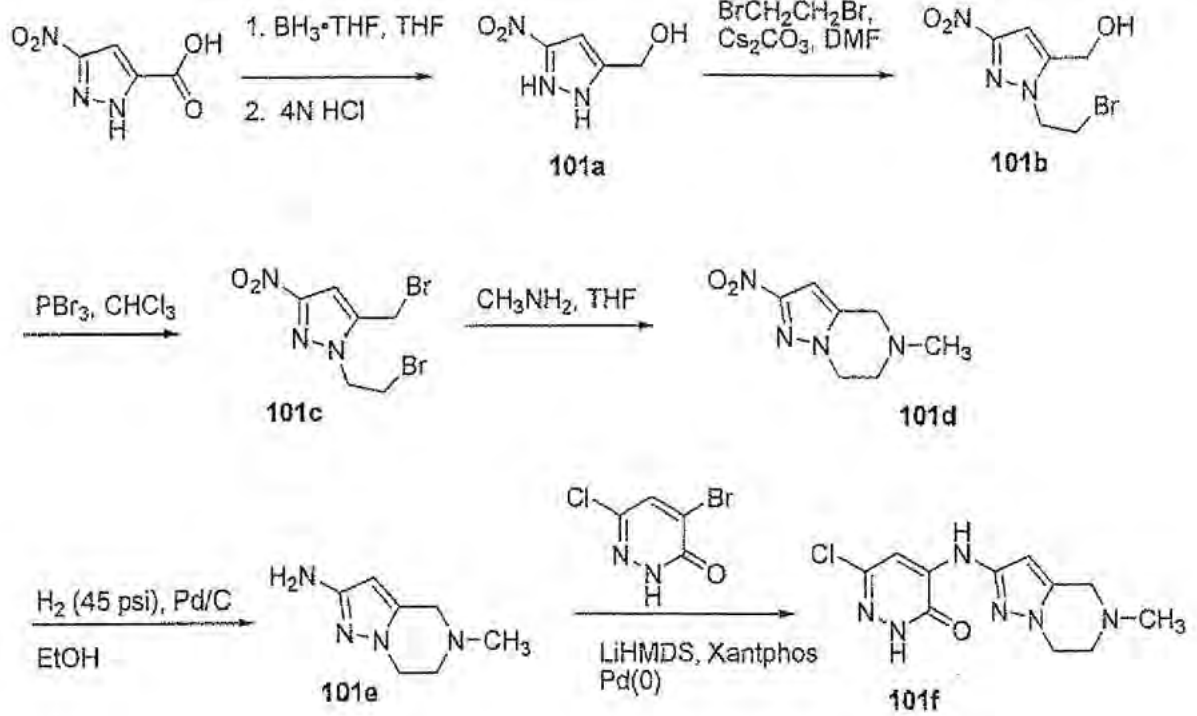


Figura 1

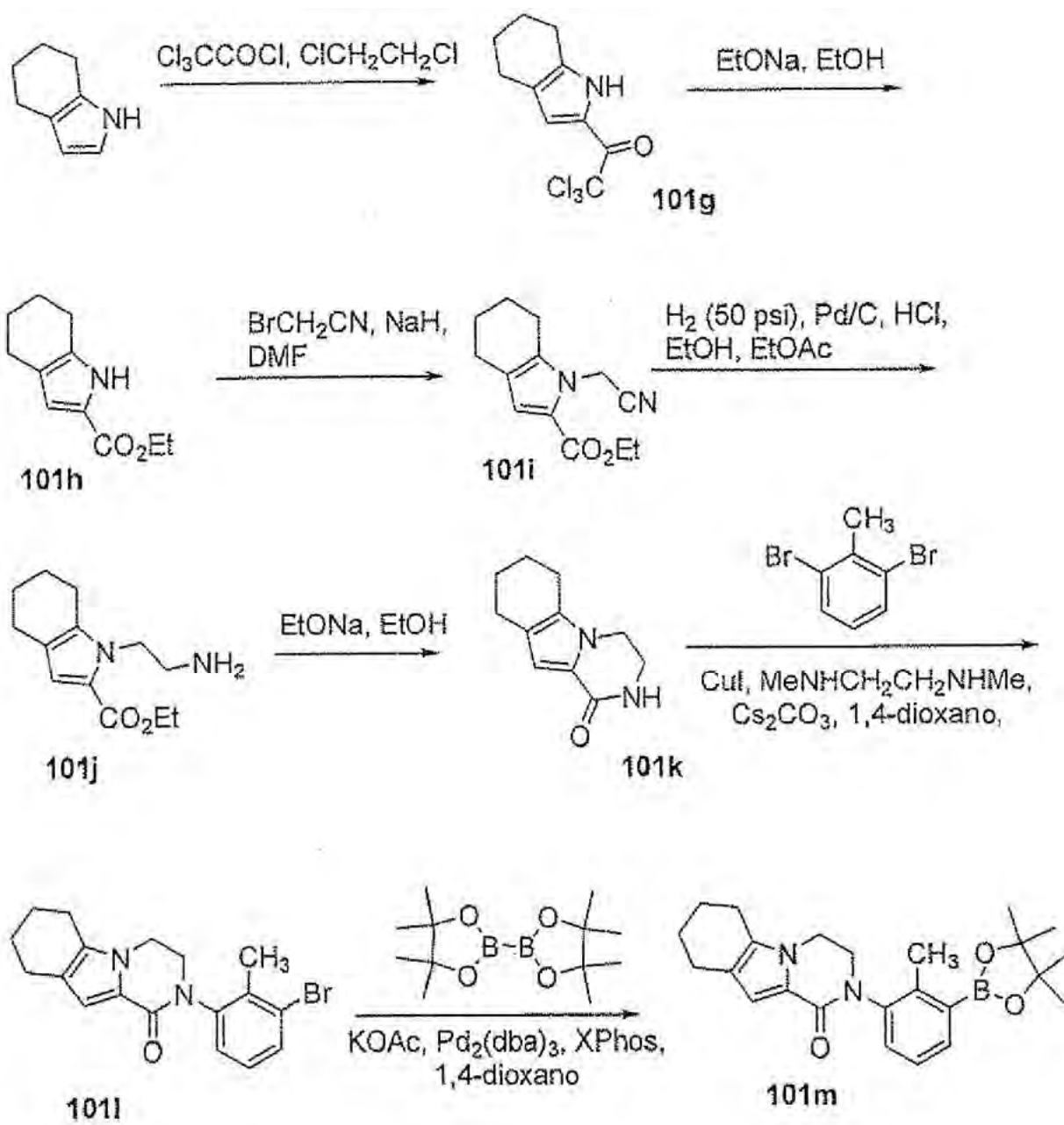


Figura 2

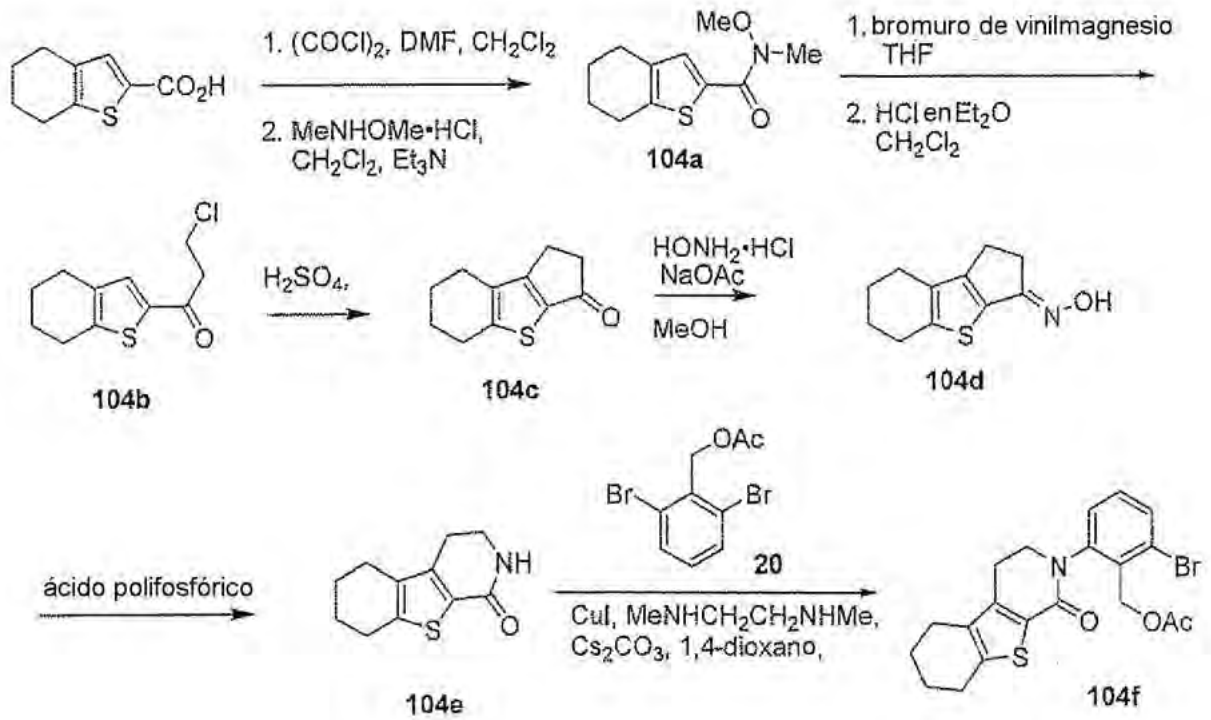


Figura 3

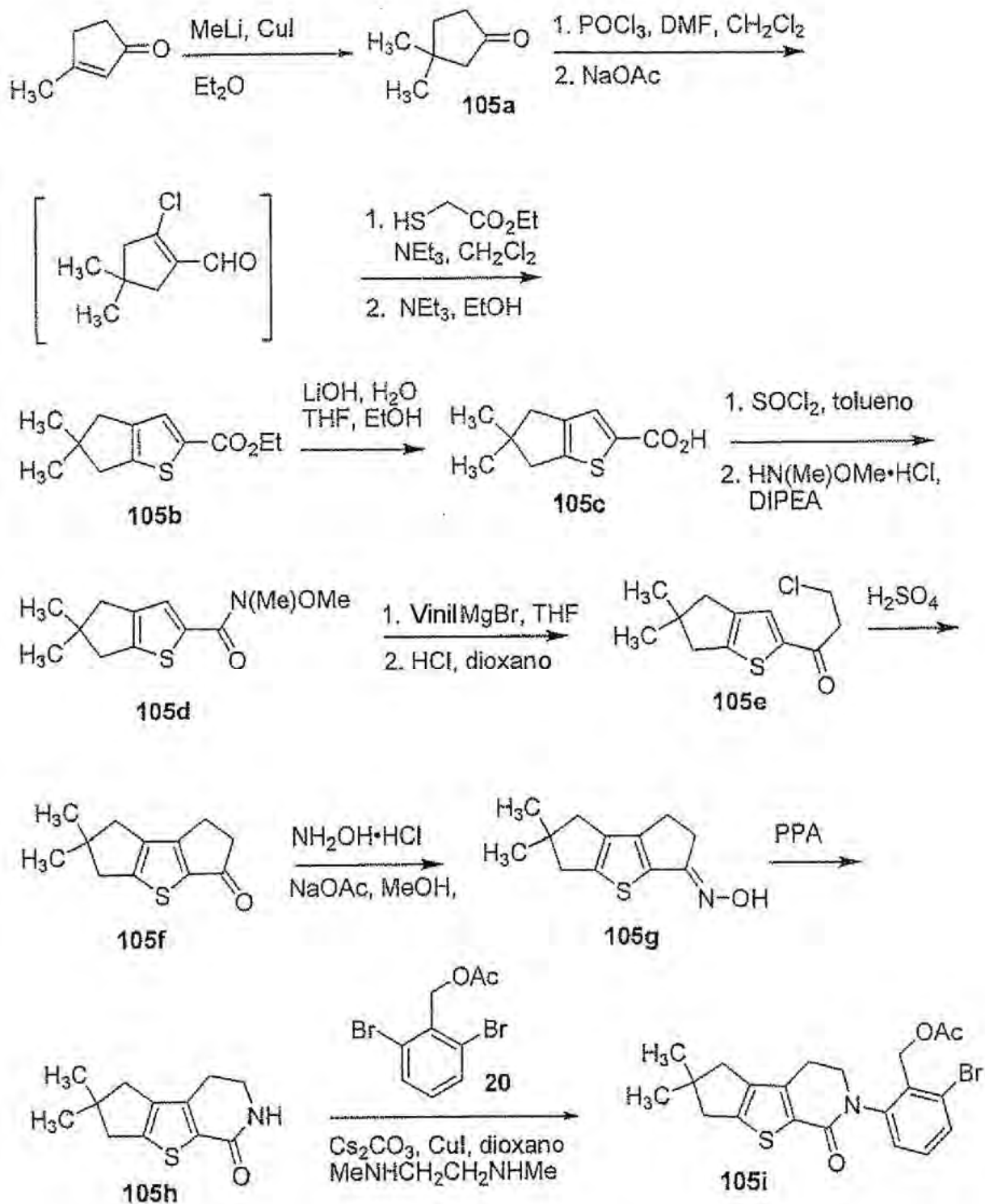


Figura 4

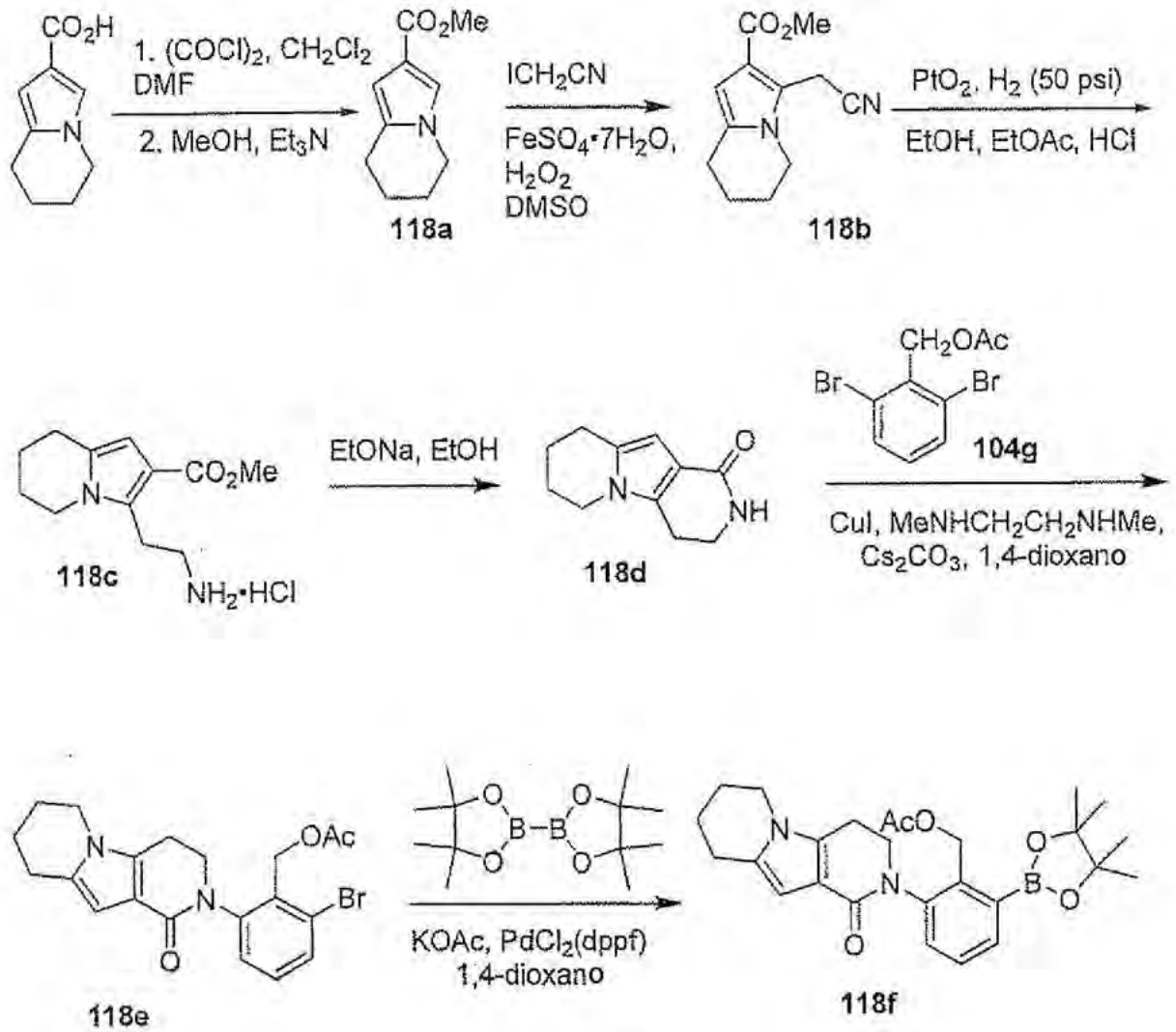


Figura 5

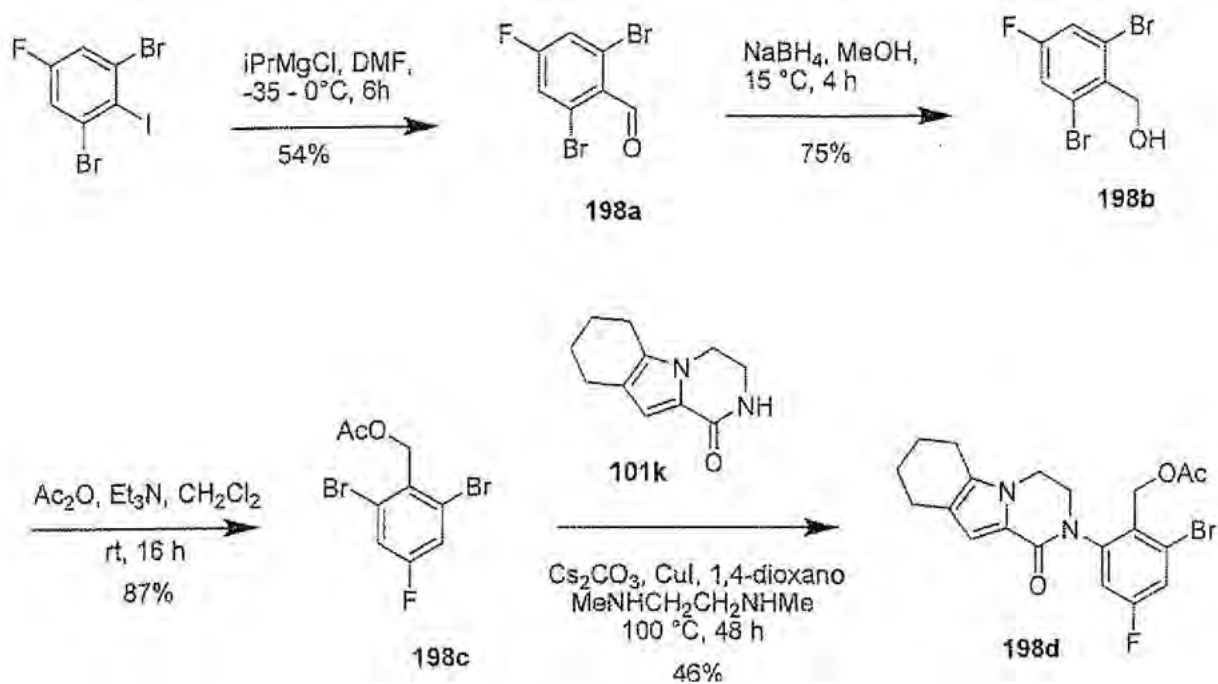


Figura 6

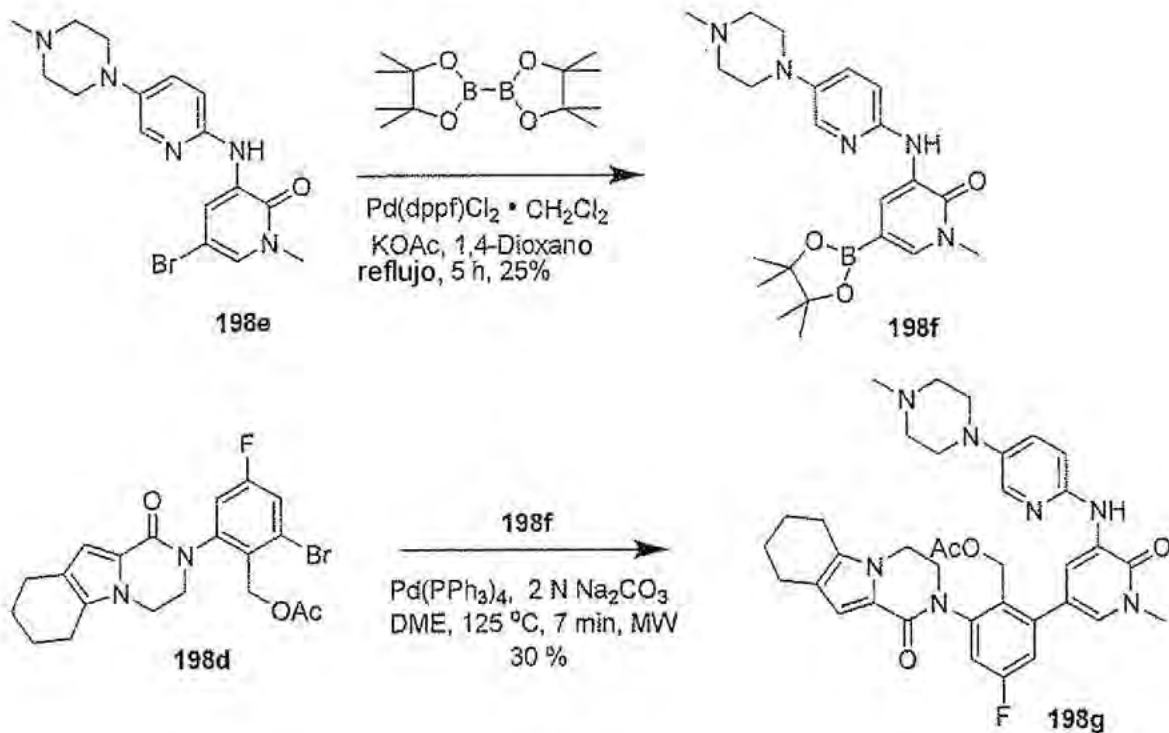


Figura 7

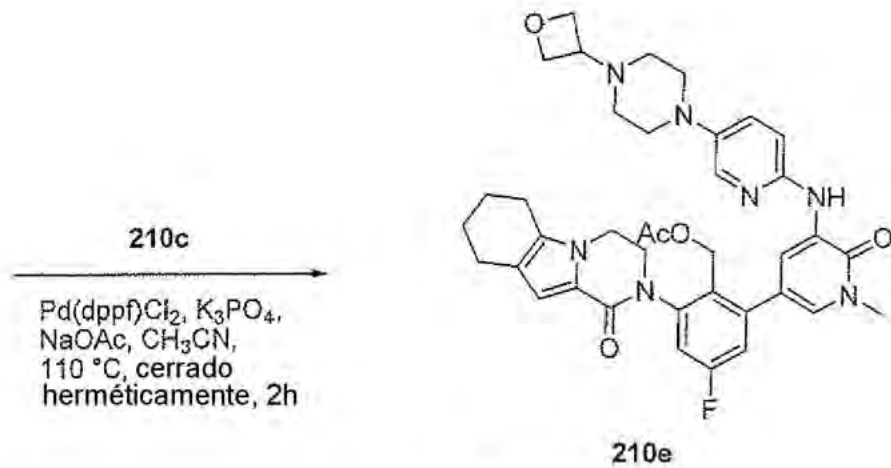
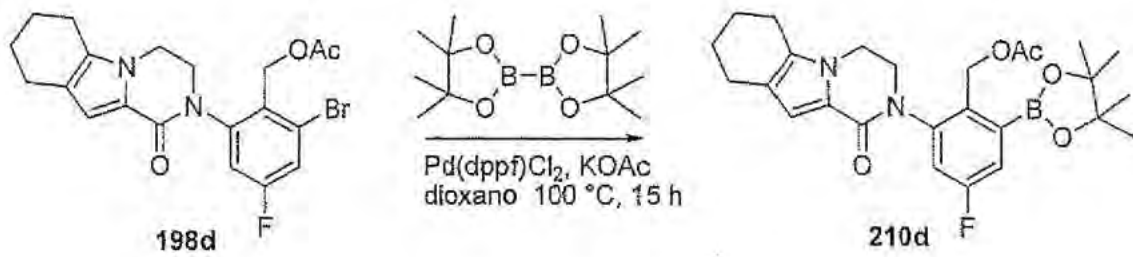
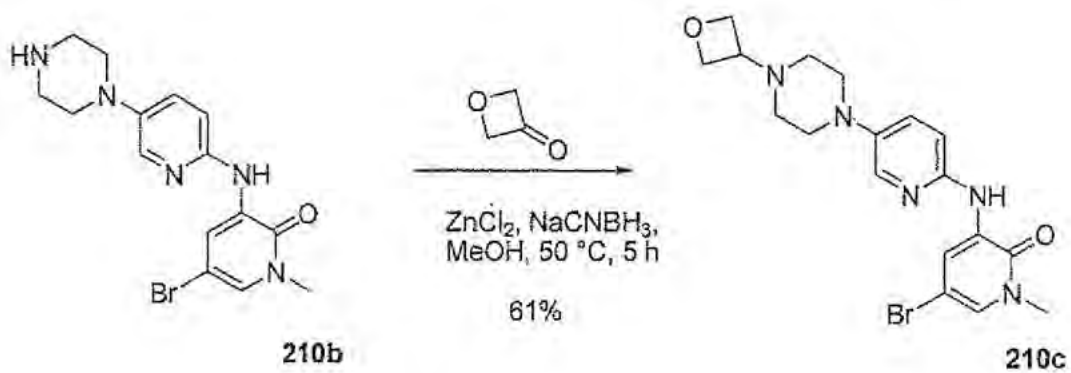
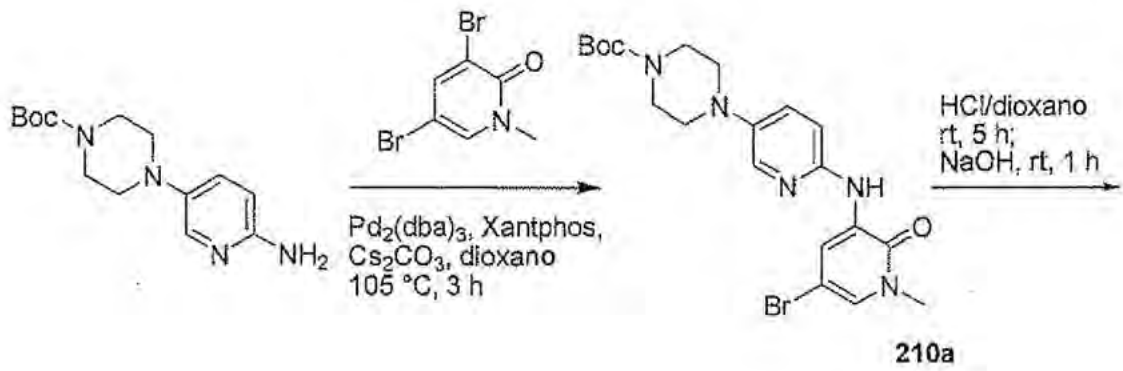


Figura 8



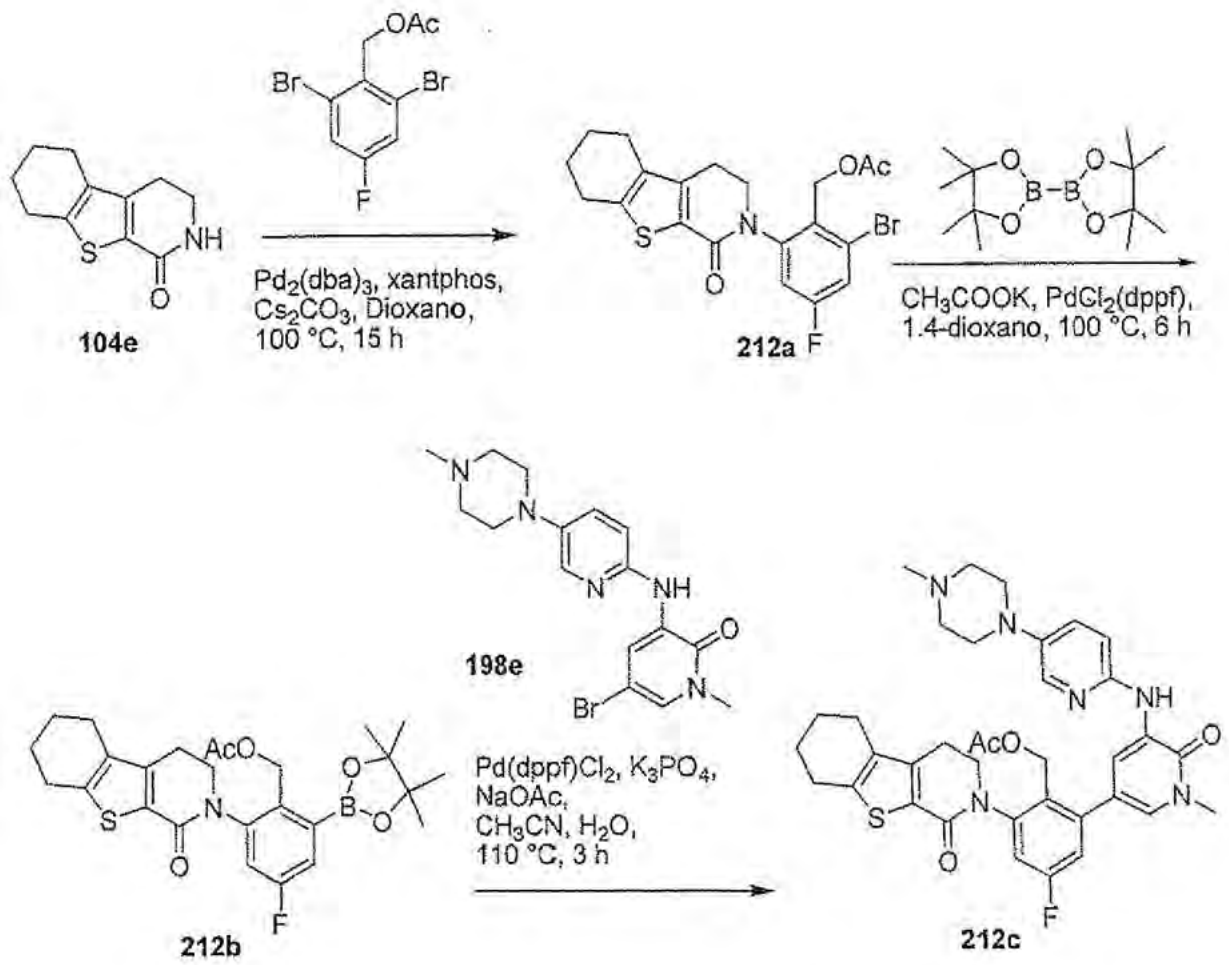


Figura 9