

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 353**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61K 31/661** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07F 9/09** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2014 PCT/JP2014/083932**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15098853**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2014 E 14873998 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3088401**

54 Título: **Compuesto de (6S,9aS)-N-bencil-6-[(4-hidroxifenil)metil]-4,7-dioxo-8-({6-[3-(piperazin-1-il)azetidín-1-il]piridín-2-il)metil)-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazín-1-carboxamida**

30 Prioridad:

**25.12.2013 JP 2013267687**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.10.2019**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (50.0%)**  
**4-6-10 Koishikawa Bunkyo-ku**  
**Tokyo 112-8088, JP y**  
**PRISM PHARMA CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**INOUE, SATOSHI;**  
**YAMAMOTO, YUJI y**  
**ISO, KENTARO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 728 353 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

Compuesto de (6S,9aS)-N-bencil-6-[(4-hidroxifenil)metil]-4,7-dioxo-8-((6-[3-(piperazin-1-il)azetidín-1-il]piridin-2-il)metil)-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

## Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto de (6S,9aS)-N-bencil-6-[(4-hidroxifenil)metil]-4,7-dioxo-8-((6-[3-(piperazin-1-il)azetidín-1-il]piridin-2-il)metil)-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida.

## Técnica anterior

- 10 Se conserva una vía de señalización Wnt independientemente de la diferencia en las especies de organismos, y se conoce como una vía importante implicada en el desarrollo, la diferenciación y el mantenimiento de organismos vivos. En los últimos años, sin embargo, se informa que la activación constitutiva de la vía participa en el desarrollo de transformación maligna de fibrosis y cáncer. Se sabe que, particularmente en cáncer colorrectal, melanoma, cáncer endometrial, cáncer de hígado y cáncer de próstata, la vía de señalización Wnt se puede activar constitutivamente por la mutación supresible de poliposis adenomatosa coli (APC) o mutación activante de  $\beta$ -catenina, o similares. También se sabe que, en cáncer pancreático, cáncer hematológico, cáncer de hígado y similares, la vía de señalización Wnt se puede activar después del tratamiento con un agente antitumoral conocido.

- 15 En la Bibliografía no de patente 1 y 2 se describe que se puede lograr una excelente actividad antitumoral inhibiendo la vía de señalización Wnt. En la Bibliografía no de patente 12, 13 y 14 se describe que se puede lograr un efecto excelente sobre la fibrosis inhibiendo la vía de señalización Wnt. Así, la vía de señalización Wnt ha atraído atención como una diana novedosa para el tratamiento de tumores o el tratamiento de fibrosis.

20 En la Bibliografía no de patente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11 se desvelan compuestos o anticuerpos capaces de inhibir las vías de señalización Wnt, y se informa que los compuestos o los anticuerpos pueden actuar sobre tankirasa, cinasa que interacciona con Traf2 y Nck (TNIK), porcupina, receptor Frizzled y similares.

- 25 Además, se conocen compuestos que tienen cada uno un esqueleto de octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina como modulador de la vía de señalización Wnt, y se señala la relación entre los compuestos y enfermedades tales como cáncer y fibrosis (Bibliografía de patentes 1 a 3).

## Lista de referencias

## Bibliografía de patente

- [Bibliografía de patente 1] WO 2009/051397
- 30 [Bibliografía de patente 2] US 2010/0286094
- [Bibliografía de patente 3] WO 2009/148192

## Bibliografía no de patente

- [Bibliografía no de patente 1] Nick Barker et al., "Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics", Nature reviews Drug discovery 2006 Dec; 5(12):997-1014.
- 35 [Bibliografía no de patente 2] Katayoon H. Emami et al., "A small molecule inhibitor of betacatenin/CREB-binding protein transcription", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2004, 101(34), p.12682-12687.
- [Bibliografía no de patente 3] Baozhi Chen et al., "Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer", Nat Chem Biol., 2009, 5(2), p.100-107.
- 40 [Bibliografía no de patente 4] Shih-Min A. Huang et al., "Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling", Nature, 2009, 461, p.614-620.
- [Bibliografía no de patente 5] Lari Lehtio et al., "Tankyrases as drug targets", The FEBS Journal, 2013, 280,3576-3593.
- [Bibliografía no de patente 6] Miki Shitashige et al., "Traf2- and Nck-Interacting Kinase Is Essential for Wnt Signaling and Colorectal Cancer Growth", Cancer Res., 2010, 70(12), 5024-5033.
- 45 [Bibliografía no de patente 7] Austin Gurney et al., "Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2012, 109(29), 11717-11722.

[Bibliografía no de patente 8] Xiaomo Jiang et al., "Inactivating mutations of RNF43 confer Wnt dependency in pancreatic ductal adenocarcinoma", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2013, 110(31), 12649-12654.

[Bibliografía no de patente 9] Jo Waaler et al., "Novel Synthetic Antagonists of Canonical Wnt Signaling Inhibit Colorectal Cancer Cell Growth", Cancer Res, 2011, 71(1), 197-205.

5 [Bibliografía no de patente 10] H Yao et al., "AV-65, a novel Wnt/ $\beta$ -catenin signal inhibitor, successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model", Blood Cancer Journal, 2011, 1, e43.

[Bibliografía no de patente 11] De Robertis A et al., "Identification and characterization of a small-molecule inhibitor of Wnt signaling in glioblastoma cells", Mol Cancer Ther., 2013, 12(7), 1180-1189.

10 [Bibliografía no de patente 12] Anna P. Lam et al., " $\beta$ -catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target", Curr Opin Rheumatol. 2011 November; 23(6): 562-567.

[Bibliografía no de patente 13] Sha Hao et al., "Targeted Inhibition of  $\beta$ -Catenin/CBP Signaling Ameliorates Renal Interstitial Fibrosis", J. Am. Soc. Nephrol. 22: 1642-1653, 2011.

[Bibliografía no de patente 14] William R. Henderson, Jr. et al., "Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin/CREB binding protein(CBP) signaling reverses pulmonary fibrosis", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010, 107(32), 14309-14314.

15 Sumario de la invención

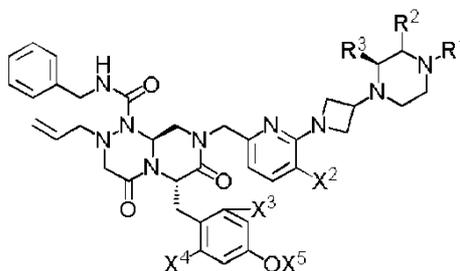
Problema técnico

El problema a resolver por la invención de la presente solicitud es proporcionar un compuesto que tiene una actividad moduladora de la vía Wnt.

Solución al problema

20 Como resultado de exhaustivos estudios para resolver el problema anteriormente mencionado, los presentes inventores han completado la presente invención. Es decir, la presente invención se refiere a los siguientes [1] a [21]:

[1] Un compuesto representado por la fórmula (1) o su sal farmacéuticamente aceptable:



( 1 )

25 en la que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y X<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o - P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

[2] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1], en el que R<sup>1</sup> es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo.

30 [3] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1], en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

[4] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1], en el que X<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

[5] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1], en el que X<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

35 [6] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1], en el que X<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

[7] Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1] seleccionado de:

- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 5 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 10 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 15 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 20 (6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 25 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 30 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 35 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 40 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 45 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 50

- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 5 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 10 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 15 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 20 dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo y
- dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo.
- 25 [8] Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1] seleccionado de:
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 30 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 35 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 40 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 45 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 50 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

5 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

10 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

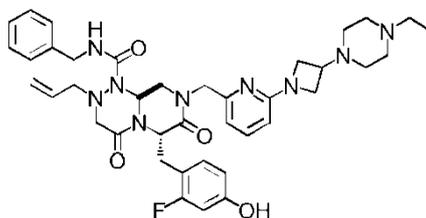
15 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

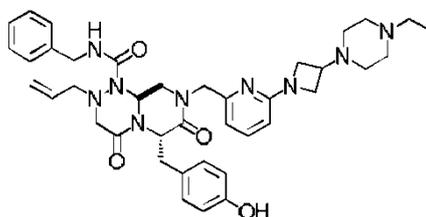
20 dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo y

dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo.

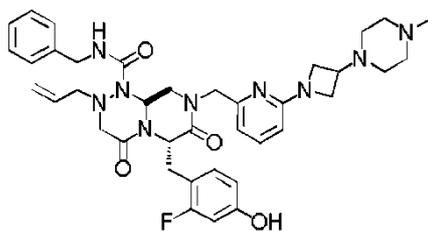
25 [9] (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según [1]:



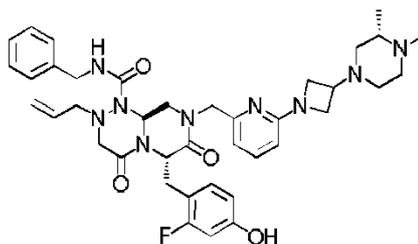
30 [10] (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según [1]:



35 [11] (6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según [1]:

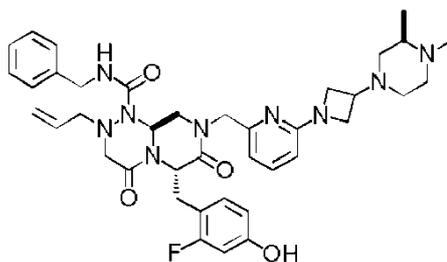


[12] (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según [1]:



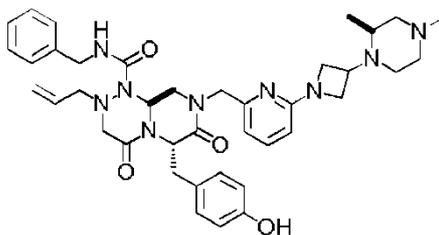
5

[13] (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según [1]:



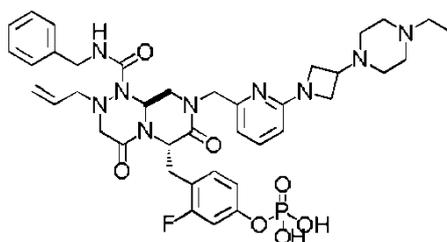
10

[14] (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según [1]:

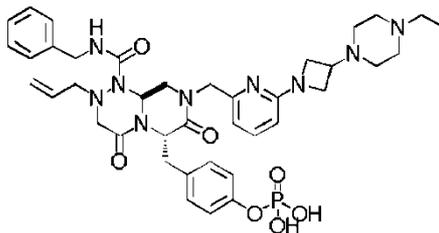


15

[15] Dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo o su sal farmacéuticamente aceptable según [1]:



[16] Dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoyl)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo o su sal farmacéuticamente aceptable según [1]:



5 [17] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según uno cualquiera de [1] a [16].

En particular, los compuestos de la presente invención proporcionan las siguientes utilidades:

Un agente terapéutico o profiláctico para su uso en el tratamiento de cáncer o fibrosis, que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según uno cualquiera de [1] a [16].

10 El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según uno cualquiera de [1] a [16] para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer o fibrosis.

Uso del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según uno cualquiera de [1] a [16] en la fabricación de un agente terapéutico o profiláctico para cáncer o fibrosis.

Efectos ventajosos de la invención

15 El compuesto según la presente invención tiene una actividad moduladora de la vía Wnt y, por tanto, tiene posible uso como un agente terapéutico para cáncer, fibrosis y similares.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra los resultados del Ejemplo 6 de prueba.

La FIG. 2 muestra los resultados del Ejemplo 7 de prueba.

20 La FIG. 3 muestra los resultados del Ejemplo 7 de prueba.

Descripción de realizaciones

A continuación, se describirá con detalle el contenido de la presente invención. En la descripción, el término "el compuesto según la presente invención" significa un compuesto representado por la fórmula (1) o su sal farmacéuticamente aceptable. El compuesto representado por la fórmula (1) se denomina algunas veces "compuesto (1)".

En el compuesto según la presente invención, un resto de fórmula (1) del que se define claramente la característica estereoquímica tiene una estructura como se muestra en la fórmula, y un resto de fórmula (1) que es la otra parte del resto anteriormente mencionado, y del que no se define claramente la característica estereoquímica, puede contener un estereoisómero y el estereoisómero puede ser un tipo de estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros. El compuesto puede incluir un polimorfismo de cristal del mismo. El polimorfismo de cristal no se limita a una forma cristalina específica, y puede ser una forma monocristalina o una mezcla de formas cristalinas. El compuesto de la presente invención incluye una forma amorfa, y también incluye un anhídrido y un solvato, tal como un hidrato.

A continuación, se explicará el significado de los términos, los símbolos y similares descritos en la presente descripción para describir la presente invención con detalle.

35 El término "un átomo de halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El término "un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del grupo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo 2-propilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 1-hexilo, un grupo 2-hexilo y un grupo 3-hexilo.

R<sup>1</sup> en el compuesto representado por la fórmula (1) es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. R<sup>1</sup> es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, y R<sup>1</sup> es más preferentemente un grupo etilo.

En el compuesto representado por la fórmula (1),  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ . Preferentemente,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Más preferentemente, ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son un átomo de hidrógeno.

5  $X^2$  en el compuesto representado por la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de hidrógeno.

$X^3$  en el compuesto representado por la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

$X^4$  en el compuesto representado por la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

10  $X^5$  en el compuesto representado por la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o  $-P(=O)(OH)_2$ , preferentemente un átomo de hidrógeno.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente descripción, no está particularmente limitado, en tanto que la sal farmacéuticamente aceptable sea una sal formada con el compuesto representado por la fórmula (1) y sea farmacéuticamente aceptable, y ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, una sal de ácido orgánico, una sal de base inorgánica, una sal de base orgánica y una sal de aminoácido ácido o básico.

Ejemplos preferidos de la sal de ácido inorgánico incluyen un clorhidrato, un bromhidrato, una sal de sulfato, una sal de nitrato y una sal de fosfato, y ejemplos preferidos de la sal de ácido orgánico incluyen: una sal de carboxilato tal como una sal de acetato, una sal de succinato, una sal de fumarato, una sal de maleato, una sal de tartrato, una sal de citrato, una sal de lactato, una sal de estearato, una sal de benzoato y una sal de mandelato; y una sal de sulfonato tal como una sal de metanosulfonato, una sal de etanosulfonato, una sal de p-toluenosulfonato y una sal de benzenosulfonato.

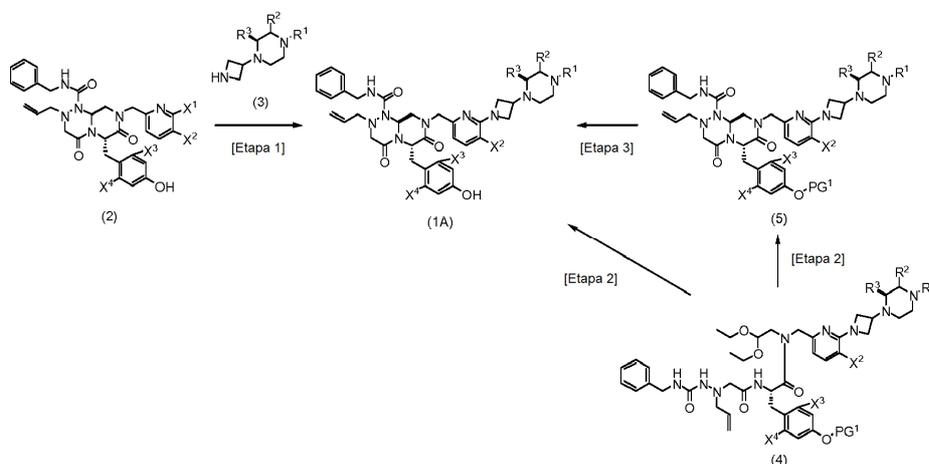
Ejemplos preferidos de la sal de base inorgánica incluyen: una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio y una sal de potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de aluminio; y una sal de amonio. Ejemplos preferidos de la sal de la base orgánica incluyen: una sal de dietilamina, una sal de dietanolamina, una sal de meglumina y una sal de N,N'-dibenciletilendiamina.

Ejemplos preferidos de la sal de aminoácido ácido incluyen una sal de aspartato y una sal de glutamato. Ejemplos preferidos de la sal de aminoácido básico incluyen una sal de arginina, una sal de lisina y una sal de ornitina.

El compuesto representado por la fórmula (1), tal como los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 6, 8, 12, 13, 15 a 19 y 22 mencionados más adelante, particularmente los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 6, se puede usar como un agente administrable por vía oral desde el punto de vista de parámetros tales como la solubilidad, estabilidad metabólica y permeabilidad de la membrana.

El compuesto representado por la fórmula (1) se puede producir por un método como se menciona más adelante. El método de producción del compuesto representado por la fórmula (1) no se limita a ese método, y se puede producir modificando el método anteriormente mencionado por un experto en la materia basándose en el conocimiento común.

[Método de producción 1] Método de producción del compuesto (1A)



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente; X<sup>1</sup> es un átomo de halógeno; y PG<sup>1</sup> es un grupo protector para un grupo hidroxifenólico.

Se menciona a continuación el método de producción del compuesto (1A), que es uno de los compuestos representados por la fórmula (1) en la que X<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno.

- 5 Se puede producir el compuesto (2) por un método descrito en Ejemplos de producción o Método de producción 2 en Ejemplos o similares.

En cuanto al compuesto (3), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación. Alternativamente, el compuesto (3) se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido. Alternativamente, el compuesto (3) se puede producir por un método descrito en Ejemplos de producción o Método de producción 3 en Ejemplos o similares.

10

Se puede producir el compuesto (4) por un método descrito en Ejemplos de producción o Método de producción 4 en Ejemplos o similares.

[Etapa 1]

15 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (2) con una amina representada por el compuesto (3) o su sal mientras se irradian los compuestos con un microondas en presencia de una base para producir el compuesto (1A). El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Como disolvente se puede usar un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidiona; un disolvente de tipo sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; o un disolvente mixto de cualesquiera dos o más de estos disolventes. Como base que se va a usar en la reacción, se puede usar una base orgánica tal como N,N-diisopropiletamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (también denominado "DBU") y piridina, o también se puede usar el propio compuesto (3). El compuesto (3) se puede usar en una cantidad de 1 equivalente o más, preferentemente 1,5 a 5 equivalentes, con respecto a la cantidad de compuesto (2). La base se puede usar en una cantidad de 1 equivalente o más, preferentemente 1,5 a 5 equivalentes, con respecto a la cantidad de compuesto (2). La temperatura de reacción varía desde 50 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 1 hasta 72 horas.

20

25 El compuesto (1A) se puede producir a partir del compuesto (2) por un método descrito como la etapa alternativa (1) a continuación.

Etapa alternativa (1): Esta etapa es una etapa de calentar el compuesto (2) y el compuesto (3) en un disolvente para producir el compuesto (1A). El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede usar un disolvente de tipo piridina tal como piridina o un disolvente mixto del disolvente anteriormente mencionado con agua. Con el fin de alcanzar buen rendimiento, se puede añadir una base tal como carbonato de potasio y carbonato de cesio en una cantidad de 1 a 2 equivalentes. El compuesto (3) se puede usar en una cantidad de 1 equivalente o más, preferentemente 1,5 a 5 equivalentes, con respecto a la cantidad de compuesto (2). La temperatura de reacción varía desde 50 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 10 minutos hasta 72 horas.

30

[Etapa 2]

40 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (4) en condiciones ácidas para convertir un resto de acetal en un aldehído, y entonces llevar a cabo una reacción de ciclación para producir el compuesto (5). Cuando un grupo protector para el que la reacción de desprotección avanza en las condiciones ácidas de la presente etapa se usa como grupo protector PG<sup>1</sup> para un grupo hidroxifenólico, tal como un grupo terc-butilo, ocurren la reacción de ciclación anteriormente mencionada, así como la retirada del grupo protector PG<sup>1</sup>, que conducen a la producción del compuesto (1A). Como el ácido que se va a usar en la reacción, se puede usar ácido fórmico, ácido p-toluenosulfónico o similares. El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede usar un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, terc-butil metil éter y 1,4-dioxano; un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, sulfolano, N-metilpirrolidiona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y hexametilfosforamida; un disolvente de tipo nitrilo tal como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano y cloroformo; un disolvente de tipo hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno; y agua. Alternativamente, también se pueden usar un ácido en sí o un disolvente mixto de cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. El ácido se puede usar en una cantidad que varía desde una cantidad catalítica hasta una cantidad de disolvente, preferentemente 3 equivalentes hasta una cantidad de disolvente, con respecto a la cantidad de compuesto (4). La temperatura de reacción varía desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 10 minutos hasta 168 horas.

45

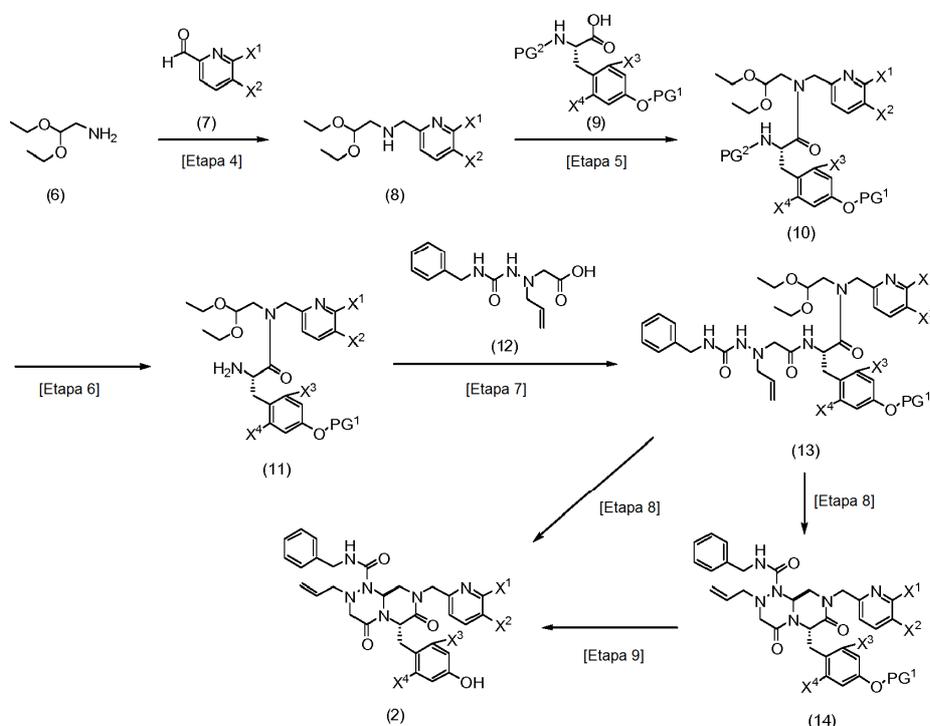
50

55

[Etapa 3]

Esta etapa es una etapa de retirar el grupo protector PG<sup>1</sup> para el grupo hidroxilo fenólico en el compuesto (5) para producir el compuesto (1A). Las condiciones para la reacción varían dependiendo de los tipos de grupo protector PG<sup>1</sup> para los que se van a usar el grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, cuando se va a retirar un grupo protector de tipo bencil éter tal como un grupo bencilo, la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas para producir el compuesto (1A). Como ácido que se va a usar se puede usar un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico; un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico; y un ácido de Lewis tal como dietil éter de trifluoruro de boro. Con el fin de obtener mejores resultados, se puede añadir a la reacción un aditivo tal como tioanisol y pentametilbenceno. El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Preferentemente, se puede usar un disolvente de tipo éter tal como dietil éter y tetrahidrofurano y un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano. Alternativamente, se pueden usar un ácido en sí o un disolvente mixto de cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como aditivo se puede usar tioanisol, etanotiol, dl-metionina, pentametilbenceno y similares. El ácido se puede usar en una cantidad de 1 equivalente a una cantidad de disolvente con respecto a la cantidad de compuesto (5). El aditivo se puede usar en una cantidad de 1 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (5). La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 10 minutos hasta 72 horas.

[Método de producción 2] Método de producción del compuesto (2)



20 en el que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> y PG<sup>1</sup> son como se definen en las definiciones anteriormente mencionadas; y PG<sup>2</sup> es un grupo protector para un grupo amino.

Con respecto a cada uno del compuesto (6) y compuesto (7), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación, o el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido. Alternativamente, el compuesto se puede producir por un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos o similares.

Con respecto al compuesto (9), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación, o el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido, tal como un método descrito en J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 863-872 o similares. Alternativamente, el compuesto se puede producir por un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos o similares.

30 Con respecto al compuesto (12), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación, o el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido, tal como un método descrito en la publicación internacional N° 2009/148192 o similares.

## [Etapa 4]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (7) con el compuesto (6) o su sal para realizar aminación reductora, produciendo así el compuesto (8). Con el fin de acelerar la reacción, se puede añadir un ácido tal como ácido acético y ácido clorhídrico. El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se pueden usar un disolvente de tipo éter tal como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano; un disolvente de tipo alcohol tal como metanol y etanol; un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano y cloroformo; un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente de tipo sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como agente reductor se puede usar hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y complejo de 2-picolina-borano. En lugar del agente reductor, se puede usar una reacción de reducción por hidrogenación catalítica usando un catalizador descrito en la etapa alternativa (2) descrita en la etapa 6. El compuesto (7) se puede usar en una cantidad de 1 a 2 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (6). La cantidad del agente reductor que se va a usar varía dependiendo de los tipos de agente reductor, y el agente reductor se puede usar en una cantidad de 0,25 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (6). Cuando se añade un ácido, el ácido se puede añadir en una cantidad que varía desde una cantidad catalítica hasta una cantidad de disolvente con respecto a la cantidad de compuesto (6). La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 5 minutos hasta 24 horas.

## [Etapa 5]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (9) o su sal con el compuesto (8) o su sal en presencia de un agente de condensación para producir el compuesto (10). El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se pueden usar un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano y cloroformo; un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente de tipo sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; un disolvente de tipo nitrilo tal como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como agente de condensación se puede usar HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il)N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato), HBTU (hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), DMT-MM (cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado), Bop (hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio), WSC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida). Con el fin de acelerar la reacción, se puede añadir una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina o 1-hidroxibenzotriazol. Se puede añadir una base tal como trietilamina en una cantidad de 1 a 5 equivalentes y la cantidad puede variar dependiendo de los tipos de agente de condensación que se van a usar. El compuesto (8) se puede usar en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, preferentemente 1 a 1,5 equivalentes, con respecto a la cantidad de compuesto (9). El agente de condensación se puede usar en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, preferentemente 1 a 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (9). La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 10 minutos hasta 48 horas.

## [Etapa 6]

Esta etapa es una etapa de retirar el grupo protector para el grupo amino en el compuesto (10) para producir el compuesto (11). Las condiciones para la desprotección varían dependiendo de los tipos de grupo protector para el grupo amino que se va a usar. Por ejemplo, cuando se usa un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o similares como grupo protector para el grupo amino, el compuesto (11) se puede producir llevando a cabo la reacción en condiciones básicas. El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción, y se pueden usar un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano y cloroformo, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente de tipo sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; un disolvente de tipo nitrilo tal como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente de tipo alcohol tal como metanol y etanol; un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo; agua; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. También se puede usar una base en sí como disolvente, en tanto que la base pueda disolver el material de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Como base se puede usar una base orgánica tal como piperidina, morfolina, dimetilamina, dietilamina, diciclohexilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina y DBU; o una base inorgánica tal como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato sódico, carbonato de potasio y carbonato de cesio. La base se puede usar en una cantidad que varía desde una cantidad catalítica hasta una cantidad de disolvente, preferentemente 1 equivalente hasta una cantidad de disolvente, con respecto a la cantidad de compuesto (10). La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 5 minutos hasta 96 horas.

El compuesto (11) también se puede producir por el método descrito en la Etapa alternativa (2) mencionada a continuación, es decir, llevando a cabo la reacción de desprotección del grupo protector para el grupo amino en el compuesto (10), en la que se usa un grupo benciloxicarbonilo (Cbz o Z), un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o similares como grupo protector para el grupo amino.

5 Etapa alternativa (2): Esta etapa es una etapa de producir el compuesto (11) por una reacción de hidrogenación catalítica. El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver el material de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede usar un disolvente de tipo alcohol tal como metanol y etanol; un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano; un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente de tipo nitrilo tal como acetronitrilo y propionitrilo; un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo; ácido acético; agua; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como catalizador que se van a usar en esta etapa se puede usar paladio-carbono o hidróxido de paladio-carbono. El catalizador se puede usar en una cantidad de una cantidad catalítica o más con respecto a la cantidad de compuesto (10). La temperatura de reacción varía desde temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 10 minutos hasta 48 horas.

[Etapa 7]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (12) o su sal con el compuesto (11) o su sal en presencia de un agente de condensación para producir el compuesto (13). El compuesto (13) se puede producir de modo similar como en la etapa 5.

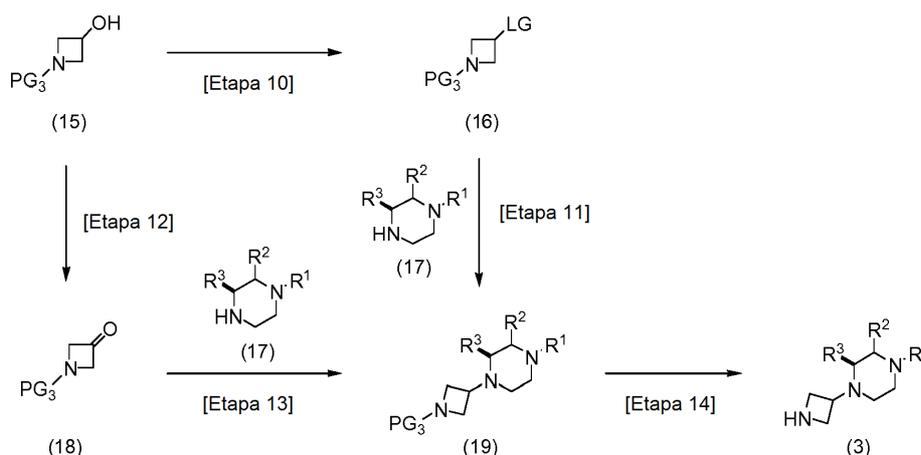
20 [Etapa 8]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (13) en condiciones ácidas para convertir un resto de acetal en un aldehído y entonces llevar a cabo una reacción de ciclación para producir el compuesto (14). El compuesto (14) se puede producir de modo similar como en la etapa 2. Las condiciones para la desprotección varían dependiendo de los tipos de grupo protector para el grupo hidroxifenólico. Por ejemplo, cuando el grupo protector PG<sup>1</sup> para el grupo hidroxifenólico es un grupo protector cuya desprotección puede avanzar en las condiciones ácido empleadas en esta etapa, tal como un grupo terc-butilo, la reacción de desprotección avanza simultáneamente con la ciclación en esta etapa, produciendo así el compuesto (2).

[Etapa 9]

30 Esta etapa es una etapa de retirar el grupo protector para el grupo hidroxifenólico en el compuesto (14) para producir el compuesto (2). Las condiciones para la desprotección varían dependiendo de los tipos de grupo protector para el grupo hidroxifenólico. Por ejemplo, cuando se usa un grupo bencil éter tal como un grupo bencilo como grupo protector para el grupo hidroxifenólico, el compuesto (2) se puede producir por las mismas condiciones de reacción en la etapa 3 para la desprotección.

[Método de producción 3] Método de producción del compuesto (3)



35 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la definición; LG es un grupo saliente; y PG<sup>3</sup> es un grupo protector para un grupo amino.]

40 Con respecto a cada uno del compuesto (15), compuesto (16), compuesto (17), compuesto (18) y compuesto (19), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación, o el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido. Alternativamente, cada uno de los compuestos se puede producir por un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos.

[Etapa 10]

Esta etapa es una etapa de convertir un grupo hidroxilo en el compuesto (15) en un grupo saliente para producir el compuesto (16). Cuando LG es un átomo de cloro o un átomo de bromo, la etapa es una etapa de halogenar el compuesto (15) en presencia de trifenilfosfina usando tetraclorometano o tetrabromometano para producir el compuesto (16). El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede usar un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano; un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidiona; un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano y cloroformo; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. También se pueden usar tetraclorometano o tetrabromometano como disolvente. Se puede usar trifenilfosfina en una cantidad que varía desde 1 hasta 5 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (15). Se puede usar tetraclorometano o tetrabromometano en una cantidad que varía desde 1 equivalente hasta una cantidad de disolvente con respecto a la cantidad de compuesto (15). La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta una temperatura de reflujo, el tiempo de reacción varía desde 5 minutos hasta 48 horas.

El compuesto (16) también se puede producir mediante el compuesto (15) por el método descrito en una cualquiera de las etapas alternativas (3), (4) y (5) mencionadas a continuación.

Etapa alternativa (3): Se puede convertir el compuesto (15) en el compuesto (16) haciendo reaccionar en condiciones ácidas. El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver el material de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede usar un disolvente de tipo éter tal como dietil éter, agua, acetato de etilo o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. En la reacción, se puede añadir un catalizador de transferencia de fase tal como bromuro de tetrabutilamonio en una cantidad que varía desde una cantidad catalítica hasta 2 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (15). Como ácido se puede usar ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y similares. Con el fin de alcanzar buen rendimiento, también se puede añadir ácido sulfúrico. La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta temperatura ambiente, y el tiempo de reacción varía desde 5 minutos hasta 48 horas.

Etapa alternativa (4): Se puede producir el compuesto (16) haciendo reaccionar el compuesto (15) con cloruro de tionilo. El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver el material de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede usar un disolvente de tipo hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno; un disolvente de tipo nitrilo tal como acetonitrilo; un disolvente que contiene halógeno tal como cloroformo y diclorometano; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados, y también se puede usar cloruro de tionilo como disolvente. Con el fin de alcanzar buen rendimiento, se puede añadir una cantidad catalítica de piridina. Se puede usar cloruro de tionilo en una cantidad que varía desde 1 equivalente hasta una cantidad de disolvente con respecto a la cantidad de compuesto (15). La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 5 minutos hasta 48 horas.

Etapa alternativa (5): Se puede producir el compuesto (16) haciendo reaccionar el compuesto (15) con un haluro de fósforo. El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede usar un disolvente de tipo éter tal como dietil éter; un disolvente de tipo nitrilo tal como acetonitrilo; un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano y cloroformo; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como haluro de fósforo se puede usar oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y similares. El haluro de fósforo se puede usar en una cantidad de 0,33 a 3 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (15). La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 5 minutos hasta 48 horas.

Cuando LG es un éster de ácido sulfónico tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo, la etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (15) con un cloruro de ácido sulfónico o un anhídrido de ácido sulfónico en condiciones básicas para producir el compuesto (16). El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se pueden usar un disolvente de tipo éter tal como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano; un disolvente de tipo hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno; un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidiona; un disolvente de tipo sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como base se puede usar trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. Como cloruro de ácido sulfónico se puede usar cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares. Como anhídrido de ácido sulfónico se puede usar anhídrido de ácido metanosulfónico, anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, anhídrido de ácido p-toluenosulfónico y similares. La base se puede usar en una cantidad de 1 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (15). El cloruro de ácido sulfónico o el anhídrido de ácido sulfónico se pueden usar en una cantidad de 1 a 3 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (15). La temperatura de

reacción varía desde 0 °C hasta temperatura ambiente, y el tiempo de reacción varía desde 5 minutos hasta 48 horas.

[Etapa 11]

5 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (16) con el compuesto (17) o su sal en presencia de una base para producir el compuesto (19). El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se pueden usar un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y dietil éter; un disolvente de tipo hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno; un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente de tipo alcohol tal como metanol y etanol; un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano y cloroformo; un disolvente de tipo nitrilo tal como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente de tipo sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; un disolvente básico tal como piridina; un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo; o un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como base que se va a usar en la reacción se puede usar trietilamina, N,N-diisopropiletamina, DBU, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, y también se puede usar el compuesto (17) en sí. El compuesto (17) se puede usar en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferentemente 1 a 2 equivalentes, con respecto a la cantidad de compuesto (16). La base se puede usar en una cantidad de 1 equivalente a una cantidad en exceso con respecto a la cantidad de compuesto (16). La temperatura de reacción varía desde 0 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 10 minutos hasta 48 horas.

[Etapa 12]

20 Esta etapa es una etapa de oxidar el compuesto (15) para producir el compuesto (18). El disolvente que se va a usar en la reacción no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente pueda disolver materiales de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción, y se puede usar un disolvente que contiene halógeno tal como diclorometano y cloroformo; un disolvente de tipo hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno; un disolvente de tipo amida tal como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo; un disolvente de tipo nitrilo tal como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente de tipo sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; acetona; un disolvente mixto que comprende cualesquiera dos o más de los disolventes anteriormente mencionados, o similares. Como agente de oxidación que se va a usar en la reacción se puede usar dióxido de manganeso, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, un agente de activación de sulfóxido de dimetilo, perrutenato de tetrapropilamonio, diclorotris(trifenilfosfina)rutenio (II), 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (peryodinano de Dess-Martin), 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (IBX) y similares. El agente de oxidación se puede usar en una cantidad que varía desde una cantidad catalítica hasta una cantidad en exceso con respecto a la cantidad de compuesto (15). Cuando la oxidación se lleva a cabo usando un agente de activación de sulfóxido de dimetilo, se puede usar un ácido anhídrido tal como anhídrido acético y anhídrido trifluoroacético; un cloruro de ácido tal como cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo; cloro, N-clorosuccinimida; y similares como el agente de activación. El sulfóxido de dimetilo se puede usar en una cantidad de 1 a 20 equivalentes con respecto a la cantidad de agente de activación. Cuando se usa perrutenato de tetrapropilamonio o diclorotris(trifenilfosfina)rutenio (II) en una cantidad catalítica, es posible usar un agente de oxidación tal como N-óxido de N-metilmorfolina o bis(trimetilsilil)peróxido simultáneamente. La temperatura de reacción varía dependiendo de los tipos de agente de oxidación que se van a usar y varía desde -78 °C hasta una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción varía desde 10 minutos hasta 96 horas.

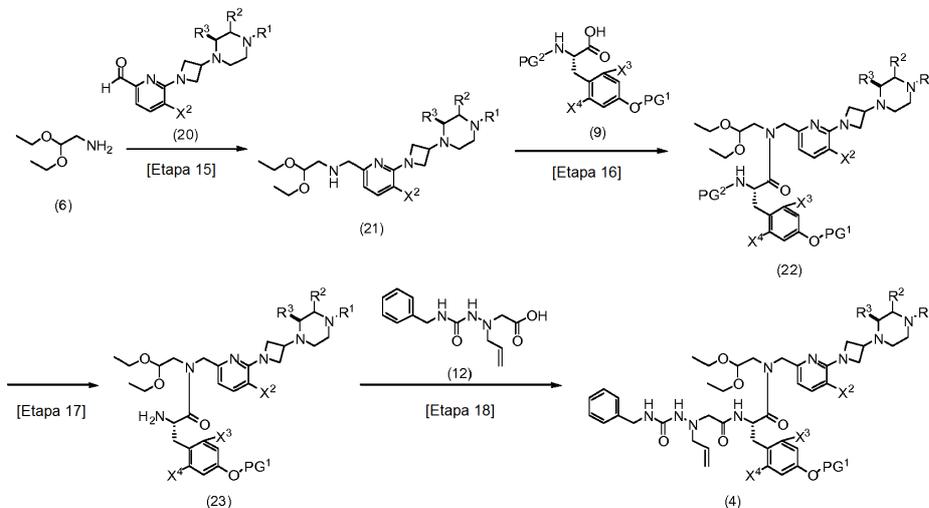
[Etapa 13]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (18) con el compuesto (17) o su sal para realizar aminación reductora, produciendo así el compuesto (19). El compuesto (19) se puede producir de modo similar como en la etapa 4.

45 [Etapa 14]

Esta etapa es una etapa de retirar el grupo protector para el grupo amino en el compuesto (19) para producir el compuesto (3). Las condiciones para la desprotección varían dependiendo de los tipos de grupo protector para el grupo amino. Por ejemplo, cuando se usa un grupo de tipo bencilo tal como un grupo bencilo y un grupo benzhidrido, un grupo benciloxicarbonilo (Cbz o Z) o similares como grupo protector para el grupo amino, las condiciones para la desprotección son las condiciones empleadas en un método de hidrogenación catalítica que es el mismo que el empleado en Etapa alternativa (2) en la etapa 6 o las condiciones generalmente empleadas para la retirada de un grupo bencilo, y el compuesto (3) se puede producir empleando las condiciones. Cuando se usa un grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc) o similares como grupo protector para el grupo amino, las condiciones para la desprotección que se van a emplear son condiciones ácidas usando ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o similares, condiciones usando un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio y bromuro de cinc, condiciones usando fluoruro de tetrabutilamonio o similares, condiciones usando un compuesto de sililo tal como yoduro de trimetilsililo, cloruro de trimetilsililo y tetraclorosilano, y similares.

[Método de producción 4] Método de producción del compuesto (4)



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup> son como se definen en la definición.

5 Con respecto al compuesto (20), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación. Alternativamente, el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido. El compuesto también se puede producir empleando un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 5 o similares.

10 Con respecto a cada uno del compuesto (6), compuesto (9) y compuesto (12), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación. Alternativamente, los compuestos se pueden producir respectivamente a partir de productos comercialmente disponibles por un método conocido.

[Etapa 15]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (20) con el compuesto (6) o su sal para realizar aminación reductora, produciendo así el compuesto (21). El compuesto (21) se puede producir de modo similar como en la etapa 4.

15 [Etapa 16]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (21) o su sal con el compuesto (9) o su sal en presencia de un agente de condensación para producir el compuesto (22). El compuesto (22) se puede producir de modo similar como en la etapa 5.

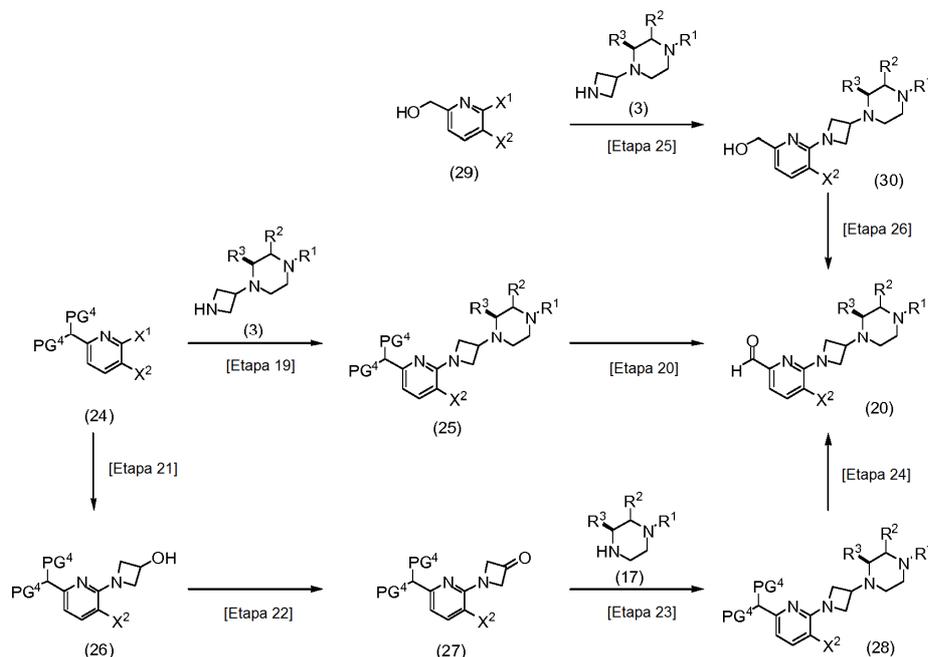
[Etapa 17]

20 Esta etapa es una etapa de retirar el grupo protector para el grupo amino en el compuesto (22) para producir el compuesto (23). El compuesto (23) se puede producir de modo similar como en la etapa 6.

[Etapa 18]

25 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (23) o su sal con el compuesto (12) o su sal en presencia de un agente de condensación para producir el compuesto (4). El compuesto (4) se puede producir de modo similar como en la etapa 5.

[Método de producción 5] Método de producción del compuesto (20)



en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se definen en la definición; y  $PG^4$  es un grupo protector para un aldehído.

- 5 Con respecto al compuesto (3), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación. Alternativamente, el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido. El compuesto también se puede producir empleando un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 3 o similares.

- 10 Con respecto a cada uno del compuesto (17), compuesto (24) y compuesto (29), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación, o el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido. Cada uno de los compuestos se puede producir por un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos.

[Etapa 19]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (24) con el compuesto (3) o su sal para producir el compuesto (25). El compuesto (25) se puede producir de modo similar como en la etapa 1.

- 15 [Etapa 20]

Esta etapa es una etapa de retirar el grupo protector para el grupo aldehído en el compuesto (25) para producir el compuesto (20). Las condiciones para la desprotección varían dependiendo de los tipos de grupo protector para el grupo aldehído. Por ejemplo, cuando se usa un grupo protector de tipo acetal como grupo protector para el grupo aldehído, el compuesto (20) se puede producir por las condiciones para la desprotección que son las generalmente empleadas para la retirada de un acetal, tales como las condiciones empleadas en un método para hacer reaccionar en condiciones ácidas usando ácido fórmico, ácido p-toluenosulfónico o similares.

[Etapa 21]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (24) con azetidin-3-ol o su sal para producir el compuesto (26). El compuesto (26) se puede producir de modo similar como en la etapa 1.

- 25 [Etapa 22]

Esta etapa es una etapa de oxidar compuesto (26) para producir el compuesto (27). El compuesto (27) se puede producir de modo similar como en la etapa 12.

[Etapa 23]

- 30 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (27) con el compuesto (17) para realizar aminación reductora, produciendo así el compuesto (28). El compuesto (28) se puede producir de modo similar como en la etapa 4.

[Etapa 24]

Esta etapa es una etapa de retirar el grupo protector para el grupo aldehído en el compuesto (28) para producir el compuesto (20). El compuesto (20) se puede producir de modo similar como en la etapa 20.

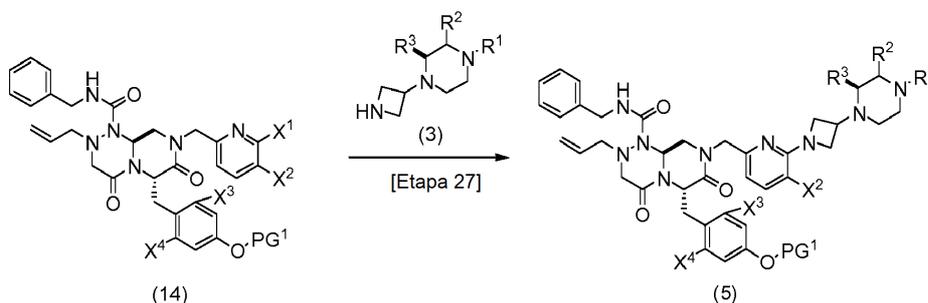
[Etapa 25]

- 5 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (29) con el compuesto (3) o su sal para producir el compuesto (30). El compuesto (30) se puede producir de modo similar como en la etapa 1.

[Etapa 26]

Esta etapa es una etapa de oxidar compuesto (30) para producir el compuesto (20). El compuesto (20) se puede producir de modo similar como en la etapa 12.

- 10 [Método de producción 6] Método de producción del compuesto (5)



en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  y  $PG^1$  son como se definen en la definición.

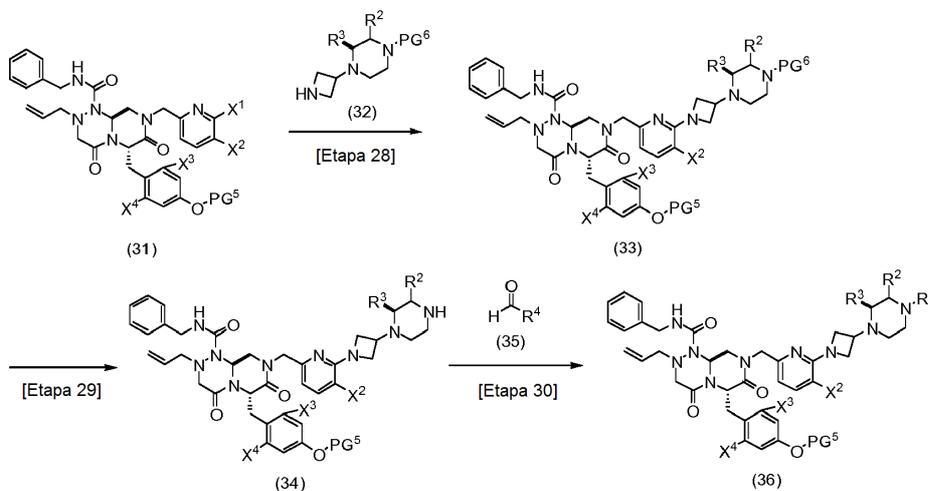
- 15 Con respecto al compuesto (3), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación. Alternativamente, el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido. El compuesto también se puede producir empleando un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 3 o similares.

El compuesto (14) se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido, y también se puede producir empleando un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 2 o similares.

- 20 [Etapa 27]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (14) con el compuesto (3) o su sal para producir el compuesto (5). El compuesto (5) se puede producir de modo similar como en la etapa 1.

[Método de producción 7] Método de producción del compuesto (36)



- 25 en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son como se definen en la definición;  $PG^5$  es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil fenólico;  $PG^6$  es un grupo protector para un grupo amino; y  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , donde  $R^1$  es  $-CH_2R^4$ .

Se puede producir el compuesto (31) a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido, y también se puede producir empleando un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 2 o similares.

- 5 Con respecto al compuesto (32), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación. Alternativamente, el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido. Alternativamente, el compuesto también se puede producir empleando un método descrito en Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 3 o similares.

- 10 Con respecto al compuesto (35), se puede usar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación. Alternativamente, el compuesto se puede producir a partir de un compuesto comercialmente disponible por un método conocido.

[Etapa 28]

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (32) o su sal para producir el compuesto (33). El compuesto (33) se puede producir de modo similar como en la etapa 1.

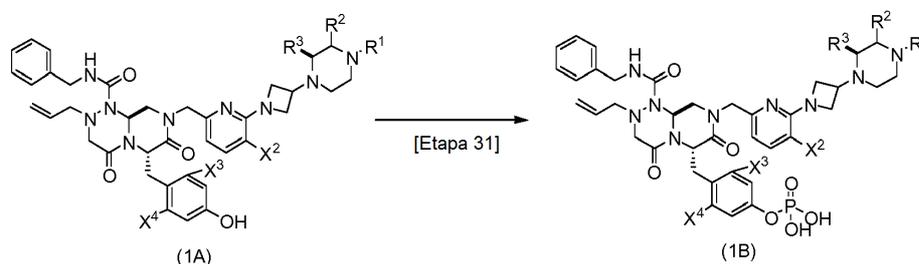
[Etapa 29]

- 15 Esta etapa es una etapa de retirar el grupo protector PG<sup>6</sup> para el grupo amino en el compuesto (33) para producir el compuesto (34). Las condiciones para la desprotección varían dependiendo de los tipos de grupo protector para el grupo amino. Por ejemplo, cuando se usa un grupo terc-butiloxycarbonilo o similares como grupo protector para el grupo amino, el compuesto (34) se puede producir por una condición similar para la desprotección en la etapa 14.

[Etapa 30]

- 20 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (34) o su sal con el compuesto (35) para realizar aminación reductora, produciendo así el compuesto (36). El compuesto (36) se puede producir de modo similar como en la etapa 4.

[Método de producción 8] Método de producción del compuesto (1B)



- 25 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son como se definen en la definición.

El método de producción del compuesto (1B) que es un compuesto representado por la fórmula (1) en la que X<sup>5</sup> es -P(=O)(OH)<sub>2</sub> se menciona a continuación

[Etapa 31]

- 30 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar un grupo hidroxilo fenólico en el compuesto (1A) con un agente de esterificación de fosfato tal como oxiclórico de fósforo, luego llevar a cabo un tratamiento posterior del producto resultante con una disolución acuosa de hidróxido sódico o similares, y luego neutralizar el producto tratado, produciendo así el compuesto (1B). La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C o inferior, y el tiempo de reacción es preferentemente 10 minutos a 3 horas. La cantidad de agente de esterificación de fosfato es preferentemente 1 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad de compuesto (1A).

- 35 Después de completarse cada método o cada etapa, se puede recoger un compuesto deseado en cada etapa de una mezcla de reacción según un método convencional.

- 40 Los métodos típicos para producir el compuesto (1) son como se han mencionado anteriormente. Cada uno de los compuestos de material de partida y reactivos usados en la producción del compuesto (1) puede tener una forma de una sal o un solvato tal como un hidrato, y se puede variar dependiendo de los tipos de los materiales de partida, disolventes usados y similares, y no está particularmente limitado, en tanto que no inhiba la reacción. Los disolventes usados también se pueden variar dependiendo de los tipos de los materiales de partida, reactivos y similares, y no están particularmente limitados en tanto que no inhiban la reacción y puedan disolver los materiales de partida hasta cierto punto. Cuando el compuesto (1) se produce en una forma libre, la forma libre se puede convertir en una sal o un solvato en la que el compuesto (1) se puede formar por un método convencional.

Cuando el compuesto (1) se produce en forma de una sal o un solvato, la sal o el solvato se puede convertir en una forma libre de compuesto (1) por un método convencional.

5 Se pueden purificar y aislar diversos isómeros (por ejemplo, un isómero geométrico, un isómero óptico, un rotámero, un estereoisómero, un tautómero) del compuesto (1) o su producto intermedio por métodos de separación comunes, tales como un método de cristalización, un método de sal diaestereomérica, un método de resolución enzimática, diversos tipos de cromatografía (por ejemplo, cromatografía en capa fina, cromatografía en columna, cromatografía de gases).

10 Si se requiere, el compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable se pueden mezclar con un aditivo farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica. Ejemplos de la forma farmacéutica de la composición farmacéutica incluyen preparaciones orales (por ejemplo, comprimidos, gránulos, un polvo, una cápsula, un jarabe), preparaciones inyectables (por ejemplo, para administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intraperitoneal) y preparaciones para aplicaciones externas (por ejemplo, una preparación transdérmica, (una pomada, un parche cutáneo adhesivo, etc.), un colirio, gotas para la nariz, un supositorio).

15 Una preparación sólida tal como comprimidos, una cápsula, gránulos y un polvo puede contener generalmente 0,001 a 99,5 % en masa, preferentemente 0,001 a 90 % en masa, del compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable.

20 Cuando se va a producir una preparación sólida para administración por vía oral, se pueden añadir un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un agente lubricante, un agente colorante y similares según se requiera al compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable para producir comprimidos, gránulos, un polvo, una cápsula o similares por un método convencional. Si fuera necesario, los comprimidos, los gránulos, el polvo, la cápsula o similares se pueden someter a recubrimiento de película.

25 Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina, ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y ejemplos del agente disgregante incluyen carboximetilcelulosa cálcica y croscarmelosa sódica.

Ejemplos del agente lubricante incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio, y ejemplos del agente colorante incluyen sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo y óxido de titanio.

Ejemplos de un agente de recubrimiento con película incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

30 Los ejemplos de los aditivos anteriormente mencionados no se limitan a las sustancias mencionadas anteriormente.

35 Cuando se va a producir una preparación inyectable (por ejemplo, para administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intraperitoneal), la preparación inyectable se puede producir por un método convencional añadiendo un modificador del pH, un agente de tamponamiento, un agente de suspensión, un adyuvantes de disolución, un agente antioxidante, un agente conservante (un agente antiséptico), un agente de tonicidad y similares al compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable según se requiera. La preparación inyectable se puede liofilizar para preparar una preparación liofilizada que se puede disolver inmediatamente antes de uso. La preparación inyectable se puede administrar por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular o similares.

40 Ejemplos del modificador del pH y el agente de tamponamiento incluyen un ácido orgánico o un ácido inorgánico y/o su sal, hidróxido sódico y meglumina, y ejemplos del agente de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa de sodio. Ejemplos del agente de solubilización incluyen polisorbato 80 y monolaurato de polioxietilensorbitano, ejemplos del agente antioxidante incluyen ácido ascórbico y  $\alpha$ -tocoferol, ejemplos del agente conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo y paraoxibenzoato de etilo, y ejemplos del agente de tonicidad incluyen glucosa, cloruro sódico y manitol. Estos componentes no se limitan a las sustancias anteriormente mencionadas sustancias.

La disolución inyectable puede contener generalmente el compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad de 0,000001 a 99,5 % en masa, preferentemente 0,000001 a 90 % en masa.

50 Cuando se va a producir una preparación para aplicación externa, la preparación se puede producir por un modo convencional añadiendo un material de partida de base al compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable y, si fuera necesario, añadiendo adicionalmente el agente emulsionante, agente conservante, modificador del pH, agente colorante y similares anteriormente mencionados a la mezcla resultante, produciendo así una preparación transdérmica (por ejemplo, una pomada, un parche cutáneo adhesivo), un colirio, gotas para la nariz, un supositorio y similares.

55 Como material de partida de base que se va a usar, diversos materiales de partida que se han usado convencionalmente en fármacos, cuasi-fármacos, cosméticos y similares. Ejemplos del material de partida de base

incluyen un material de partida tal como un aceite animal/vegetal, un aceite mineral, un aceite de éster, una cera, un alcohol superior y agua purificada.

La preparación para aplicación externa puede contener generalmente el compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad de 0,000001 a 99,5 % en masa, preferentemente 0,000001 a 90 % en masa.

- 5 La dosis de la medicina según la presente invención generalmente varía dependiendo de las condiciones corporales, edades, sexos, pesos corporales y similares, y puede ser una cantidad suficiente para desarrollar un efecto deseado. Por ejemplo, en el caso de un adulto humano, se administran aproximadamente 0,1 a 5000 mg (preferentemente 0,5 a 1000 mg) por día una vez al día o cada varios días o en 2 a 6 dosis divididas diariamente.

10 El compuesto según la presente invención incluye una forma isotópicamente marcada del compuesto (1). La forma isotópicamente marcada es sustancialmente la misma que el compuesto (1), excepto que al menos un átomo está sustituido por un átomo que tiene una masa atómica diferente o un número de masa atómica diferente del normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos del isótopo que se puede incorporar en el compuesto (1) incluyen un isótopo de hidrógeno, un isótopo de carbono, un isótopo de nitrógeno, un isótopo de oxígeno, un isótopo de fósforo, un isótopo de flúor, un isótopo de yodo o un isótopo de cloro, tal como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

15 El compuesto (1) que contiene el isótopo anteriormente mencionado y/u otro isótopo o su derivado farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una sal) se incluye dentro del alcance del compuesto según la presente invención. El compuesto isotópicamente marcado según la presente invención, por ejemplo, un compuesto en el que se incorpora un isótopo radiactivo tal como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , es útil para una medicina o ensayo de distribución de tejido de sustrato. Se considera que los isótopos  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  son útiles debido a su facilidad de preparación y detección. Se considera que los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para PET (tomografía de emisión de positrones), se considera que un isótopo  $^{125}\text{I}$  es útil para SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), y todos los isótopos son útiles para la obtención de imágenes del cerebro. La sustitución por un isótopo más pesado tal como  $^2\text{H}$  proporciona una cierta ventaja terapéutica, tal como el aumento en la semivida *in vivo*, la reducción en una cantidad de dosis necesaria, o similares, debido a la mayor estabilidad metabólica y, por tanto, se considera útil en ciertas situaciones. Se puede preparar constantemente una forma isotópicamente marcada del compuesto (1) llevando a cabo el procedimiento desvelado en los ejemplos mencionados a continuación usando un reactivo isotópicamente marcado fácilmente aplicable en lugar de un reactivo no marcado con isótopo.

30 El compuesto (1) se puede usar como una sonda química para la captura de una proteína diana de un compuesto de bajo peso molecular fisiológicamente activo. Es decir, el compuesto (1) se puede convertir en una sonda de cromatografía de afinidad, una sonda de cromatografía de fotoafinidad o similares introduciendo un grupo de marcado, un conector o similares en un resto del compuesto (1) que es diferente de un resto estructural esencial para el desarrollo de la actividad del compuesto por una técnica desvelada en J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, Nº 5 2003, p492-498, publicación internacional Nº 2007/139149 o similares.

35 Los ejemplos del grupo de marcado, el conector o similares que se van a usar en la sonda química incluyen los grupos mencionados en los grupos (1) a (5) a continuación:

40 (1) un grupo de marcado de proteína tal como un grupo de marcado de fotoafinidad (por ejemplo, un grupo benzoílo, grupo benzofenona, un grupo azida, un grupo carbonilazida, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo nitro) y un grupo de afinidad química (por ejemplo, un grupo cetona en el que un átomo de carbono alfa está sustituido por un átomo de halógeno, un grupo carbamoílo, un grupo éster, un grupo alquiltio, un aceptor de Michael tal como un grupo cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada y un grupo éster  $\alpha,\beta$ -insaturado y un grupo oxirano);

(2) un conector escindible tal como -S-S-, -O-Si-O-, un grupo monosacárido (por ejemplo, un grupo glucosa, un grupo galactosa) o un grupo disacárido (por ejemplo, un grupo lactosa) y un conector oligopeptídico capaz de ser escindido por una reacción enzimática;

45 (3) un grupo de marca de captura tal como biotina y grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo;

50 (4) un grupo de marca radiactiva tal como  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ; un grupo de marca fluorescente tal como fluoresceína, rodamina, dansilo, umbeliferona, un 7-nitrofurazano, grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; un grupo luminiscente químico tal como luciferina y luminol; un marcador capaz de detectar un ion de metal pesado tal como un ion de metal lantánido y un ion radio;

(5) un grupo capaz de ser unido a un vehículo sólido tal como una perla de vidrio, un lecho de vidrio, una placa de microtitulación, una perla de agarosa, un lecho de agarosa, una perla de poliestireno, un lecho de poliestireno, una perla de nailon y un lecho de nailon; y otros.

55 Se puede usar una sonda preparada introduciendo un grupo de marcado o similares seleccionado del grupo que consiste en los puntos (1) a (5) anteriormente mencionados en el compuesto (1) por un método descrito en las

publicaciones anteriormente mencionadas o similares como sonda química para identificar una proteína de marca que es útil para la búsqueda de una novedosa diana de descubrimiento de fármacos y similares.

### Ejemplos

5 El compuesto según la presente invención se puede producir por los métodos descritos en Ejemplos de producción y Ejemplos como se menciona a continuación. Sin embargo, estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y el compuesto según la presente invención no se limita de ningún modo a los ejemplos específicos mencionados a continuación.

10 En Ejemplos de producción y Ejemplos, a menos que se mencione específicamente de otro modo, el gel de sílice para la purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice fue YMC GEL SILICA (YMC Co., Ltd, código de catálogo: SL06152W), el gel de sílice para la purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice NH fue el gel de sílice NH (Fuji Silysia Chemical LTD., código de catálogo: DM2035), el gel de sílice para la purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice ODS fue YAMAZEN GEL ODS-SM (YAMAZEN Corporation, códigos de catálogo: W113, W116, etc.), la placa de CCF para la purificación usando cromatografía en capa fina de gel de sílice fue TLC Silica gel 60F<sub>254</sub> (Merck KGaA, código de catálogo: 1,05715.0001) y la placa de CCF para la purificación usando cromatografía en capa fina de gel de sílice NH fue la placa NH SILICA GEL TLC (Fuji Silysia Chemical LTD., código de catálogo: T050908).

Las abreviaturas usadas en el presente documento son del siguiente modo:

NMP: N-metilpirrolidinona

THF: tetrahidrofurano

20 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

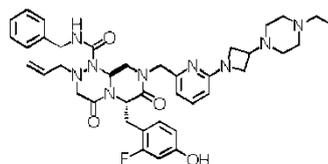
TFA: ácido trifluoroacético

DMF: N,N-dimetilformamida

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

### 25 [Ejemplo 1]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



30 A una disolución con agitación de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (397 mg, 0,689 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-6 y NMP (10 ml) se añadió una mezcla (1,16 g) de 1-(azetidín-3-il)-4-etilpiperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 1-3-2 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con un microondas a 140 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua a la misma, entonces la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y se lavó una fase orgánica con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol) y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (402 mg, rendimiento: 80 %).

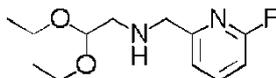
40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,00 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,10-2,65 (10H, m), 3,10-3,21 (2H, m), 3,41-3,74 (8H, m), 3,84-3,89 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,17-4,23 (2H, m), 4,51 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 15,6 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 5,82-5,87 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 11,2 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 8,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,80-6,86 (1H, m), 7,20-7,31 (3H, m), 7,35-7,46 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 726,57 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**[Ejemplo de producción 1-1-1]**

(2,2-Dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)amina

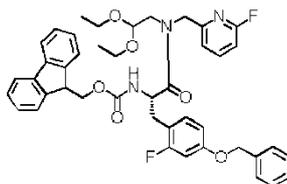


5 A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de 2,2-dietoxietan-1-amina (926  $\mu$ l, 6,39 mmoles), THF (10,0 ml) y ácido acético (1,00 ml) se añadió un producto comercialmente disponible de 6-fluoropiridin-2-carbaldehído (800 mg, 6,39 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,71 g, 12,8 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y entonces se agitó durante 1 hora y 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió hidrogenocarbonato de sodio y agua para terminar la reacción. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 1 : 1), y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (1,14 g, rendimiento: 74 %).

15 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,22 (6H, t, J = 7,2 Hz), 2,76 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,50-3,61 (2H, m), 3,65-3,76 (2H, m), 3,89 (2H, s), 4,64 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,8 Hz, 8,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 7,3 Hz), 7,74 (1H, q, J = 7,9 Hz).

**[Ejemplo de producción 1-1-2]**

20 N-((1S)-2-(4-(Benciloxi)-2-fluorofenil)-1-(2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

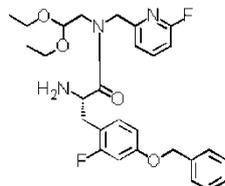


25 A una disolución con agitación de (2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)amina (3,50 g, 14,4 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-1 y diclorometano (25 ml) se añadieron ácido (2S)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoico (7,76 g, 15,1 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 1-2-7, N-metilmorfolina (2,06 ml, 18,7 mmoles) y HATU (6,04 g, 15,8 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se extrajo con diclorometano. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida dando un producto en bruto (14,4 g) del compuesto del título. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

30 ESI-EM (m/z): 758,50  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**[Ejemplo de producción 1-1-3]**

(2S)-2-Amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

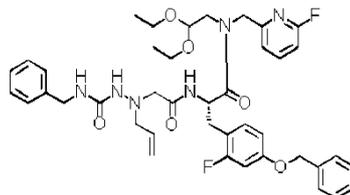


35 A una disolución con agitación de N-((1S)-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1-((2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo descrita en el Ejemplo de producción 1-1-2 (14,4 g) y THF (30 ml) se añadió dietilamina (5,27 ml, 50,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron metanol, agua y heptano al residuo, y la mezcla resultante se repartió. Una fase acuosa se lavó con heptano, y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 1 : 1, y luego acetato de etilo) dando el compuesto del título (6,87 g, rendimiento: 93 %).

ESI-EM (m/z): 514,32 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 1-1-4]**

(2S)-2-(2-(((Bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida



5

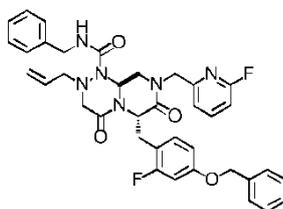
A una disolución con agitación de (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (4,87 g, 9,48 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-3 y diclorometano (100 ml) se añadieron una sustancia conocida (documento de patente WO2009148192) ácido 2-(((bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acético (2,62 g, 9,95 mmoles), trietilamina (2,64 ml, 19,0 mmoles) y HBTU (3,96 g, 10,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo y luego acetato de etilo : metanol = 30 : 1) dando el compuesto del título (7,28 g, rendimiento: cuantitativo).

10

ESI-EM (m/z): 759,43 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **[Ejemplo de producción 1-1-5]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



20

Se agitó una disolución con agitación de (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (7,28 g, 9,48 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-4 y ácido fórmico (50 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de amoníaco al residuo, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 1 : 1) dando el compuesto del título (5,04 g, rendimiento: 80 %).

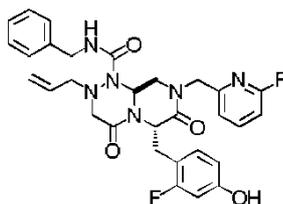
25

ESI-EM (m/z): 667,39 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 1-1-6]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

30



35

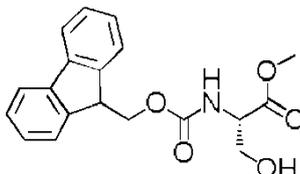
A una disolución con agitación de (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (5,04 g, 7,56 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-5 y TFA (20 ml) se añadió tianisol (3,55 ml, 30,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y 50 minutos. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y agua al residuo, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (4,34 g, rendimiento: cuantitativo).

5 ESI-EM (m/z): 577,31 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 1-2-1]**

(2S)-2-(((9H-Fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metilo



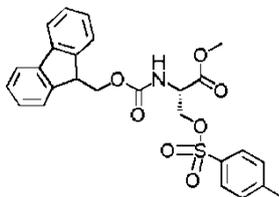
10 A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de clorhidrato de éster metílico de L-serina (10,0 g, 64,3 mmoles), 1,4-dioxano (15 ml) y agua (90 ml) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (10,8 g, 129 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió una disolución de 9H-fluoren-9-ilmetilcarbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (21,7 g, 64,3 mmoles) en 1,4-dioxano (60 ml) a la disolución resultante a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces, y una fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada.

15 Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron dietil éter y heptano al residuo resultante, y se recogió por filtración un precipitado dando el compuesto del título (22,3 g, rendimiento: cuantitativo).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,00-2,15 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,89-4,07 (2H, m), 4,20-4,28 (1H, m), 4,39-4,53 (3H, m), 5,63-5,74 (1H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,74-7,82 (2H, m).

**[Ejemplo de producción 1-2-2]**

(2S)-2-(((9H-Fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-(((4-metilbenceno)sulfonil)oxi)propanoato de metilo



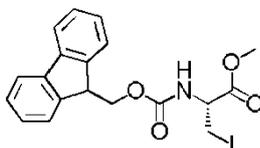
25 A una disolución con agitación de (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metilo (5,00 g, 14,6 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-2-1 y piridina (25 ml) se añadieron 4-dimetilaminopiridina (18,0 mg, 0,146 mmoles) y cloruro de p-toluenosulfonilo (5,58 g, 29,3 mmoles) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 7 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Una fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 N tres veces, luego con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y luego con salmuera saturada.

30 Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, luego se añadieron acetato de etilo, dietil éter y heptano al residuo resultante, y entonces se recogió por filtración un precipitado dando el compuesto del título (6,20 g, rendimiento: 85 %).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,37 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,16-4,23 (1H, m), 4,23-4,31 (1H, m), 4,32-4,40 (2H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 4,54-4,62 (1H, m), 5,63-5,66 (1H, m), 7,26-7,37 (4H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,72-7,81 (4H, m).

**[Ejemplo de producción 1-2-3]**

(2R)-2-(((9H-Fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo

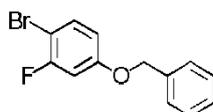


5 A una disolución con agitación de (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-(((4-metilbenceno)sulfonyl)oxi)propanoato de metilo (6,20 g, 12,5 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-2-2 y acetona (50 ml) se añadió yoduro de sodio (9,38 g, 62,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 horas y 50 minutos. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró un filtrado a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con agua, luego con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y luego salmuera saturada. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, luego se añadieron dietil éter y heptano al residuo resultante, y se recogió por filtración un precipitado dando el compuesto del título (3,82 g, rendimiento: 68 %).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,55-3,66 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,20-4,30 (1H, m), 4,35-4,48 (2H, m), 4,56-4,62 (1H, m), 5,63-5,72 (1H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,62 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,78 (2H, d, J = 7,5 Hz).

#### [Ejemplo de producción 1-2-4]

4-(Benciloxi)-1-bromo-2-fluorobenceno

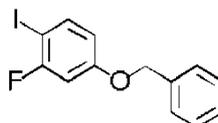


15 A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de 4-bromo-3-fluorofenol (15,0 g, 78,5 mmoles) y DMF (30 ml) se añadieron carbonato de potasio (21,7 g, 157 mmoles) y bromuro de bencilo (10,2 ml, 86,4 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego a 70 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con agua y luego con salmuera saturada. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 5 : 1) dando el compuesto del título (22,7 g, rendimiento: cuantitativo).

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5,04 (2H, s), 6,65-6,72 (1H, m), 6,75-6,80 (1H, m), 7,30-7,45 (6H, m).

#### [Ejemplo de producción 1-2-5]

4-(Benciloxi)-2-fluoro-1-yodobenceno

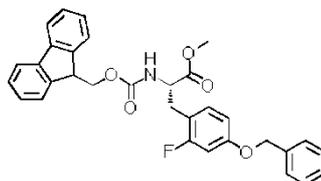


30 A una disolución con agitación de 4-(benciloxi)-1-bromo-2-fluorobenceno (187 g, 665 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-2-4 y 1,4-dioxano (300 ml) se añadieron yoduro de cobre (I) (12,6 g, 66,1 mmoles), yoduro de sodio (200 g, 1,33mol) y N,N'-dimetiletildiamina (14,0 ml, 132 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 110 a 115 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se filtró usando Celite, y se repartió un filtrado entre fase acuosa y fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro de vidrio que tenía gel de sílice tendido encima. El gel de sílice se lavó con acetato de etilo, se combinaron las fases orgánicas obtenidas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 7 : 1 y luego 4 : 1) dando el compuesto del título (195 g, rendimiento: 89 %).

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5,04 (2H, s), 6,57-6,62 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 2,8 Hz, 10,0 Hz), 7,31-7,43 (5H, m), 7,55-7,60 (1H, m).

**[Ejemplo de producción 1-2-6]**

(2S)-3-(4-(Benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo

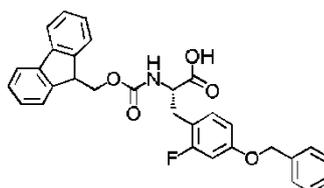


5 A polvo de cinc (51,6 g, 789 mmoles) se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 ml), la mezcla resultante se sonicó y luego se dejó reposar, y luego se retiró un sobrenadante del mismo. Este procedimiento se repitió dos veces. Se añadió agua (300 ml) al residuo de cinc resultante, se agitó la disolución resultante y luego se dejó reposar, y luego se retiró un sobrenadante del mismo. Este procedimiento se repitió tres veces. Se añadió acetona (300 ml) al producto resultante, se agitó la mezcla y luego se dejó reposar, se retiró un sobrenadante del mismo, luego se añadió dietil éter (300 ml) a la disolución, se agitó la disolución resultante y luego se dejó reposar, se retiró un sobrenadante del mismo, y luego se secó un residuo a presión reducida dando cinc activado. Al cinc activado se añadieron DMF (120 ml) y yodo (3,36 g, 13,2 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de (2R)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (120 g, 266 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-2-3 en DMF (500 ml) durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-yodobenceno (104 g, 318 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 1-2-5, tris(dibencilidienacetona)paladio (0) (6,00 g, 6,55 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (5,40 g, 13,2 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se filtró usando Celite. Se repartió un filtrado, y una fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo tres veces. Se lavó con agua y salmuera saturada una fase orgánica combinada. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, entonces se añadieron dietil éter (1,00 l) y heptano (1,00 l) al residuo resultante, y entonces se recogió por filtración un precipitado. Se añadieron dietil éter (500 ml) y heptano (500 ml) al sólido filtrado, y se recogió por filtración un precipitado dando el compuesto del título (107 g, rendimiento: 77 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,03-3,20 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,20 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,25-4,38 (1H, m), 4,43 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 10,4 Hz), 4,58-4,70 (1H, m), 4,99 (2H, s), 5,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,63-6,72 (2H, m), 6,94-7,03 (1H, m), 7,26-7,48 (9H, m), 7,52-7,62 (2H, m), 7,77 (2H, d, J = 7,7 Hz).

**[Ejemplo de producción 1-2-7]**

30 Ácido (2S)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoico



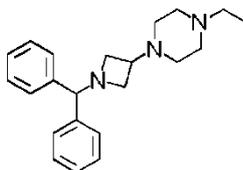
35 A una disolución con agitación de (2S)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (60,0 g, 114 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-2-6 y acetato de etilo (1331 ml) se añadió yoduro de litio (92,0 g, 685 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 23 horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se recogió por filtración un precipitado. Al sólido resultante se añadió ácido clorhídrico 1 N (228 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (42,2 g, rendimiento: 72 %).

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,05-3,15 (1H, m), 3,18-3,30 (1H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 4,25-4,50 (2H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 4,99 (2H, m), 5,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,64-6,73 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 9,6 Hz), 7,24-7,44 (9H, m), 7,55 (2H, dd, J = 6,4 Hz, 6,4 Hz), 7,76 (2H, d, J = 7,6 Hz).

ESI-EM (m/z): 512,30 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 1-3-1]**

1-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-4-etilpiperazina

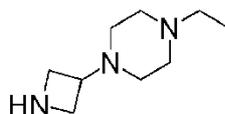


5 A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (10,1 g, 42,6 mmoles), THF (100 ml) y ácido acético (5,00 ml) se añadió etilpiperazina (6,48 ml, 51,1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (18,1 g, 85,1 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y entonces la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo-metanol) y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 2:1 y el 1:1) dando el compuesto del título (12,7 g, rendimiento: 89 %).

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,07 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,20-2,65 (10H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 4,41 (1H, s), 7,15-7,20 (2H, m), 7,23-7,29 (4H, m), 7,37-7,42 (4H, m).

**[Ejemplo de producción 1-3-2]**

1-(Azetidín-3-il)-4-etilpiperazina

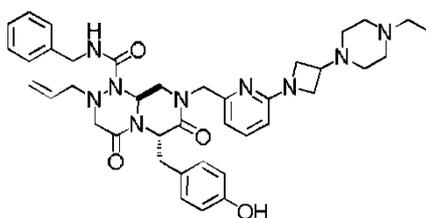


20 A una disolución con agitación de 1-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-4-etilpiperazina (12,7 g, 37,9 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-3-1 y metanol (50 ml) se añadió hidróxido de paladio-carbono (5,00 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0,35 MPa a 0,40 MPa durante 10 horas. Se purgó la mezcla de reacción con una atmósfera de nitrógeno y luego se filtró usando Celite. Se concentró un filtrado a presión reducida dando el compuesto del título en forma de una mezcla (12,4 g) con bencilbenceno. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,09 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,10-2,80 (10H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,53-3,60 (2H, m), 3,60-3,70 (2H, m).

**[Ejemplo 2]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



30 A una disolución con agitación de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (30,0 mg, 0,0537 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-4 y NMP (2,0 ml) se añadió una mezcla (45,0 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-etilpiperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 1-3-2 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con un microondas a 140 °C durante 8 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y se lavó una fase orgánica con salmuera saturada. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1), y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina de gel de sílice NH (acetato de etilo). El producto resultante se

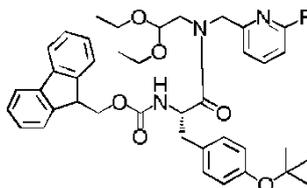
purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina de gel de sílice (metanol) y luego se filtró usando un gel de sílice NH dando el compuesto del título (14,0 mg, rendimiento: 37 %).

5 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,02 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,30-2,70 (10H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,43 (2H, d,  $J = 17,2$  Hz), 3,50-3,70 (5H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,15-4,30 (2H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 5,00 (1H, d,  $J = 13,4$  Hz), 5,03-5,10 (1H, m), 5,15-5,30 (3H, m), 5,60-5,80 (1H, m), 6,30 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,39 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,56 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,70-6,78 (2H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,44-7,52 (1H, m).

ESI-EM (m/z): 708,67  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [Ejemplo de producción 2-1]

10 N-((1S)-2-(4-(terc-butoxi)fenil)-1-((2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



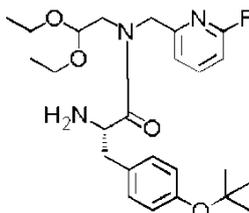
15 A una disolución con agitación de (2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)amina (514 mg, 2,12 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-1 y DMF (10 ml) se añadieron un producto comercialmente disponible de ácido (2S)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoico (886 mg, 2,12 mmoles), trietilamina (355  $\mu\text{l}$ , 2,54 mmoles) y HATU (968 mg, 2,54 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y entonces la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con agua y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1:1 y luego acetato de etilo) dando el compuesto del título (1,37 g, rendimiento: 94 %).

20

ESI-EM (m/z): 684,58  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [Ejemplo de producción 2-2]

(2S)-2-Amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida



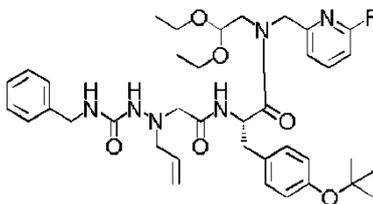
25 A una disolución con agitación de N-((1S)-2-(4-(terc-butoxi)fenil)-1-((2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,37 g, 2,00 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-1 y diclorometano (7,0 ml) se añadió piperidina (7,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo) dando el compuesto del título (881 mg, rendimiento: 95 %).

30

ESI-EM (m/z): 462,49  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[Ejemplo de producción 2-3]**

(2S)-2-(2-(((Bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

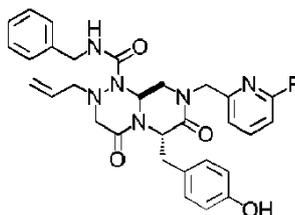


- 5 A una disolución con agitación de (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (881 mg, 1,91 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-2 y DMF (10,0 ml) se añadieron el ácido 2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acético (503 mg, 1,91 mmoles) descrito en la publicación internacional N<sup>o</sup> 2009148192, trietilamina (532  $\mu$ l, 3,82 mmoles) y HATU (871 mg, 2,29 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con agua y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (1,22 g, rendimiento: 91 %).

ESI-EM (m/z): 707,67 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **[Ejemplo de producción 2-4]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



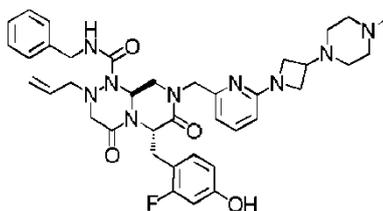
- 20 Se agitó una disolución con agitación de (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (1,22 g, 1,73 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-3 y ácido fórmico (26 ml) a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con agua y luego con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (865 mg, rendimiento: 90 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,30-3,42 (4H, m), 3,42-3,64 (3H, m), 3,81 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 11,2 Hz), 4,30-4,38 (1H, m), 4,40-4,48 (1H, m), 4,56-4,68 (2H, m), 5,16-5,24 (2H, m), 5,30 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 5,6 Hz), 5,35-5,44 (1H, m), 5,54-5,74 (2H, m), 6,66 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,70-6,76 (1H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 6,96-7,03 (2H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 7,22-7,34 (2H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,74-7,83 (1H, m).

- 30 ESI-EM (m/z): 559,41 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 3]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



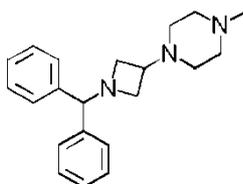
A una disolución con agitación de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (40,0 mg, 0,0694 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-6 y NMP (2,0 ml) se añadió una mezcla (112 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-metilpiperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 3-2 a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se irradió con un microondas a 140 °C durante 12 horas. Después de enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y se lavó una fase orgánica con agua y luego con salmuera saturada. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina de gel de sílice NH (acetato de etilo) dando el compuesto del título (26,0 mg, rendimiento: 53 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,20-2,60(11H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 3,43 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,45-3,75(7H, m), 3,86 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 9,9 Hz), 4,01 (2H, dd, J = 3,5 Hz, 6,4 Hz), 4,15-4,30 (2H, m), 4,48 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 15,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,53 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 10,8 Hz), 5,65-5,80 (1H, m), 5,85 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,5 Hz), 6,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 11,6 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 8,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,78-6,86 (1H, m), 7,20-7,32 (3H, m), 7,34-7,47 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 712,57 [M+H]<sup>+</sup>.

[Ejemplo de producción 3-1]

1-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-4-metilpiperazina



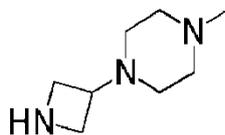
A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (1,00 g, 4,21 mmoles), THF (20 ml) y ácido acético (1,00 ml) se añadió metilpiperazina (561 μl, 5,05 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,79 g, 8,42 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-metanol) y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 1 : 1) dando el compuesto del título (1,21 g, rendimiento: 89 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,20-2,55(11H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 4,41 (1H, s), 7,15-7,20 (2H, m), 7,23-7,30 (4H, m), 7,37-7,43 (4H, m).

ESI-EM (m/z): 322,29 [M+H]<sup>+</sup>.

[Ejemplo de producción 3-2]

1-(Azetidín-3-il)-4-metilpiperazina



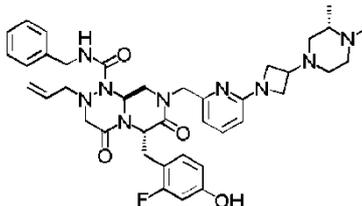
A una disolución con agitación de 1-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-4-metilpiperazina (1,21 g, 3,75 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 3-1 y metanol (20 ml) se añadió hidróxido de paladio-carbono (500 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0,35 MPa a 0,40 MPa durante 4 horas y 45 minutos. Se purgó la mezcla de reacción con una atmósfera de nitrógeno, y luego se filtró usando Celite. Se concentró un filtrado a presión reducida dando el compuesto del título en forma de una mezcla (1,00 g) con bencilbenceno. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,25-2,60(11H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,50-3,70 (4H, m).

ESI-EM (m/z): 155,96 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 4]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



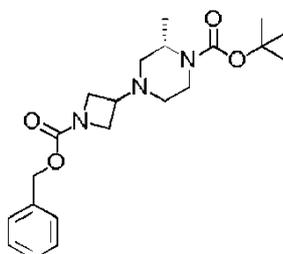
- 5 A una disolución con agitación de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (4,00 g, 6,94 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-6 y piridina (100 ml) se añadió la (2S)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (2,35 g, 13,9 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 4-3 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 6 horas y 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol), y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) dando el compuesto del título (2,93 g, rendimiento: 58 %).

- 15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,03 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,76 (2H, t, J = 10,8 Hz), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,35 (6H, m), 2,73 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,08-3,20 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,50-3,62 (3H, m), 3,62-3,75 (3H, m), 3,85 (1H, dd, J = 7,0 Hz, 9,9 Hz), 3,95-4,10 (2H, m), 4,18-4,26 (2H, m), 4,50 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 15,6 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,55 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 10,6 Hz), 5,70-5,80 (1H, m), 5,84 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 8,4 Hz), 6,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 11,7 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 8,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,3

ESI-EM (m/z): 726,60 [M+H]<sup>+</sup>.

**20 [Ejemplo de producción 4-1]**

(2S)-4-(1-((Benciloxi)carbonil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

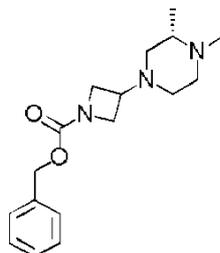


- 25 A una disolución con agitación de 3-oxoazetidín-1-carboxilato de bencilo (30,0 g, 146 mmoles), que es un producto conocido y comercialmente disponible, THF (100 ml) y ácido acético (60 ml) se añadió un producto comercialmente disponible de (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (32,2 g, 161 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (46,5 g, 219 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y agua a 0 °C. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 5 : 1) dando el compuesto del título (36,7 g, rendimiento: 64 %).

ESI-EM (m/z): 390,31 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 4-2]**

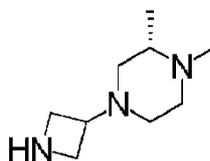
3-((3S)-3,4-Dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo



5 A una disolución con agitación de (2S)-4-(1-((benciloxi)carbonil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (36,7 g, 94,2 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 4-1 y diclorometano (20 ml) se añadió TFA (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa de formaldehído (70,1 ml, 942 mmoles) a una disolución mixta del residuo resultante y THF (100 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (29,9 g, 141 mmoles) a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y 45 minutos. Se añadieron adicionalmente una disolución acuosa de formaldehído (10,0 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (17,5 g, 82,6 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción a 0 °C, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo y luego con diclorometano. Se secó una fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 3 : 1) y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo) dando el compuesto del título (28,6 g, rendimiento: cuantitativo). ESI-EM (m/z): 304,13 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 4-3]**

20 (2S)-4-(Azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina

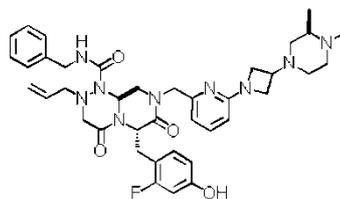


25 A una disolución con agitación de 3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (28,6 g, 94,3 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 4-2 y metanol (150 ml) se añadió 10 % de paladio-carbono (acuosa al 50 %, 10,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0,35 MPa a 0,40 MPa durante 1 hora y 45 minutos. Se purgó la mezcla de reacción con una atmósfera de nitrógeno, y luego se filtró usando Celite. Se concentró un filtrado a presión reducida dando el compuesto del título (21,2 g, rendimiento: cuantitativo). El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,70-1,82 (2H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 2,25-2,50 (4H, m), 2,58 (1H, d, J = 10,6 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 10,6 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,38 (1H, m), 3,70-3,80 (4H, m).

**[Ejemplo 5]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



35 A una disolución con agitación de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (20,0 mg, 0,0347 mmoles) descrita

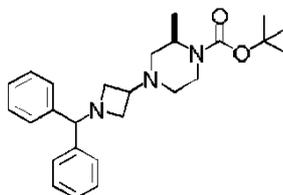
en el Ejemplo de producción 1-1-6 y NMP (2,0 ml) se añadió una mezcla (59,0 mg) de (2R)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 5-3 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con un microondas a 140 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se añadió agua a la misma, la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y se lavó una fase orgánica con agua y luego con salmuera saturada. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina de gel de sílice NH (acetato de etilo) dando el compuesto del título (10,8 mg, rendimiento: 43 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,884 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,60-1,90 (1H, m), 2,13-2,25 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,33-2,42 (1H, m), 2,43-2,54 (1H, m), 2,75-2,92 (2H, m), 3,08-3,24 (2H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,40 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,45-3,77 (7H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 4,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,16-4,25 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 14,4 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 15,3 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,16-5,28 (2H, m), 5,56-5,66 (1H, m), 5,66-5,80 (1H, m), 5,82-5,91 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,39 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,47-6,56 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,76-6,81 (1H, m), 7,20-7,33 (3H, m), 7,33-7,47 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 726,71 [M+H]<sup>+</sup>.

### [Ejemplo de producción 5-1]

(2R)-4-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

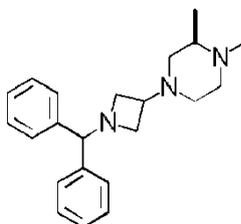


A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (300 mg, 1,26 mmoles), THF (6,0 ml) y ácido acético (500 μl) se añadió un producto comercialmente disponible de (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1,51 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (536 mg, 2,52 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y 35 minutos. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 5 : 1) dando el compuesto del título (476 mg, rendimiento: 90 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,20 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (9H, s), 1,77 (1H, td, J = 3,4 Hz, 11,7 Hz), 1,96 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 11,2 Hz), 2,40 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,56 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 6,8 Hz), 2,83-2,95 (2H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,39 (2H, dd, J = 5,6 Hz, 6,4 Hz), 3,78 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,12-4,22 (1H, m), 4,38 (1H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,24-7,30 (4H, m), 7,41 (4H, d, J = 7,2 Hz).

### [Ejemplo de producción 5-2]

(2R)-4-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina

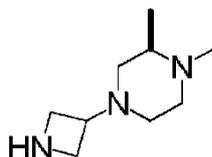


A una disolución con agitación de (2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (476 mg, 1,13 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 5-1 y THF (10,0 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (171 mg, 4,52 mmoles) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora y 55 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadieron agua (171 μl) y una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (171 μl) a la misma, y se añadió adicionalmente agua (513 μl) a la misma. Se filtró la mezcla de reacción usando Celite y luego se lavó con acetato de etilo. Se concentró un filtrado a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 2 : 1) dando el compuesto del título (342 mg, rendimiento: 90 %).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,01 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,67 (1H, dd,  $J = 10,4$  Hz, 10,8 Hz), 2,00-2,10 (2H, m), 2,20-2,33 (4H, m), 2,54 (1H, d,  $J = 10,8$  Hz), 2,63 (1H, d,  $J = 12,3$  Hz), 2,75 (1H, d,  $J = 11,6$  Hz), 2,87-3,00 (3H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 4,14 (1H, s), 7,15-7,20 (2H, m), 7,23-7,29 (4H, m), 7,37-7,42 (4H, m).

### [Ejemplo de producción 5-3]

5 (2R)-4-(Azetidin-3-il)-1,2-dimetilpiperazina

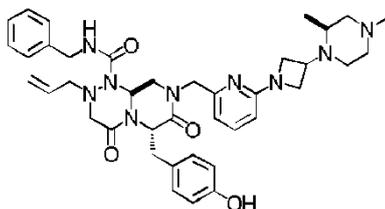


10 A una disolución con agitación de (2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidin-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (342 mg, 1,02 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 5-2 y metanol (10 ml) se añadió hidróxido de paladio-carbono (200 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0,35 MPa a 0,40 MPa durante 5 horas. Se purgó la mezcla de reacción con una atmósfera de nitrógeno, y luego se filtró usando Celite. Se concentró un filtrado a presión reducida dando una mezcla (287 mg) del compuesto del título y bencilbenceno. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

15 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,06 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 1,90-2,20 (2H, m), 2,25-2,35 (4H, m), 2,58 (1H, d,  $J = 10,6$  Hz), 2,67 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 2,80 (1H, d,  $J = 11,3$  Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,60-3,75 (4H, m).

### [Ejemplo 6]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



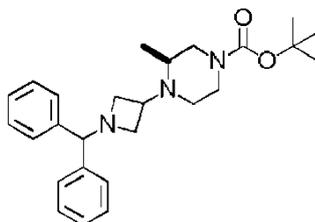
20 A una disolución con agitación de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxido-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (3,68 g, 6,59 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-4 y piridina (20 ml) se añadió una mezcla (4,45 g) de (2S)-1-(azetidin-3-il)-2,4-dimetilpiperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 6-3 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 5 horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1 y posteriormente metanol) y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) dando un material sólido. Se añadieron acetato de etilo, dietil éter y heptano al material sólido, y se recogió por filtración un precipitado dando el compuesto del título (3,44 g, rendimiento: 74 %).

30 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,07 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,50-1,70 (1H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,25-2,40 (2H, m), 2,59 (1H, d,  $J = 11,3$  Hz), 3,10 (1H, dd,  $J = 4,8$  Hz, 13,9 Hz), 3,25-3,50 (4H, m), 3,52-3,75 (6H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 4,10-4,26 (4H, m), 4,37 (1H, dd,  $J = 6,6$  Hz, 15,4 Hz), 4,99 (1H, d,  $J = 13,1$  Hz), 5,08-5,15 (1H, m), 5,16-5,30 (3H, m), 5,68-5,80 (1H, m), 6,33 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,43 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,55 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,69 (1H, dd,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 6,4$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,0$  Hz), 7,24-7,32 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, m).

ESI-EM (m/z): 708,56  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[Ejemplo de producción 6-1]**

(3S)-4-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-3-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo

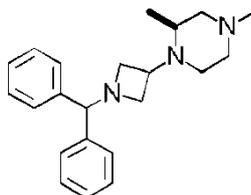


5 A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (300 mg, 1,26 mmoles), THF (6,0 ml) y ácido acético (500  $\mu$ l) se añadió un producto comercialmente disponible de (3S)-3-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1,51 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 40 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (536 mg, 2,52 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y 45 minutos. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó una fase orgánica con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. Se concentró un filtrado a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 5 : 1) dando el compuesto del título (493 mg, rendimiento: 93 %).

15 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,89 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,44(9H, s), 1,90-2,05 (1H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 2,54 (1H, d, J = 10,6 Hz), 2,65-3,00 (4H, m), 3,08-3,23 (2H, m), 3,35-3,42 (1H, m), 3,43-3,52 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,37 (1H, s), 7,15-7,22 (2H, m), 7,23-7,30 (4H, m), 7,36-7,42 (4H, m).

**[Ejemplo de producción 6-2]**

(2S)-1-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-2,4-dimetilpiperazina

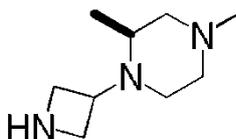


20 A una disolución con agitación de (3S)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-3-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo (493 mg, 1,17 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 6-1 y THF (10,0 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (178 mg, 4,68 mmoles) a 0  $^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 5 horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0  $^\circ\text{C}$ , luego se añadieron agua (178  $\mu$ l) y una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (178  $\mu$ l) a la misma, y se añadió agua (534  $\mu$ l) adicionalmente a la misma. Se filtró la mezcla de reacción usando Celite y luego se lavó con acetato de etilo. Se concentró un filtrado a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 2 : 1) dando el compuesto del título (321 mg, rendimiento: 82 %).

30 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,90 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,85-2,00 (1H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 2,13-2,40 (5H, m), 2,52-2,70 (3H, m), 2,84 (1H, dd, J = 7,2 Hz, 7,2 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 7,2 Hz), 3,13 (1H, dt, J = 6,7 Hz, 13,7 Hz), 3,39 (1H, td, J = 2,6 Hz, 6,6 Hz), 3,49 (1H, td, J = 2,7 Hz, 6,5 Hz), 4,38 (1H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,23-7,30 (4H, m), 7,36-7,43 (4H, m).

**[Ejemplo de producción 6-3]**

(2S)-1-(Azetidín-3-il)-2,4-dimetilpiperazina



35 A una disolución con agitación de (2S)-1-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2,4-dimetilpiperazina (321 mg, 0,957 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 6-2 y metanol (7,0 ml) se añadió hidróxido de paladio-carbono (150 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0,35 MPa a 0,40 MPa durante 5 horas. Se purgó la mezcla de reacción con una atmósfera de nitrógeno y luego se

filtró usando Celite. Se concentró un filtrado a presión reducida dando una mezcla (263 mg) del compuesto del título y bencilbenceno. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

ESI-EM (m/z): 170,00 [M+H]<sup>+</sup>.

### [Ejemplo 7]

- 5 (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



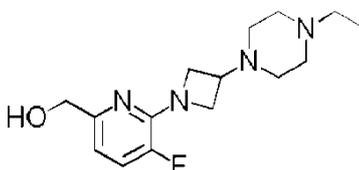
- 10 Se produjo el compuesto del título (39,0 mg, rendimiento: 36 %) a partir de la (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (131 mg, 0,150 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 7-5 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 2-4.

- 15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,25-2,72 (10H, m), 3,14 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 13,7 Hz), 3,17-3,25 (1H, m), 3,40-3,70(9H, m), 3,80-3,89 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 11,1 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 15,3 Hz), 4,39-4,48 (1H, m), 4,95 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,00-5,56 (1H, m), 5,15-5,29 (3H, m), 5,67-5,79 (1H, m), 6,46-6,61 (4H, m), 6,67 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 7,8 Hz), 6,69-6,75 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 11,8 Hz), 7,18-7,42 (5H,m).

ESI-EM (m/z): 726,53 [M+H]<sup>+</sup>.

### [Ejemplo de producción 7-1]

(6-(3-(4-Etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metanol

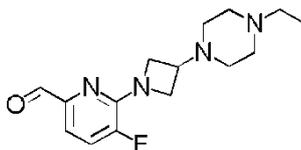


- 20 A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de (6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metanol (200 mg, 1,24 mmoles) y NMP (2,00 ml) se añadieron una mezcla (627 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-etilpiperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 1-3-2 y DBU (565 mg, 3,71 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con un microondas a 180 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua a la misma, y la disolución resultante se extrajo con diclorometano. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 1 : 4 y posteriormente acetato de etilo) dando un producto en bruto (402 mg) del compuesto del título.

- 30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,37-2,66 (10H, m), 3,26-3,36 (1H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 4,18-4,29 (2H, m), 4,56 (2H, s), 6,39-6,50 (1H, m), 7,05-7,18 (1H, m).

### [Ejemplo de producción 7-2]

6-(3-(4-Etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-carbaldehído

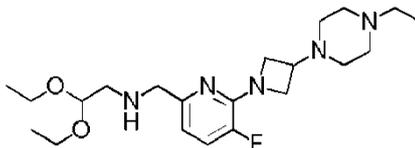


- 35 A una disolución con agitación del producto en bruto (402 mg) de (6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metanol descrita en el Ejemplo de producción 7-1 y diclorometano (10,0 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (787 mg, 1,86 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una disolución

acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la disolución resultante se extrajo con diclorometano. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida dando un producto en bruto (362 mg) del compuesto del título. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

5 **[Ejemplo de producción 7-3]**

(2,2-Dietoxietil)((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)amina

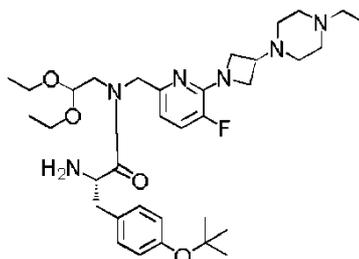


10 Se produjo el compuesto del título (271 mg, rendimiento: 53 %) a partir del producto en bruto (362 mg) de 6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-carbaldehído descrito en el Ejemplo de producción 7-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-EM (m/z): 410,28 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 7-4]**

(2S)-2-Amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

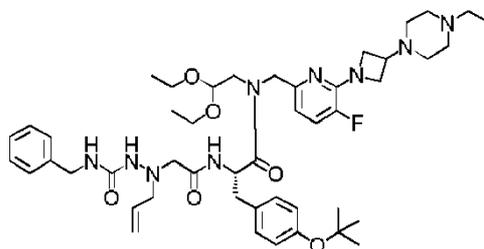


15 Se produjo el compuesto del título (118 mg, rendimiento: 86 %) a partir de la (2,2-dietoxietil)((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)amina (90,0 mg, 0,220 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 7-3 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 2-1 y Ejemplo de producción 2-2.

ESI-EM (m/z): 629,59 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **[Ejemplo de producción 7-5]**

(2S)-2-(2-((Bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

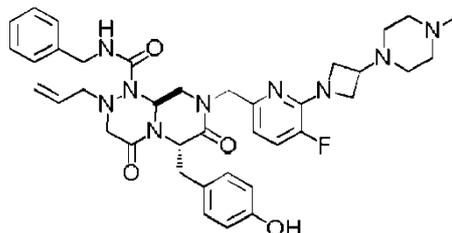


25 Se produjo el compuesto del título (131 mg, rendimiento: 79 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (118 mg, 0,188 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 7-4 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 2-3.

ESI-EM (m/z): 874,81 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 8]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



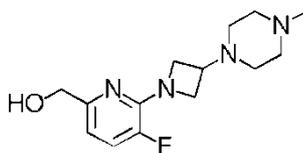
- 5 Se produjo el compuesto del título (65,0 mg, rendimiento: 57 %) a partir de la (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (134 mg, 0,156 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 8-5 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 2-4.

- 10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,25 (3H, s), 2,29-2,78 (8H, m), 3,14 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 13,8 Hz), 3,18-3,25 (1H, m), 3,38-3,70 (9H, m), 3,78-3,89 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 4,3 Hz, 11,3 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 15,7 Hz), 4,35-4,46 (1H, m), 4,95 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,99-5,06 (1H, m), 5,14-5,29 (3H, m), 5,66-5,79 (1H, m), 6,47-6,53 (2H, m), 6,55-6,61 (2H, m), 6,64-6,74 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 11,9 Hz), 7,18-7,23 (2H, m), 7,28-7,42 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 712,60 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **[Ejemplo de producción 8-1]**

(5-Fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metanol

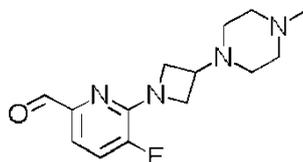


- 20 Se produjo el compuesto del título (267 mg, rendimiento: 77 %) a partir de un producto comercialmente disponible de (6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metanol (200 mg, 1,24 mmoles) y una mezcla (450 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-metilpiperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 3-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 7-1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,31 (3H, s), 2,36-2,63 (8H, m), 3,20 (1H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,18-4,27 (2H, m), 4,56 (2H, m), 6,40-6,50 (1H, m), 7,06-7,18 (1H, m).

**[Ejemplo de producción 8-2]**

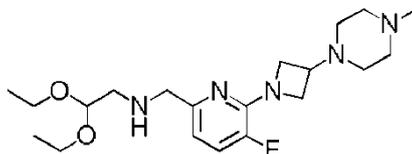
- 25 5-Fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-carbaldehído



- 30 Se produjo un producto en bruto (265 mg) del compuesto del título a partir del (5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metanol (267 mg, 0,952 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 8-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 7-2. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

**[Ejemplo de producción 8-3]**

(2,2-Dietoxietil)((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)amina

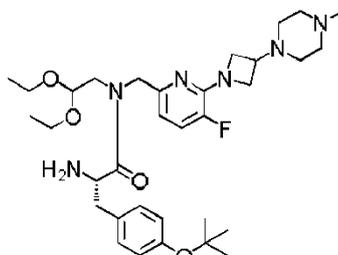


- 5 Se produjo el compuesto del título (240 mg, rendimiento: 64 %) a partir del producto en bruto (265 mg) de 5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-carbaldehído descrito en el Ejemplo de producción 8-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-EM (m/z): 396,24 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 8-4]**

- 10 (2S)-2-Amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida

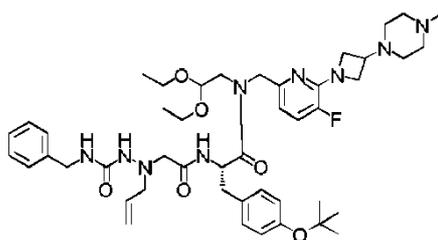


Se produjo el compuesto del título (120 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir de la (2,2-dietoxietil)((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)amina (80,0 mg, 0,202 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 8-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 2-1 y Ejemplo de producción 2-2.

- 15 ESI-EM (m/z): 615,58 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 8-5]**

(2S)-2-(2-((Bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida



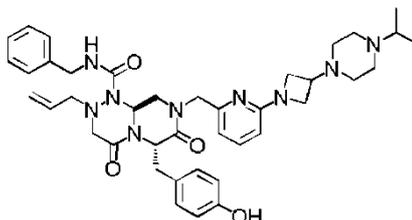
- 20 Se produjo el compuesto del título (134 mg, rendimiento: 80 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (120 mg, 0,202 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 8-4 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 2-3.

ESI-EM (m/z): 860,94 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**[Ejemplo 9]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazín-1-carboxamida

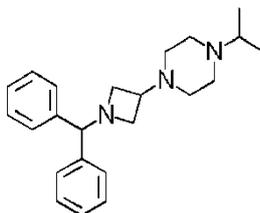


- 5 Se produjo el compuesto del título (28,5 mg, rendimiento: 37 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazín-1-carboxamida (60 mg, 0,107 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-4 y una mezcla (164 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-(propan-2-il)piperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 9-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo 2.
- 10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,94-1,01 (6H, m), 2,20-2,80(9H, m), 3,10 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 5,1 Hz), 3,20 (1H, ddd, J = 6,6 Hz, 6,6 Hz, 6,6 Hz), 3,37-3,47 (2H, m), 3,50-3,70 (5H, m), 3,79 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 6,6 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 7,0 Hz), 3,98-4,09 (2H, m), 4,14-4,23 (2H, m), 4,43 (1H, dd, J = 15,2 Hz, 7,0 Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 4,3 Hz), 5,17 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 3,1 Hz), 5,20-5,23 (1H, m), 5,23-5,27 (1H, m), 5,66-5,78 (1H, m), 6,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,36-6,43 (2H, m), 6,52-6,58 (2H, m), 6,69-6,77 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 7,2 Hz)
- 15

ESI-EM (m/z): 722,59 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 9-1]**

1-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-4-(propan-2-il)piperazina

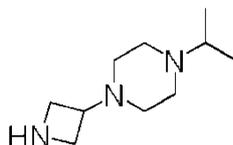


- 20 Se produjo el compuesto del título (800 mg, rendimiento: 91 %) a partir de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (600 mg, 2,53 mmoles) y 1-(propan-2-il)piperazina (389 mg, 3,03 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-1.

ESI-EM (m/z): 350,30 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 9-2]**

- 25 1-(Azetidín-3-il)-4-(propan-2-il)piperazina

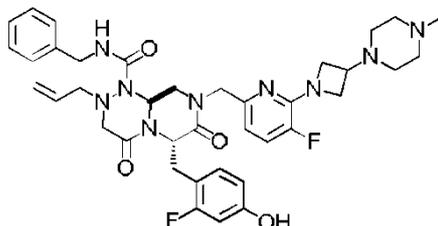


Se produjo el compuesto del título en forma de una mezcla (680 mg) con bencilbenceno a partir de la 1-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-4-(propan-2-il)piperazina (550 mg, 1,57 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 9-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-2.

- 30 ESI-EM (m/z): 184,03 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 10]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



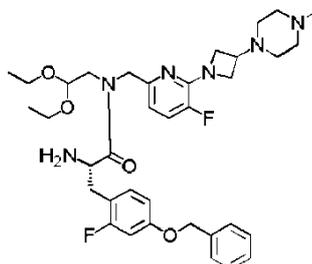
- 5 Se produjo el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 33 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (52,0 mg, 0,0634 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 10-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-6.

- 10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,21 (3H, s), 2,22-2,76 (8H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,39-3,87 (11H, m), 4,08 (1H, dd, J = 4,3 Hz, 11,1 Hz), 4,16-4,23 (1H, m), 4,50 (1H, dd, J = 7,2 Hz, 15,4 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,19-5,29 (3H, m), 5,52 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 10,8 Hz), 5,69-5,81 (1H, m), 6,01 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 8,2 Hz), 6,42-6,54 (2H, m), 6,61 (1H, dd, J = 2,8 Hz, 7,9 Hz), 6,78-6,86 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 11,9 Hz), 7,19-7,42 (5H, m).

ESI-EM (m/z): 730,62 [M+H]<sup>+</sup>.

**15 [Ejemplo de producción 10-1]**

(2S)-2-Amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida

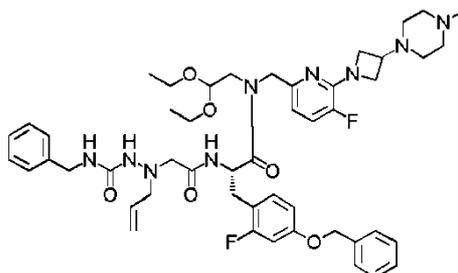


- 20 Se produjo el compuesto del título (63,0 mg, rendimiento: 24 %) a partir de la (2,2-dietoxietil)((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)amina (160 mg, 0,405 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 8-3 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-EM (m/z): 667,66 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 10-2]**

- 25 (2S)-2-(2-((Bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida

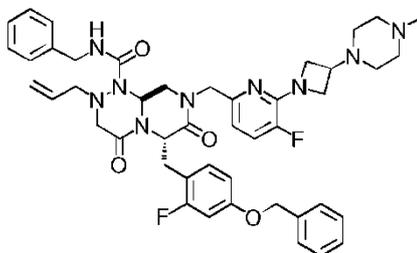


- 30 Se produjo el compuesto del título (58,0 mg, rendimiento: 68 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (63,0 mg, 0,0945 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 10-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-4.

ESI-EM (m/z): 912,93 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 10-3]**

(6S,9aS)-N-bencil-6-((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



5

Se produjo el compuesto del título (52,0 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir de la (2S)-2-(2-((bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (58,0 mg, 0,0634 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 10-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-5.

10 ESI-EM (m/z): 820,74 [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos de los Ejemplos 11 a 23 descrito a continuación se sintetizaron mediante un procedimiento similar como en el Ejemplo 1 usando las combinaciones mencionadas a continuación en la Tabla 1 de los compuestos de los Ejemplos de producción 12-2-4, 18-3 y 19-3 descritos a continuación y los compuestos de los Ejemplos de producción 1-1-6, 1-3-2, 2-4, 3-2, 4-3, 6-3 y 9-2 descritos anteriormente.

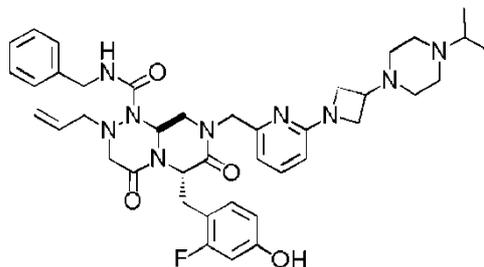
15

[Tabla 1]

Ejemplos	Materiales de partida	Materiales de partida
11	Ejemplo de producción 1-1-6	Ejemplo de producción 9-2
12	Ejemplo de producción 9-2	Ejemplo de producción 12-2-4
13	Ejemplo de producción 1-3-2	Ejemplo de producción 12-2-4
14	Ejemplo de producción 3-2	Ejemplo de producción 12-2-4
15	Ejemplo de producción 1-1-6	Ejemplo de producción 6-3
16	Ejemplo de producción 4-3	Ejemplo de producción 12-2-4
17	Ejemplo de producción 6-3	Ejemplo de producción 12-2-4
18	Ejemplo de producción 2-4	Ejemplo de producción 18-3
19	Ejemplo de producción 2-4	Ejemplo de producción 19-3
20	Ejemplo de producción 1-1-6	Ejemplo de producción 18-3
21	Ejemplo de producción 1-1-6	Ejemplo de producción 19-3
22	Ejemplo de producción 12-2-4	Ejemplo de producción 18-3
23	Ejemplo de producción 12-2-4	Ejemplo de producción 19-3

**[Ejemplo 11]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



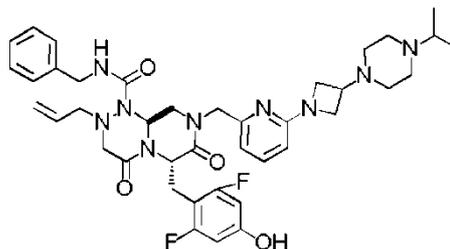
- 5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,97 (6H, t, J = 6,6 Hz), 2,10-2,80(9H, m), 3,05-3,25 (2H, m), 3,35-3,75 (8H, m), 3,87 (1H, dd, J = 7,4, 10 Hz), 3,95-4,05 (2H, m), 4,14-4,23 (2H, m), 4,54 (1H, dd, J = 15,6 Hz, 7,4 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,19-5,29 (3H, m), 5,52 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 3,9 Hz), 5,75 (1H, m), 5,86 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,3 Hz), 6,25 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,3 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 8,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 7,0 Hz, 5,9 Hz), 7,21-7,33 (3H, m), 7,38 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 7,2 Hz).

10

ESI-EM (m/z): 740,66 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 12]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



15

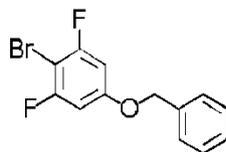
- Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,93-1,00 (6H, m), 2,25-2,75(9H, m), 3,21 (1H, ddd, J = 6,5 Hz, 6,5 Hz, 6,5 Hz), 3,27-3,42 (3H, m), 3,50-3,86 (6H, m), 3,88-4,03 (3H, m), 4,034,13 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 15,6 Hz, 5,5 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 15,4 Hz, 7,2 Hz), 4,87 (1H, m), 5,13-5,28 (2H, m), 5,31 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz), 5,74 (1H, m), 5,89 (1H, m), 6,05 (2H, d, J = 10,2 Hz), 6,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 6,2 Hz), 7,22-7,32 (3H, m), 7,32-7,44 (3H, m)

20

ESI-EM (m/z): 758,67 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 12-1-1]**

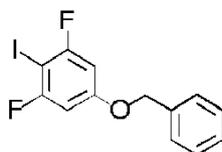
5-(Benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno



- 25 Se produjo un producto en bruto (2,68 g) del compuesto del título a partir de un producto comercialmente disponible de 4-bromo-3,5-difluorofenol (1,00 g, 4,79 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-2-4. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

**[Ejemplo de producción 12-1-2]**

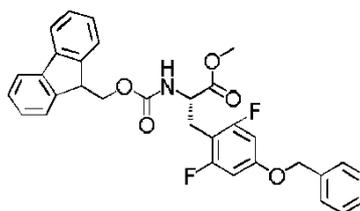
5-(Benciloxi)-1,3-difluoro-2-yodobenceno



- 5 Se produjo un producto en bruto (1,66 g) del compuesto del título a partir del 5-(benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno (1,43 g) descrito en el Ejemplo de producción 12-1-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-2-5. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

**[Ejemplo de producción 12-1-3]**

(2S)-3-(4-(Benciloxi)-2,6-difluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo



- 10 Se produjo el compuesto del título (264 mg, rendimiento: 22 %) a partir del 5-(benciloxi)-1,3-difluoro-2-yodobenceno (844 mg, 2,44 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 12-1-2 y (2R)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (1,15 g, 2,22 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 1-2-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-2-6.

ESI-EM (m/z): 545,2 [M+H]<sup>+</sup>.**[Ejemplo de producción 12-1-4]**

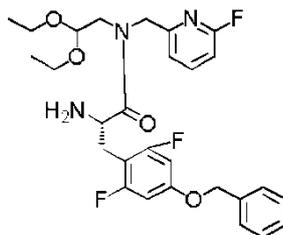
Ácido (2S)-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoico



- 20 Se produjo el compuesto del título (80,0 mg, rendimiento: 31 %) a partir del (2S)-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (264 mg, 0,486 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 12-1-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-2-7.

ESI-EM (m/z): 531,3 [M+H]<sup>+</sup>.**[Ejemplo de producción 12-2-1]**

(2S)-2-Amino-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida



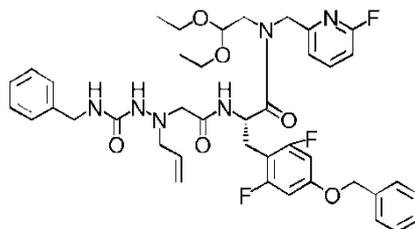
- 25 Se produjo el compuesto del título (1,64 g, rendimiento: 91 %) a partir de la (2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)amina (821 mg, 3,39 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-1 y el ácido (2S)-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoico (1,67 g, 3,39 mmoles) descrito en el Ejemplo de

producción 12-1-4 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-EM (m/z): 532,46 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 12-2-2]**

- 5 (2S)-2-(2-(((Bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

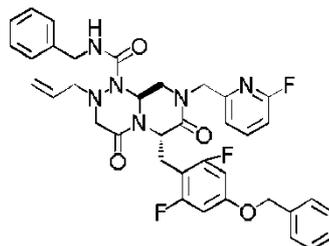


- 10 Se produjo el compuesto del título (1,51 g, rendimiento: 63 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (1,64 g, 3,08 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 12-2-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-4.

ESI-EM (m/z): 777,61 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 12-2-3]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

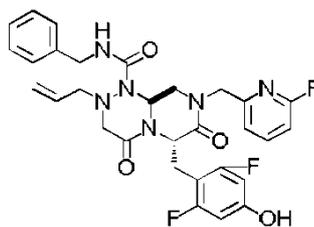


- 15 Se produjo el compuesto del título (1,08 g, rendimiento: 81 %) a partir de la (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (1,51 g, 1,95 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 12-2-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-5.

- 20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,20-3,30 (2H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,51-3,60 (2H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 3,93 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 11,6 Hz), 4,36-4,56 (3H, m), 4,76 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,94 (2H, d, J = 2,4 Hz), 5,17-5,26 (2H, m), 5,45 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 9,0 Hz), 5,64-5,76 (1H, m), 6,16 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 11,0 Hz), 6,45 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,2 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 7,5 Hz), 7,24-7,33 (3H, m), 7,33-7,42(7H, m), 7,77 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 8,0 Hz).

25 **[Ejemplo de producción 12-2-4]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



- 30 Se produjo el compuesto del título (755 mg, rendimiento: 80 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-

carboxamida (1,08 g, 1,58 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 12-2-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-6.

5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,20-3,30 (1H, m), 3,40-3,70 (5H, m), 3,97 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 12,0 Hz), 4,35-4,55 (3H, m), 4,84 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,18-5,28 (2H, m), 5,45 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 9,0 Hz), 5,65-5,75 (1H, m), 6,14-6,26 (3H, m), 6,76 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,4 Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 7,24-7,34 (3H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,76-7,90 (2H, m).

### [Ejemplo 13]

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazín-1-carboxamida

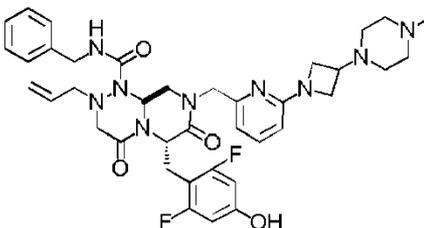


10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,25-2,70 (10H, m), 3,18-3,28 (1H, m), 3,35-3,50 (3H, m), 3,50-3,80 (6H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 4,18-4,28 (2H, m), 4,54 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 15,9 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,70-5,80 (2H, m), 6,00 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 7,2 Hz), 7,20-7,32 (3H, m), 7,34-7,46 (3H, m).

15 ESI-EM (m/z): 744,60 [M+H]<sup>+</sup>.

### [Ejemplo 14]

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazín-1-carboxamida

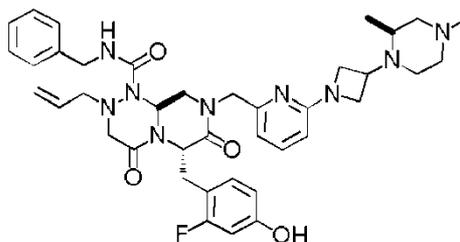


20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,18-2,30 (5H, m), 2,30-2,60 (6H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,30-3,45 (3H, m), 3,50-3,80 (6H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 4,18-4,28 (2H, m), 4,51 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 15,9 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,70-5,80 (2H, m), 6,00 (2H, d, J = 9,9 Hz), 6,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,4 Hz), 7,20-7,32 (3H, m), 7,34-7,46 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 730,62 [M+H]<sup>+</sup>.

### [Ejemplo 15]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazín-1-carboxamida



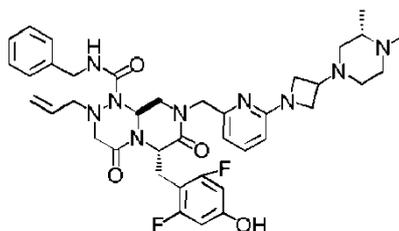
30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,05 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,95-2,10 (2H, m), 2,10-2,35 (5H, m), 2,40-2,65 (1H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,30-3,50 (3H, m), 3,50-3,75 (8H, m), 3,88 (1H, dd, J = 7,2 Hz, 9,6 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 6,8 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 7,2 Hz), 4,18-4,25 (2H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,0 Hz, 15,7 Hz), 4,94 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,18-5,30 (3H, m), 5,56 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 10,4 Hz), 5,70-5,80 (1H, m), 5,90 (1H, dd, J =

2,4 Hz, 8,2 Hz), 6,27 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,40-6,48 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 7,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,24-7,32 (1H, m), 7,38 (2H, dd, J = 7,2 Hz, 8,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 8,0 Hz).

ESI-EM (m/z): 726,67 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 [Ejemplo 16]

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

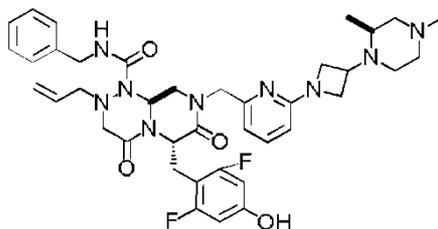


10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,04 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,60-1,85 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,15-2,30 (6H, m), 2,74 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,35-3,50 (3H, m), 3,50-3,80 (6H, m), 3,89 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 10,1 Hz), 3,98 (2H, dd, J = 3,1 Hz, 6,4 Hz), 4,24 (2H, dd, J = 4,6 Hz, 14,8 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 16,3 Hz), 5,00 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,75-5,81 (2H, m), 5,99 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,4 Hz), 7,20-7,32 (3H, m), 7,34-7,46 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 744,69 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 [Ejemplo 17]

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

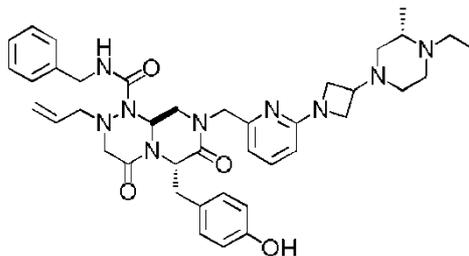


20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,50-1,90 (2H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,10-2,25 (5H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 3,30-3,50 (4H, m), 3,50-3,78 (6H, m), 3,91 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 9,7 Hz), 4,02-4,12 (2H, m), 4,18-4,30 (2H, m), 4,52 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 15,7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,70-5,81 (2H, m), 6,03 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 6,4 Hz, 6,4 Hz), 7,20-7,32 (3H, m), 7,34-7,48 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 744,65 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 [Ejemplo 18]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



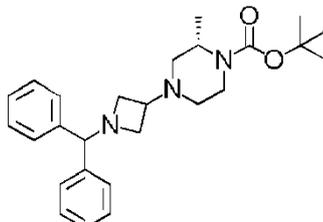
30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,948 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,70-2,00 (2H, m), 2,27-2,60 (4H, m), 2,70-2,90 (2H, m), 3,05-3,22 (2H, m), 3,30-3,70 (8H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,19 (2H, d, J = 10,4 Hz), 4,35-4,50 (1H, m), 4,99 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,03-5,12 (1H, m), 5,13-5,30 (3H, m), 5,68-

5,80 (1H, m), 6,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,39 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,56 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,68-6,78 (2H, m), 7,14-7,32 (3H, m), 7,32-7,42 (2H, m), 7,44-7,50 (1H, m).

ESI-EM (m/z): 722,72 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo de producción 18-1]

5 (2S)-4-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo

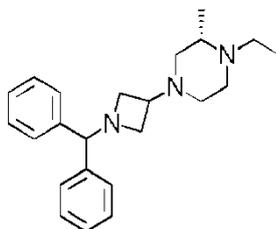


10 Se produjo el compuesto del título (451 mg, 85 %) a partir de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (300 mg, 1,26 mmoles) y un producto comercialmente disponible de (2S)-2-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1,51 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 6-1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,20 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,44(9H, s), 1,73-1,82 (1H, m), 1,96 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 11,0 Hz), 2,40 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,56 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 6,4 Hz, 7,6 Hz), 2,83-2,95 (2H, m), 3,01 (1H, td, J = 3,3 Hz, 12,8 Hz), 3,35-3,43 (2H, m), 3,78 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,13-4,22 (1H, m), 4,38 (1H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,23-7,30 (4H, m), 7,38-7,43 (4H, m).

#### 15 [Ejemplo de producción 18-2]

(2S)-4-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina

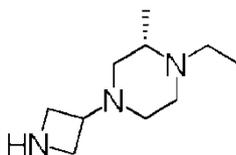


20 Se produjo el compuesto del título (381 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir del (2S)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo (451 mg, 1,07 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 18-1 y acetaldehído (180 μl, 3,21 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 4-2.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,95-1,05(6H,m), 1,73 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 10,4 Hz), 1,98-2,10 (1H, m), 2,30-2,45 (3H, m), 2,53 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,78-2,98 (5H, m), 3,39 (2H, dd, J = 5,6 Hz, 7,2 Hz), 4,42 (1H, s), 7,18 (2H, td, J = 0,80 Hz, 8,0 Hz), 7,23-7,29 (4H, m), 7,64 (4H, dd, J = 1,6 Hz, 8,0 Hz).

#### [Ejemplo de producción 18-3]

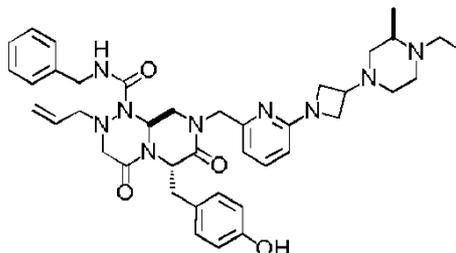
25 (2S)-4-(azetidín-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina



30 Se produjo el compuesto del título en forma de una mezcla (288 mg) con bencilbenceno a partir de la (2S)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina (381 mg, 1,09 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 18-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 6-3. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

**[Ejemplo 19]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

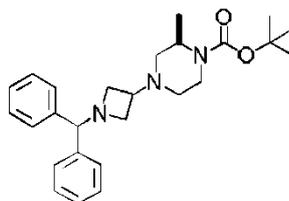


- 5 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,91 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,03 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,50-1,95 (1H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 2,35-2,55 (2H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,80-2,95 (3H, m), 3,05-3,25 (3H, m), 3,35-3,48 (2H, m), 3,50-3,60 (5H, m), 3,75 (1H, dd, J = 6,4 Hz, 9,2 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 7,0 Hz, 9,5 Hz), 4,03 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 11,2 Hz), 4,25-4,42 (2H, m), 4,98 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,15-5,30 (4H, m), 5,65-5,78 (1H, m), 6,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,68-6,76 (2H, m), 7,20-7,33 (3H, m), 7,37 (2H, dd, J = 7,2 Hz, 8,0 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 8,0 Hz).

ESI-EM (m/z): 722,68  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[Ejemplo de producción 19-1]**

(2R)-4-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

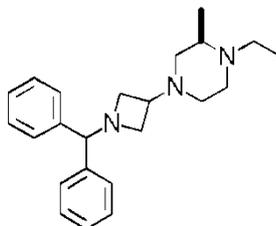


- 15 Se produjo el compuesto del título (491 mg, rendimiento: 92 %) a partir de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (300 mg, 1,26 mmoles) y un producto comercialmente disponible de (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1,51 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 6-1.

- 20 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,20 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,44(9H, s), 1,77 (1H, td, J = 3,5 Hz, 11,6 Hz), 1,96 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 11,3 Hz), 2,40 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,56 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 6,4 Hz, 6,8 Hz), 2,83-2,95 (2H, m), 3,01 (1H, td, J = 2,9 Hz, 12,6 Hz), 3,35-3,45 (2H, m), 3,78 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,10-4,22 (1H, m), 4,38 (1H, s), 7,18 (2H, dd, J = 7,2 Hz, 7,2 Hz), 7,23-7,30 (4H, m), 7,41 (4H, d, J = 7,2 Hz).

**[Ejemplo de producción 19-2]**

(2R)-4-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina

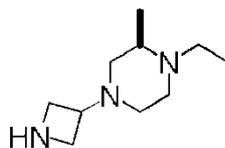


- 25 Se produjo el compuesto del título (410 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir del (2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (491 mg, 1,16 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 19-1 y acetaldehído (196  $\mu\text{l}$ , 3,48 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 4-2.

- 30 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,95-1,05 (6H, m), 1,73 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 10,4 Hz), 1,98-2,10 (1H, m), 2,28-2,48 (3H, m), 2,53 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,64 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,78-3,00 (5H, m), 3,39 (2H, dd, J = 5,6 Hz, 6,8 Hz), 4,42 (1H, s), 7,18 (2H, dd, J = 6,8 Hz, 7,2 Hz), 7,23-7,29 (4H, m), 7,37-7,42 (4H, m).

**[Ejemplo de producción 19-3]**

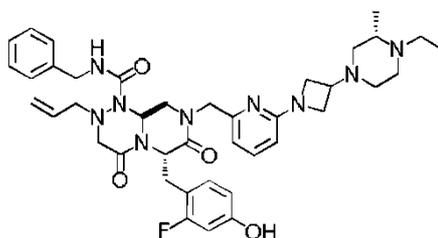
(2R)-4-(Azetidín-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina



- 5 Se produjo el compuesto del título en forma de una mezcla (343 mg) con bencilbenceno a partir de la (2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina (410 mg, 1,17 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 19-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 6-3. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

**[Ejemplo 20]**

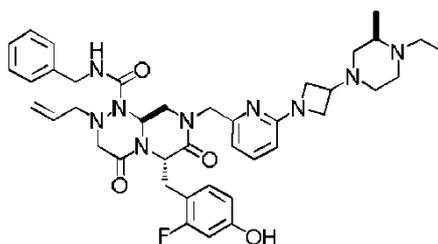
- 10 (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



- 15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,926 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,04 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,70-1,85 (1H, m), 1,88-1,98 (1H, m), 2,25-2,40 (3H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,70-2,85 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,38-3,75 (9H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,53 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 15,9 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 5,65-5,80 (1H, m), 5,80-5,90 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 2,8 Hz, 11,6 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 8,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 6,4 Hz), 7,20-7,32 (3H, m), 7,34-7,46 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 740,70 [M+H]<sup>+</sup>.**[Ejemplo 21]**

- 20 (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

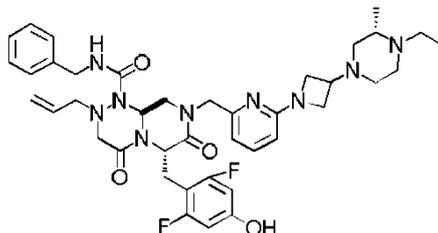


- 25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,89 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,90 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,35-2,50 (2H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,80-2,95 (3H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 3,35-3,75 (8H, m), 3,88 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 10,1 Hz), 4,00 (2H, dd, J = 3,8 Hz, 6,4 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 4,4 Hz, 11,0 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 5,3 Hz, 15,2 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 15,4 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,62 (1H, dd, J = 3,5 Hz, 7,5 Hz), 5,65-5,80 (1H, m), 5,85-5,90 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 11,5 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 8,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,4 Hz), 7,22-7,32 (3H, m), 7,37 (2H, dd, J = 6,8 Hz, 7,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 8,0 Hz).

- 30 ESI-EM (m/z): 740,66 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 22]**

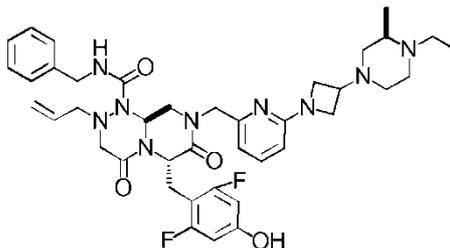
(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



- 5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,93 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,70-2,10 (2H, m), 2,25-2,40 (3H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,70-2,85 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,30-3,82(11H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,55 (1H, dd, J = 7,0 Hz, 15,4 Hz), 5,00 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,70-5,82 (2H, m), 6,00 (2H, d, J = 9,9 Hz), 6,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,8 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,35-7,46 (3H, m).
- 10 ESI-EM (m/z): 758,76 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 23]**

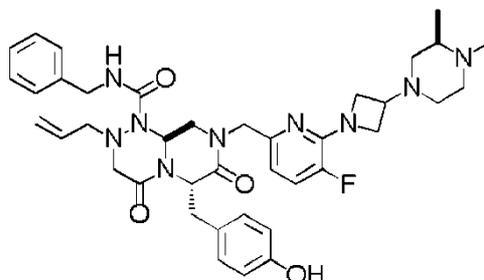
(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



- 15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,893 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,02 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,50-1,90 (1H, m), 2,15-2,40 (1H, m), 2,35-2,50 (2H, m), 2,55-2,68 (1H, m), 2,80-2,95 (3H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,30-3,80 (10H, m), 3,90-4,02 (3H, m), 4,21 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 11,2 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 15,2 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 14,8 Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,20-5,30 (3H, m), 5,66-5,84 (2H, m), 6,02 (2H, d, J = 9,9 Hz), 6,22(1H,d, J = 8,1 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 6,4 Hz), 7,22-7,33 (2H, m), 7,35-7,46 (3H, m).
- 20 ESI-EM (m/z): 758,72 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo 24]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



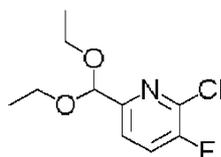
- 25 Se produjo el compuesto del título (47,0 mg, rendimiento: 24 %) a partir de la (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (241 mg, 0,276 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 24-1-6 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 2-4.
- 30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,65-1,76 (1H, m), 2,10-2,21 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,38-2,56 (2H, m), 2,77-2,91 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 13,9 Hz), 3,17-3,24 (2H, m), 3,39-3,70 (8H,

m), 3,74-3,81 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 4,4 Hz, 11,2 Hz), 4,26-4,44 (3H, m), 4,94 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,17-5,27 (3H, m), 5,64-5,77 (1H, m), 6,47-6,53 (2H, m), 6,59-6,66 (3H, m), 6,69-6,74 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 12,1 Hz), 7,21-7,42 (5H, m).

ESI-EM (m/z): 726,59 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 [Ejemplo de producción 24-1-1]

2-Cloro-6-(dietoximetil)-3-fluoropiridina

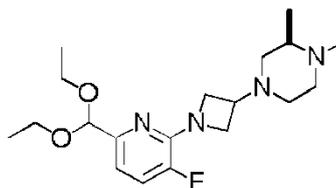


10 A una disolución con agitación de un producto comercialmente disponible de 6-cloro-5-fluoropiridin-2-carbaldehído (820 mg, 5,14 mmoles) y etanol (10,0 ml) se añadieron ortoformiato de trietilo (2,56 ml, 15,4 mmoles) y p-toluenosulfonato de piridinio (64,6 mg, 0,257 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando un producto en bruto (977 mg) del compuesto del título. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

15 ESI-EM (m/z): 234,91 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo de producción 24-1-2]

(2R)-4-(1-(6-(Dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina

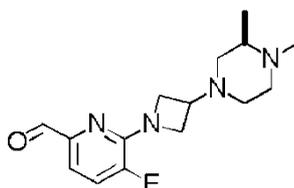


20 Se produjo un producto en bruto (157 mg) del compuesto del título a partir de la 2-cloro-6-(dietoximetil)-3-fluoropiridina (100 mg, 0,428 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 24-1-1 y un producto en bruto (229 mg) de la (2R)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina descrita en el Ejemplo de producción 24-2-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 7-1. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

ESI-EM (m/z): 367,24 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 [Ejemplo de producción 24-1-3]

6-(3-((3R)-3,4-Dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-carbaldehído

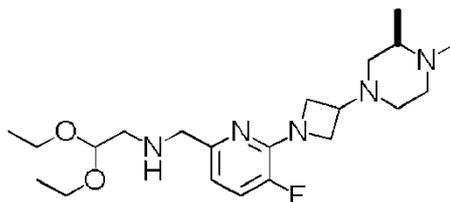


30 A la (2R)-4-(1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (157 mg, 0,428 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 24-1-2 se añadió ácido fórmico (5,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando un producto en bruto (125 mg) del compuesto del título. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

ESI-EM (m/z): 293,13 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 24-1-4]**

(2,2-Dietoxietil)((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)amina

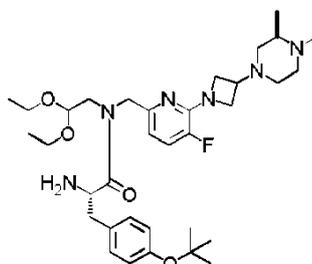


5 Se produjo el compuesto del título (176 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir de un producto en bruto (125 mg) de 6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-carbaldehído descrito en el Ejemplo de producción 24-1-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-EM (m/z): 410,35 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 24-1-5]**

10 (2S)-2-Amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

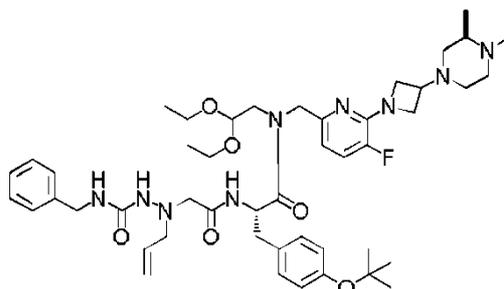


15 Se produjo el compuesto del título (206 mg, rendimiento: 77 %) a partir de la (2,2-dietoxietil)((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)amina (176 mg, 0,430 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 24-1-4 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 2-1 y Ejemplo de producción 2-2.

ESI-EM (m/z): 629,57 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 24-1-6]**

(2S)-2-(2-((Bencilcarbamoi)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

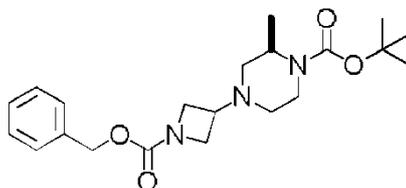


20 Se produjo el compuesto del título (241 mg, rendimiento: 82 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (206 mg, 0,328 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 24-1-5 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 2-3.

25 ESI-EM (m/z): 874,84 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 24-2-1]**

(2R)-4-(1-((Benciloxi)carbonil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo

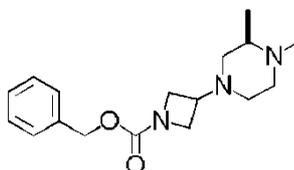


5 Se produjo el compuesto del título (610 mg, rendimiento: 83 %) a partir de un producto comercialmente disponible de (2R)-2-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo (451 mg, 2,25 mmoles) y 3-oxoazetidín-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,88 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 4-1.

ESI-EM (m/z): 390,35 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 24-2-2]**

3-((3R)-3,4-Dimetilpiperazín-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo

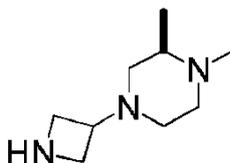


10 Se produjo el compuesto del título (423 mg, rendimiento: 82 %) a partir del (2R)-4-(1-((benciloxi)carbonil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazín-1-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 1,70 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 24-2-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 4-2.

ESI-EM (m/z): 304,18 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 24-2-3]**

(2R)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina

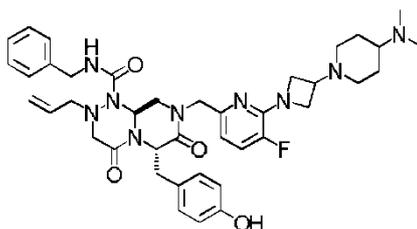


20 Se produjo un producto en bruto (236 mg) del compuesto del título a partir del 3-((3R)-3,4-dimetilpiperazín-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (423 mg, 1,39 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 24-2-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 4-3. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

ESI-EM (m/z): 169,83 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de referencia 1]**

25 (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-(dimetilamino)piperidín-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazín-1-carboxamida



Se produjo el compuesto del título (37,1 mg, rendimiento: 22 %) a partir de la (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-

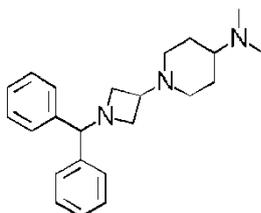
(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (200 mg, 0,225 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 25-7 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 2-4.

5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-2,00 (6H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,95 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,09-3,22 (2H, m), 3,35-3,71 (8H, m), 3,86 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 4,1 Hz, 11,1 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 5,3 Hz, 15,2 Hz), 4,27-4,47 (3H, m), 4,90-5,02 (2H, m), 5,12-5,33 (3H, m), 5,64-5,79 (1H, m), 6,45-6,62 (4H, m), 6,63-6,73 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 11,4 Hz), 7,19-7,44 (5H, m), 9,82 (1H, s a).

ESI-EM (m/z): 740,70 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo de producción 25-1]

1-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-N,N-dimetilpiperidín-4-amina

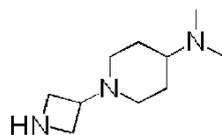


10 Se produjo el compuesto del título (1,30 g, rendimiento: 89 %) a partir de un producto comercialmente disponible de N,N-dimetilpiperidín-4-amina (640 mg, 5,00 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-1.

ESI-EM (m/z): 350,35 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 [Ejemplo de producción 25-2]

1-(Azetidín-3-il)-N,N-dimetilpiperidín-4-amina

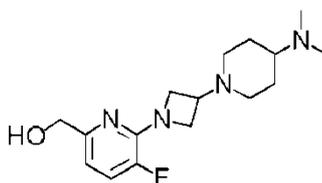


20 Se produjo el compuesto del título en forma de una mezcla (1,24 g) con bencilbenceno a partir de la 1-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-N,N-dimetilpiperidín-4-amina (1,30 g, 3,71 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 25-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-2.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,46-1,60 (2H, m), 1,73-1,87 (4H, m), 2,07-2,22 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,77-2,87 (2H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,50-3,58 (2H, m), 3,59-3,66 (2H, m).

#### [Ejemplo de producción 25-3]

(6-(3-(4-(Dimetilamino)piperidín-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metanol

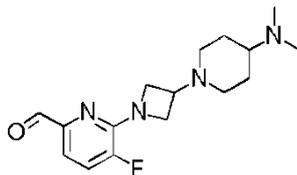


25 Se produjo el compuesto del título (240 mg, rendimiento: 63 %) a partir de un producto comercialmente disponible de (6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metanol (200 mg, 1,24 mmoles) y una mezcla (650 mg) de 1-(azetidín-3-il)-N,N-dimetilpiperidín-4-amina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 25-2 empleando un procedimiento similar como en el ejemplo 1.

30 ESI-EM (m/z): 309,11 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 25-4]**

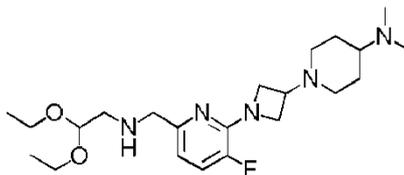
6-(3-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-carbaldehído



5 A una disolución con agitación de (6-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metanol (240 mg, 0,779 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 25-3 y diclorometano (6,00 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin(400 mg) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. Se extinguió con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y tiosulfato de sodio, y la disolución de reacción se extrajo con cloroformo. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de sodio y luego se filtró, y el disolvente entonces se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título (320 mg). El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

**10 [Ejemplo de producción 25-5]**

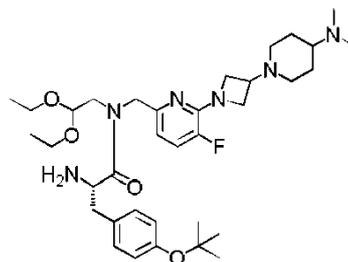
1-(1-(6-(((2,2-Dietoxietil)amino)metil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-il)-NN-dimetilpiperidin-4-amina



15 Se produjo el compuesto del título (230 mg, rendimiento: 54 %) a partir del 6-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-carbaldehído (320 mg, 1,04 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 25-4 y un producto comercialmente disponible de 2,2-dietoxietan-1-amina (170 mg, 1,28 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-EM (m/z): 424,42 [M+H]<sup>+</sup>.**[Ejemplo de producción 25-6]**

20 (2S)-2-Amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-(dimetilamino)piperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

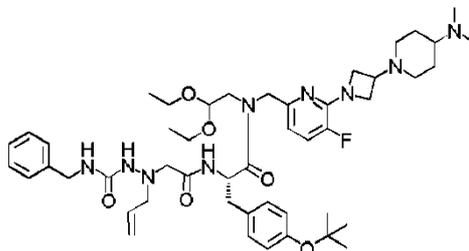


25 Se produjo el compuesto del título (250 mg, rendimiento: 72 %) a partir de la 1-(1-(6-(((2,2-dietoxietil)amino)metil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (230 mg, 0,542 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 25-5 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 2-1 y Ejemplo de producción 2-2 (en los que el agente de condensación usado fue HBTU en lugar de HATU).

ESI-EM (m/z): 643,64 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 25-7]**

(2S)-2-(2-(((Bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

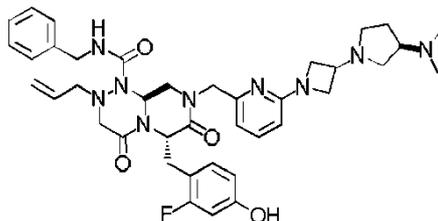


- 5 Se produjo el compuesto del título (290 mg, rendimiento: 84 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (250 mg, 0,389 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 25-6 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-4.

ESI-EM (m/z): 888,99 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 [Ejemplo de referencia 2]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



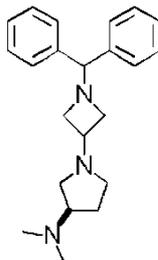
- 15 Se produjo el compuesto del título (5,90 mg, rendimiento: 16 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (30,0 mg, 0,0520 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 1-1-6 y (3R)-1-(azetidín-3-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (88,0 mg, 0,260 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 26-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo 1.

- 20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,56-1,69 (1H, m), 1,84-1,96 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,27-2,36 (1H, m), 2,71-2,87 (2H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 3,08-3,18 (2H, m), 3,29-3,35 (1H, m), 3,48-3,60 (3H, m), 3,60-3,72 (2H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 3,94-4,00 (1H, m), 4,01-4,07 (1H, m), 4,17-4,30 (2H, m), 4,37-4,50 (1H, m), 4,93-5,01 (1H, m), 5,17-5,24 (2H, m), 5,24-5,28 (1H, m), 5,38-5,47 (1H, m), 5,65-5,80 (2H, m), 5,86-5,93 (1H, m), 6,22-6,25 (1H, m), 6,37-6,39 (1H, m), 6,44-6,48 (1H, m), 6,68-6,72 (1H, m), 6,75-6,81 (1H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,41-7,47 (1H, m).

- 25 ESI-EM (m/z): 726,59 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 26-1]**

(3R)-1-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina



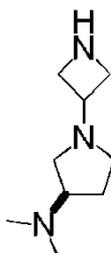
- 30 Se produjo el compuesto del título (458 mg, rendimiento: 65 %) a partir de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (500 mg, 2,11 mmoles) y un producto comercialmente disponible de (3R)-(+)-3-

(dimetilamino)-pirrolidina (289 mg, 2,53 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,63-1,74 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,27-2,37 (1H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 2,79-2,83 (1H, m), 2,92-2,96 (2H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 4,40 (1H, s), 7,15-7,20 (2H, m), 7,24-7,29 (4H, m), 7,38-7,42 (4H, m).

#### [Ejemplo de producción 26-2]

(3R)-1-(azetidín-3-il)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina

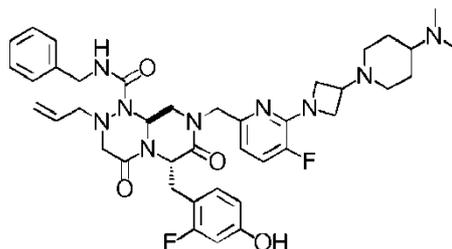


Se produjo el compuesto del título en forma de una mezcla (408 mg) con bencilbenceno a partir de la (3R)-1-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina (458 mg, 1,37 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 26-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-2. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

ESI-EM (m/z): 170,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [Ejemplo de referencia 3]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-(dimetilamino)piperidín-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridín-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



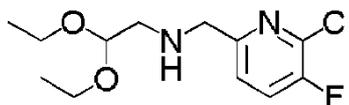
Se produjo el compuesto del título (19,0 mg, rendimiento: 39 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-cloro-5-fluoropiridín-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (40,0 mg, 0,0655 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 27-4 y 1-(azetidín-3-il)-MN-dimetilpiperidín-4-amina (40,0 mg, 0,0655 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 25-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,21-2,16 (7H, m), 2,20 (6H, s), 2,88-2,98 (1H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,35-3,78 (10H, m), 3,81-3,89 (1H, m), 4,09 (1H, dd,  $J = 4,2$  Hz,  $11,2$  Hz), 4,16-4,31 (2H, m), 4,34-4,42 (1H, m), 4,52 (1H, dd,  $J = 7,4$  Hz,  $15,6$  Hz), 4,91 (1H, d,  $J = 13,9$  Hz), 5,19-5,29 (3H, m), 5,45-5,53 (1H, m), 5,67-5,81 (1H, m), 6,00-6,07 (1H, m), 6,42-6,51 (2H, m), 6,62 (1H, dd,  $J = 2,7$  Hz,  $7,8$  Hz), 6,77-6,83 (1H, m), 7,09 (1H, dd,  $J = 8,0$  Hz,  $11,9$  Hz), 7,23-7,43 (5H, m).

ESI-EM (m/z): 758,67  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [Ejemplo de producción 27-1]

((6-Cloro-5-fluoropiridín-2-il)metil)(2,2-dietoxietil)amina

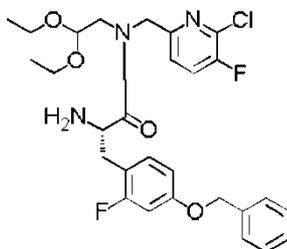


Se produjo el compuesto del título (233 mg, rendimiento: 68 %) a partir de un producto comercialmente disponible de 6-cloro-5-fluoropiridín-2-carbaldehído (198 mg) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,22 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,75 (2H, d,  $J = 5,5$  Hz), 3,47-3,61 (2H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,63 (1H, t,  $J = 5,5$  Hz), 7,32 (1H, dd,  $J = 3,3$  Hz, 8,2 Hz), 7,40-7,49 (1H, m).

**[Ejemplo de producción 27-2]**

(2S)-2-Amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-(2,2-dietoxietil)propanamida



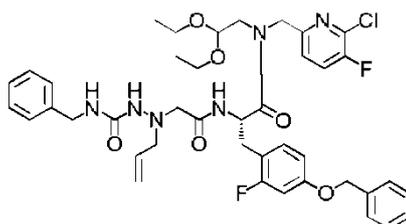
5

Se produjo el compuesto del título (445 mg, rendimiento: 97 %) a partir de la ((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)(2,2-dietoxietil)amina (233 mg, 0,842 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 27-1 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-EM (m/z): 548,38  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **[Ejemplo de producción 27-3]**

(2S)-2-(2-((Bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-(2,2-dietoxietil)propanamida

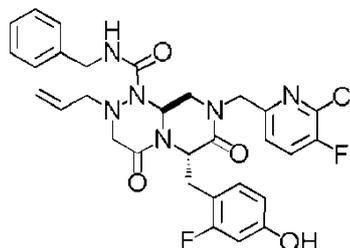


15 Se produjo el compuesto del título (579 mg, rendimiento: 90 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-(2,2-dietoxietil)propanamida (445 mg, 0,812 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 27-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-4.

ESI-EM (m/z): 793,62  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[Ejemplo de producción 27-4]**

20 (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxido-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

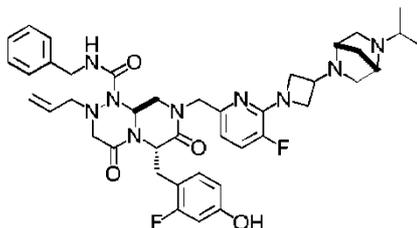


25 Se produjo el compuesto del título (288 mg, rendimiento: 65 %) a partir de la (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-(2,2-dietoxietil)propanamida (579 mg, 0,730 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 27-3 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-5 y Ejemplo de producción 1-1-6.

ESI-EM (m/z): 611,34  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[Ejemplo de referencia 4]**

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



5

Se produjo el compuesto del título (14,6 mg, rendimiento: 16 %) a partir de la (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (116 mg) descrita en el Ejemplo de producción 28-7 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-5 y Ejemplo de producción 1-1-6.

10

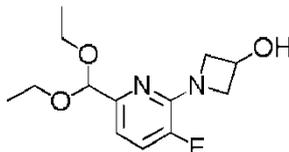
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,97 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,04 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,61-1,70 (1H, m), 1,73-1,81 (1H, m), 2,36-2,46 (1H, m), 2,59-2,83 (4H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,10-3,18 (1H, m), 3,39-3,79 (10H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 4,3 Hz, 11,1 Hz), 4,13-4,21 (1H, m), 4,21-4,34 (2H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,1 Hz, 15,9 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,18-5,30 (3H, m), 5,49 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 10,8 Hz), 5,69-5,82 (1H, m), 6,03-6,09 (1H, m), 6,42-6,52 (2H, m), 6,57-6,63 (1H, m), 6,80-6,88 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 11,9 Hz), 7,18-7,42 (5H, m).

15

ESI-EM (m/z): 770,73 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 28-1]**

1-(6-(Dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-ol



20

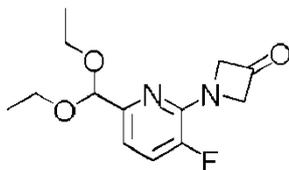
Se produjo el compuesto del título (89,0 mg, rendimiento: 51 %) a partir de 2-cloro-6-(dietoximetil)-3-fluoropiridina (150 mg, 0,642 moles) descrita en el Ejemplo de producción 24-1-1 y un producto comercialmente disponible de clorhidrato de azetidín-3-ol (105 mg, 0,963 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 24-1-2.

25

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,19-1,31 (6H, m), 3,51-3,76 (4H, m), 3,93-4,04 (2H, m), 4,34-4,47 (2H, m), 4,68-4,81 (1H, m), 5,29 (1H, s), 6,85-6,94 (1H, m), 7,10-7,21 (1H, m).

**[Ejemplo de producción 28-2]**

1-(6-(Dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-ona



30

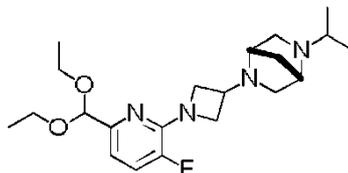
Se produjo un producto en bruto (212 mg) del compuesto del título a partir del 1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-ol (214 mg, 0,792 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 28-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 7-2. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,20-1,32 (6H, m), 3,53-3,77 (4H, m), 4,92 (4H, d, J = 2,0 Hz), 5,32 (1H, s), 7,01-7,09 (1H, m), 7,27-7,32 (1H, m).

35

**[Ejemplo de producción 28-3]**

(1S,4S)-2-(1-(6-Dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-il)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

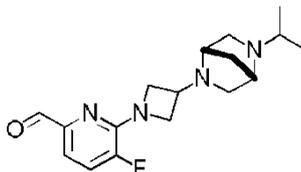


- 5 Se produjo el compuesto del título (66,0 mg, rendimiento: 78 %) a partir de la 1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-ona (57,6 mg, 0,215 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 28-2 y un producto comercialmente disponible de (1S,4S)-2-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (95,0 mg, 0,258 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-1.

ESI-EM (m/z): 393,33 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 28-4]**

- 10 5-Fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-carbaldehído

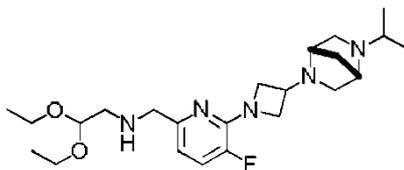


- 15 Se produjo un producto en bruto (53,5 mg) del compuesto del título a partir del (1S,4S)-2-(1-(6-dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-il)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (157 mg, 0,428 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 28-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 24-1-3. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

ESI-EM (m/z): 319,18 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 28-5]**

(2,2-Dietoxietil)((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)amina



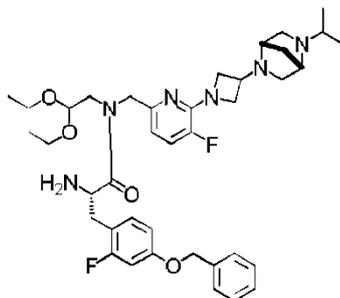
- 20 Se produjo el compuesto del título (62,0 mg, rendimiento: 82 %) a partir del producto en bruto (53,5 mg) de 5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-carbaldehído descrito en el Ejemplo de producción 28-4 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-EM (m/z): 436,39 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**[Ejemplo de producción 28-6]**

(2S)-2-Amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida

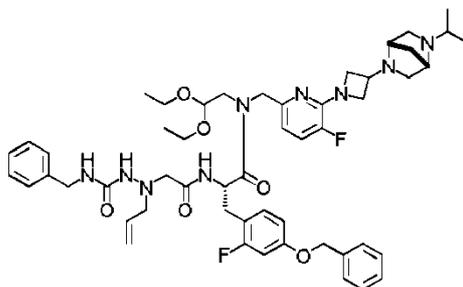


- 5 Se produjo el compuesto del título (84,0 mg, rendimiento: 86 %) a partir de la (2,2-dietoxietil)((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)amina (62,0 mg, 0,142 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 28-5 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-EM (m/z): 707,69 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 [Ejemplo de producción 28-7]**

(2S)-2-(2-((Bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida

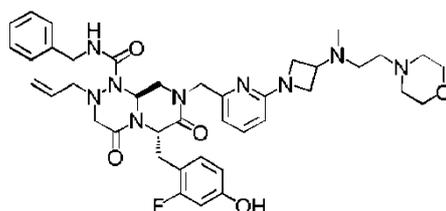


- 15 Se produjo el compuesto del título (116 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (84,0 mg, 0,119 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 28-6 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-4.

ESI-EM (m/z): 952,95 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de referencia 5]**

- 20 (6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(metil(2-(morfolín-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



- 25 Se produjo el compuesto del título (35,0 mg, rendimiento: 39 %) a partir de la (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(metil(2-(morfolín-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (110 mg, 0,117 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 29-7 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-5 y Ejemplo de producción 1-1-6.

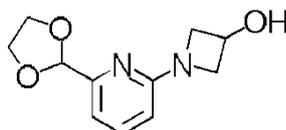
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 2,37-2,52 (6H, m), 2,54-2,71 (2H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 3,48-3,77 (11H, m), 3,87-3,95 (2H, m), 3,99-4,06 (1H, m), 4,16-4,30 (2H, m), 4,43 (1H, dd, J =

6,7 Hz, 15,3 Hz), 4,97 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,18-5,28 (3H, m), 5,39 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 10,6 Hz), 5,66-5,78 (1H, m), 5,93 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz), 6,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,33-6,39 (1H, m), 6,40-6,47 (1H, m), 6,68-6,77 (2H, m), 7,21-7,47 (6H, m).

ESI-EM (m/z): 756,62 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **[Ejemplo de producción 29-1]**

1-(6-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)azetidín-3-ol

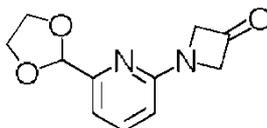


10 Se produjo el compuesto del título (263 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir de un producto comercialmente disponible de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoropiridina (200 mg, 1,18 moles) y un producto comercialmente disponible de clorhidrato de azetidín-3-ol (194 mg, 1,77 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 24-1-2.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,83-3,91 (2H, m), 4,00-4,20 (4H, m), 4,26-4,35 (2H, m), 4,70-4,83 (1H, m), 5,72 (1H, s), 6,24-6,31 (1H, m), 6,80-6,89 (1H, m), 7,42-7,53 (1H, m).

**[Ejemplo de producción 29-2]**

15 1-(6-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)azetidín-3-ona

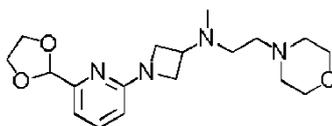


Se produjo un producto en bruto (261 mg) del compuesto del título a partir del 1-(6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)azetidín-3-ol (263 mg, 1,18 mmoles) descrito en el Ejemplo de producción 29-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 7-2. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,99-4,23 (4H, m), 4,82 (4H, s), 5,75 (1H, s), 6,47-6,57 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,55-7,65 (1H, m).

**[Ejemplo de producción 29-3]**

1-(6-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)-N-metil-N-(2-(morfolín-4-il)etil)azetidín-3-amina

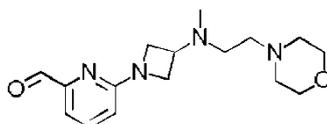


25 Se produjo el compuesto del título (157 mg, rendimiento: 76 %) a partir de la 1-(6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)azetidín-3-ona (130 mg, 0,590 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 29-2 y un producto comercialmente disponible de metil(2-(morfolín-4-il)etil)amina (176 mg, 0,767 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-1.

ESI-EM (m/z): 349,22 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **[Ejemplo de producción 29-4]**

6-(3-(Metil(2-(morfolín-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridin-2-carbaldehído



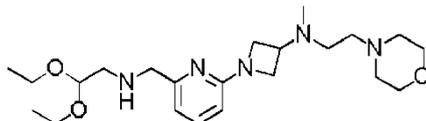
35 A una disolución con agitación de 1-(6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-N-metil-N-(2-(morfolín-4-il)etil)azetidín-3-amina (157 mg, 0,451 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 29-3, acetonitrilo (5,00 ml) y agua (0,500 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (386 mg, 2,03 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 100 °C

durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, y la disolución resultante se extrajo con diclorometano tres veces. Se secó una fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida dando un producto en bruto (122 mg) del compuesto del título. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

ESI-EM (m/z): 305,19 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 29-5]**

1-(6-(((2,2-Dietoxietil)amino)metil)piridin-2-il)-N-metil-N-(2-(morfolin-4-il)etil)azetidín-3-amina

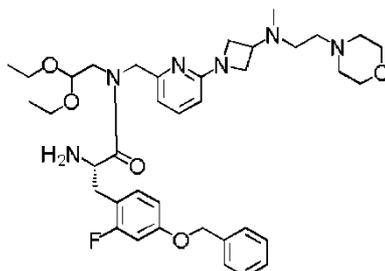


10 Se produjo el compuesto del título (55,0 mg, rendimiento: 33 %) a partir del producto en bruto (122 mg) de 6-(3-(metil(2-(morfolin-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridin-2-carbaldehído descrito en el Ejemplo de producción 29-4 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-EM (m/z): 422,40 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 29-6]**

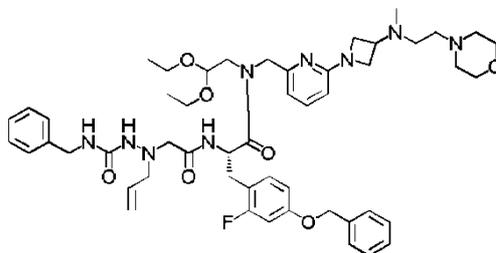
15 (2S)-2-Amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(metil(2-(morfolin-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida



20 Se produjo el compuesto del título (94,0 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir de la 1-(6-(((2,2-dietoxietil)amino)metil)piridin-2-il)-N-metil-N-(2-(morfolin-4-il)etil)azetidín-3-amina (55,0 mg, 0,130 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 29-5 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3. ESI-EM (m/z): 693,62 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 29-7]**

(2S)-2-(2-(((Bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(metil(2-(morfolin-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida

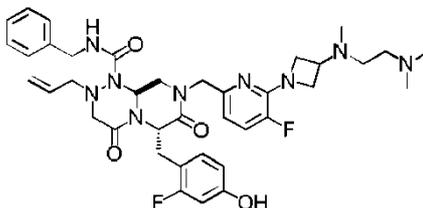


25 Se produjo el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 92 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(metil(2-(morfolin-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (94,0 mg) descrita en el Ejemplo de producción 29-6 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-4.

30 ESI-EM (m/z): 938,84 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de referencia 6]**

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

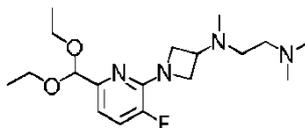


- 5 Se produjo el compuesto del título (59,0 mg, rendimiento: 28 %) a partir de la (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (263 mg, 0,288 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 30-5 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 27-4.
- 10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,23 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,24-2,44 (2H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 3,15-3,72 (10H, m), 3,76-3,93 (2H, m), 4,07-4,31 (3H, m), 4,39-4,51 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,15-5,28 (3H, m), 5,34-5,42 (1H, m), 5,65-5,80 (1H, m), 6,09-6,17 (1H, m), 6,36-6,45 (1H, m), 6,48-6,56 (1H, m), 6,59-6,74 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 11,7 Hz), 7,20-7,43 (5H, m).

ESI-EM (m/z): 732,63 [M+H]<sup>+</sup>.

**15 [Ejemplo de producción 30-1]**

1-(6-(Dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil azetidín-3-amina

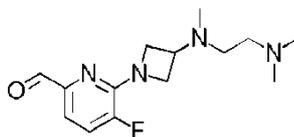


- 20 Se produjo el compuesto del título (128 mg, rendimiento: 54 %) a partir de 1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-ona (180 mg, 0,671 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 28-2 y un producto comercialmente disponible de (2-(dimetilamino)etil)(metil)amina (103 mg, 1,01 mmoles) empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-3-1.

ESI-EM (m/z): 355,27 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 30-2]**

6-(3-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-carbaldehído

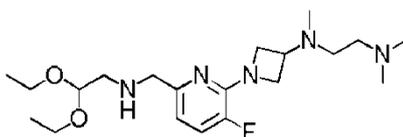


- 25 Se produjo un producto en bruto (101 mg) del compuesto del título a partir de la 1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilazetidín-3-amina (128 mg, 0,361 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 30-1 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 24-1-3. El producto se usó en la posterior reacción sin más purificación.

30 ESI-EM (m/z): 281,11 [M+H]<sup>+</sup>.

**[Ejemplo de producción 30-3]**

1-(6-(((2,2-Dietoxietil)amino)metil)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil azetidín-3-amina

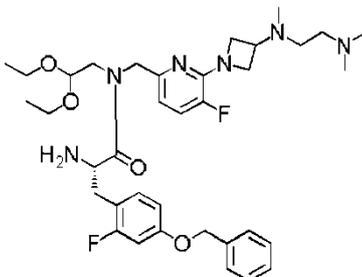


Se produjo el compuesto del título (125 mg, rendimiento: 87 %) a partir del producto en bruto (101 mg) de 6-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-carbaldehído descrito en el Ejemplo de producción 30-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-EM (m/z): 398,33 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 [Ejemplo de producción 30-4]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

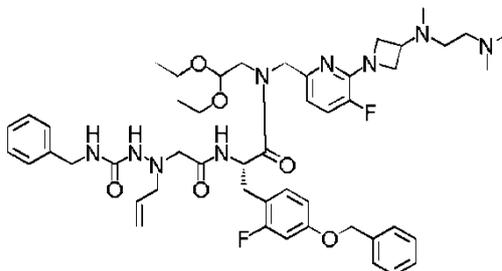


10 Se produjo el compuesto del título (250 mg, rendimiento: cuantitativo) a partir de la 1-(6-(((2,2-dietoxietil)amino)metil)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilazetidín-3-amina (125 mg, 0,314 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 30-3 empleando procedimientos similares como en el Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-EM (m/z): 669,64 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo de producción 30-5]

15 (2S)-2-(2-(((Bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

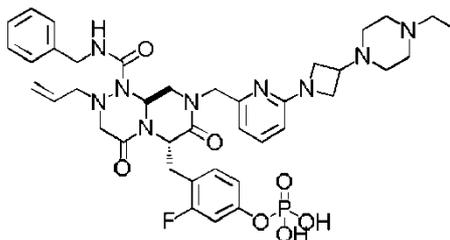


20 Se produjo el compuesto del título (263 mg, rendimiento: 94 %) a partir de la (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (250 mg) descrita en el Ejemplo de producción 30-4 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo de producción 1-1-4.

ESI-EM (m/z): 914,82 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [Ejemplo 25]

25 Dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo



A una disolución con agitación de oxiclورو de fósforo (257 μl, 2,76 mmoles) y THF (10,0 ml) se añadió gota a gota una disolución mixta de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-

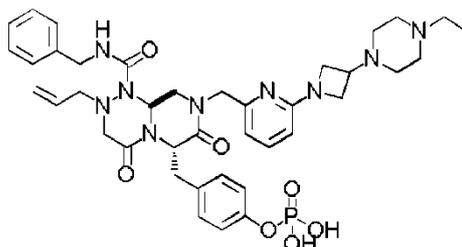
5 hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (1,00 g, 1,38 mmoles) descrita en el Ejemplo 1, trietilamina (768  $\mu$ l, 5,52 mmoles) y THF (10,0 ml) durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno a -15 °C o menos. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C o menos durante 1 hora y 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución mixta de una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico (2,03 ml, 10,1 mmoles) y agua (21,0 ml) durante 5 minutos a 10 °C o menos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos, luego se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y entonces se repartió la disolución resultante. Se lavó adicionalmente una fase acuosa con acetato de etilo, y luego se añadió ácido clorhídrico 5 N a la disolución para ajustar el valor de pH de la disolución a un valor neutro. El disolvente se destiló de la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadieron diclorometano, etanol y metanol al residuo resultante y luego se agitó, y entonces la suspensión resultante se filtró usando Celite. El disolvente se destiló del filtrado a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ODS (disolvente de elución: agua/metanol) dando el compuesto del título (881 mg, rendimiento: 79 %).

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,10-2,50 (4H, m), 2,55-2,68 (2H, m), 2,70-2,90 (4H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,23-3,40 (3H, m), 3,45-3,90(9H, m), 4,03 (1H, dd, J = 7,2 Hz, 7,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,18-5,28 (2H, m), 5,30-5,44 (2H, m), 5,62-5,78 (2H, m), 6,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,70-6,87 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 9,2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,20-7,33 (2H, m), 7,33-7,44 (3H, m).

ESI-EM (m/z): 806,58 [M+H]<sup>+</sup>.

### [Ejemplo 26]

20 Dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo



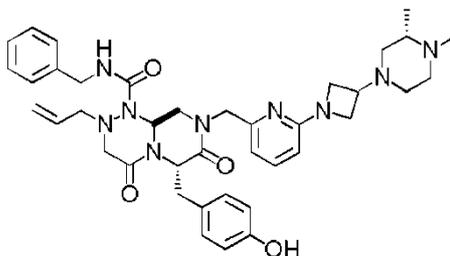
25 Se produjo el compuesto del título (183 mg, rendimiento: 55 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (298 mg, 0,421 mmoles) descrita en el Ejemplo 2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo 25.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,10 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,60-2,30 (4H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 2,80-3,15 (4H, m), 3,20-3,42 (3H, m), 3,45-3,70(7H, m), 3,78-4,10 (5H, m), 4,28-4,45 (2H, m), 5,06-5,38 (5H, m), 5,62-5,74 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,16-7,32 (3H, m), 7,32-7,46 (2H, m).

30 ESI-EM (m/z): 788,57 [M+H]<sup>+</sup>.

### [Ejemplo 27]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



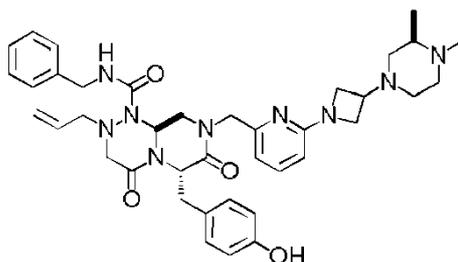
35 Se produjo el compuesto del título (33,0 mg, rendimiento: 74 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (35,0 mg, 0,0627 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-4 y la (2S)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (106 mg, 0,314 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 4-3 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo 2.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,05 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,50-1,85 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,25-2,50 (3H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 3,05-3,23 (2H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,52-3,70 (5H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,15-4,28 (2H, m), 4,33-4,45 (1H, m), 4,99 (1H, d,  $J = 13,2$  Hz), 5,03-5,13 (1H, m), 5,15-5,30 (3H, m), 5,65-5,80 (1H, m), 6,29 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 6,39 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,56 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,65-6,77 (2H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,44-7,52 (1H, m).

ESI-EM (m/z): 708,56  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### [Ejemplo 28]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



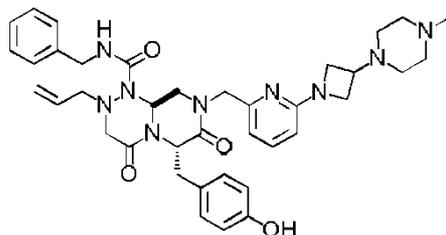
Se produjo el compuesto del título (23,0 mg, rendimiento: 52 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (35,0 mg, 0,0627 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-4 y la (2R)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (106 mg, 0,314 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 24-2-3 empleando un procedimiento similar como en el ejemplo 2.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,91 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,60-2,00 (2H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,40-2,55 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,09 (1H, dd,  $J = 4,8$  Hz, 13,6 Hz), 3,15-3,25 (2H, m), 3,35-3,48 (2H, m), 3,50-3,78 (6H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,03 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz), 4,15-4,22 (1H, m), 4,30-4,42 (2H, m), 4,98 (1H, d,  $J = 13,6$  Hz), 5,18-5,30 (3H, m), 5,13-5,30 (1H, m), 6,28 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,39 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,60 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,72 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 7,20-7,28 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,43-7,50 (1H, m).

ESI-EM (m/z): 708,70  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### [Ejemplo 29]

(6S,9aS)-N-Bencil-6-((4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida



Se produjo el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 38 %) a partir de la (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida (30,0 mg, 0,0537 mmoles) descrita en el Ejemplo de producción 2-4 y una mezcla (87 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-metilpiperazina y bencilbenceno descrita en el Ejemplo de producción 3-2 empleando un procedimiento similar como en el Ejemplo 2.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,30-2,65 (11H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,43 (2H, d,  $J = 16,8$  Hz), 3,48-3,72 (5H, m), 3,78 (1H, dd,  $J = 6,4$  Hz, 10,0 Hz), 3,87 (1H, dd,  $J = 7,2$  Hz, 9,6 Hz), 3,95-4,10 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,39 (1H, dd,  $J = 6,8$  Hz, 15,2 Hz), 4,99 (1H, d,  $J = 13,6$  Hz), 5,03-5,12 (1H, m), 5,15-5,30 (3H, m), 5,65-5,80 (1H, m), 6,29 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,39 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,56 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,67-6,79 (2H, m), 7,20 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 7,30 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,38 (2H, dd,  $J = 7,2$  Hz, 7,2 Hz), 7,48 (1H, dd,  $J = 7,2$  Hz, 8,0 Hz).

ESI-EM (m/z): 694,64  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(Ejemplo de referencia 7)**

5 Se disolvió el dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo producido en el Ejemplo 25 en metanol e isopropanol y luego cristalizó por cristalización por evaporación dando un monocristal del compuesto. Se llevó a cabo un experimento de difracción de rayos X usando el monocristal resultante. Los datos cristalográficos y los datos del análisis estructural se muestran en la Tabla 2, y los datos de las coordenadas atómicas se muestran en la Tabla 3. Se determinó la estructura absoluta del compuesto del título a partir de los resultados.

[Tabla 2]

Temperatura	100 K (-173,15 °C)
Longitud de onda	0,7107 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Sistema ortorrómbico, P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Constante de red	a = 12,9468(13) Å
	b = 22,869(3) Å
	c = 35,197(3) Å
Volumen	10421(2) Å <sup>3</sup>
Valor z, densidad calculada	8, 1,138 g/cm <sup>3</sup>
Tamaño del cristal	1,00 × 0,30 × 0,30 mm
Número total de reflexiones/número de reflexiones únicas	98007/28649 [R(intensidad)=0,0803]
Integridad	80,3 %
Determinación de fase	Método directo (SHELX97)
Método de refinamiento	Método de mínimos cuadrados con respecto a F <sup>2</sup>
Datos/parámetro	28649/1135
Grado de compatibilidad	1,432
Valor R (datos completos)	0,1102
Valor R (I > 2σ(I))	0,1020
Parámetro de Flack	0,03(10)
Diferencia máxima y mínima de picos	1,61 y -0,61 e/Å <sup>3</sup>

10

[Tabla 3]

Átomo	X	y	z	Beq
P1	0,22234(6)	0,38251(4)	1,02549(2)	2,25(2)
P2	0,32512(7)	0,30387(3)	0,92569(2)	2,26(2)
F1	0,4191(3)	0,59169(11)	1,02897(8)	4,12(5)
F2	0,3083(3)	0,3996(2)	0,78853(10)	5,66(8)
O1	0,2310(3)	0,31558(11)	1,02242(7)	3,18(5)
O2	0,2399(3)	0,41207(10)	0,98840(7)	2,81(4)
O3	0,1257(3)	0,4002(2)	1,04576(8)	3,80(6)

## ES 2 728 353 T3

Átomo	X	y	z	Beq
O4	0,3191(2)	0,39571(9)	1,05376(7)	2,40(4)
O5	0,4814(4)	0,73884(13)	1,06753(13)	4,95(8)
O6	0,5379(3)	0,5895(2)	1,16918(9)	3,87(6)
O7	0,6929(3)	0,53722(12)	1,00665(8)	3,27(5)
O8	0,3017(2)	0,27330(10)	0,96224(7)	2,58(4)
O9	0,3168(3)	0,37158(11)	0,92926(7)	3,20(5)
O10	0,4265(2)	0,2892(2)	0,90698(8)	3,28(5)
O11	0,2326(2)	0,28383(11)	0,89774(7)	2,44(4)
O12	0,2243(4)	0,4451(2)	0,70258(10)	5,22(9)
O13	0,0128(4)	0,2671(2)	0,71820(12)	5,43(9)
O14	-0,0428(3)	0,4552(2)	0,84388(9)	4,18(7)
O15	0,4986(5)	0,2079(2)	0,8593(2)	6,34(11)
O16	-0,0930(5)	0,1662(2)	0,6886(2)	6,25(11)
O17	0,2815(7)	0,7842(3)	1,0760(3)	9,8(3)
O18	0,0947(6)	0,3995(3)	1,1241(2)	7,08(13)
O19	0,1129(12)	0,4790(10)	1,1796(5)	26,1(11)
N1	0,5761(3)	0,65699(13)	1,07684(10)	3,15(6)
N2	0,7111(4)	0,6892(2)	1,01973(12)	4,11(8)
N3	0,7036(4)	0,6299(2)	1,02987(10)	3,44(6)
N4	0,6828(3)	0,5949(2)	1,13256(9)	2,90(5)
N5	0,7190(3)	0,6124(2)	0,96551(10)	3,45(6)
N6	0,7146(3)	0,47859(13)	1,12094(8)	2,58(5)
N7	0,6868(3)	0,40412(11)	1,07900(8)	2,37(4)
N8	0,6136(2)	0,36956(10)	1,00168(7)	2,01(4)
N9	0,6018(3)	0,34302(12)	0,92130(8)	2,48(4)
N10	0,0996(4)	0,4139(2)	0,74283(10)	3,87(7)
N11	0,0527(4)	0,5270(2)	0,76191(10)	4,25(8)
N12	0,0262(4)	0,4807(2)	0,78709(10)	4,11(8)
N13	-0,0719(3)	0,3400(2)	0,74727(10)	3,57(6)
N14	-0,0007(4)	0,5509(2)	0,83309(10)	3,84(7)
N15	-0,1204(3)	0,2845(2)	0,81466(12)	3,66(6)
N16	-0,0632(3)	0,2677(2)	0,87552(12)	3,89(7)
N17	-0,0736(3)	0,35284(13)	0,95238(9)	2,65(5)
N18	-0,0585(3)	0,4280(2)	1,01814(9)	2,82(5)

## ES 2 728 353 T3

Átomo	X	y	z	Beq
C1	0,3399(2)	0,45232(13)	1,06553(8)	2,03(4)
C2	0,3664(3)	0,4954(2)	1,03944(10)	2,57(5)
C3	0,3929(3)	0,5495(2)	1,05433(11)	2,83(6)
C4	0,3922(3)	0,5634(2)	1,09257(11)	2,84(6)
C5	0,3668(4)	0,5178(2)	1,11731(11)	3,28(7)
C6	0,3396(3)	0,4628(2)	1,10410(9)	2,76(5)
C7	0,4105(4)	0,6247(2)	1,10682(13)	3,50(7)
C8	0,5217(3)	0,6453(2)	1,11250(12)	3,24(6)
C9	0,5499(4)	0,7051(2)	1,0570(2)	3,90(8)
C10	0,6120(6)	0,7163(2)	1,0220(2)	4,92(11)
C11	0,6558(3)	0,6140(2)	1,06547(11)	2,96(6)
C12	0,7331(3)	0,6083(2)	1,09723(12)	3,19(6)
C13	0,5819(3)	0,6061(2)	1,14004(11)	3,00(6)
C14	0,7962(5)	0,7192(2)	1,0410(2)	4,59(10)
C15	0,8250(5)	0,7739(3)	1,0216(2)	5,02(11)
C16	0,8265(7)	0,8253(3)	1,0382(3)	6,1(2)
C17	0,7041(3)	0,5897(2)	0,99958(11)	2,95(6)
C18	0,7248(4)	0,5748(2)	0,93229(12)	3,64(7)
C19	0,6190(4)	0,5596(2)	0,91520(13)	3,61(7)
C20	0,5296(4)	0,5593(2)	0,9367(2)	4,13(8)
C21	0,4356(5)	0,5418(3)	0,9203(3)	5,72(13)
C22	0,4335(7)	0,5245(4)	0,8828(3)	7,0(2)
C23	0,5230(7)	0,5239(3)	0,8609(2)	5,8(2)
C24	0,6150(6)	0,5421(3)	0,8773(2)	4,80(10)
C25	0,7441(3)	0,5640(2)	1,16079(11)	3,11(6)
C26	0,7566(3)	0,4989(2)	1,15272(11)	3,04(6)
C27	0,8072(5)	0,4642(3)	1,1790(2)	4,39(9)
C28	0,8197(5)	0,4059(3)	1,1703(2)	5,10(12)
C29	0,7808(4)	0,3837(2)	1,13708(11)	3,20(6)
C30	0,7276(3)	0,4221(2)	1,11295(9)	2,56(5)
C31	0,6457(3)	0,34570(13)	1,06995(9)	2,29(5)
C32	0,5732(3)	0,37504(12)	1,04045(9)	2,15(4)
C33	0,6031(3)	0,43445(13)	1,05912(9)	2,38(5)
C34	0,5597(3)	0,40909(13)	0,97555(9)	2,45(5)

## ES 2 728 353 T3

Átomo	X	y	z	Beq
C35	0,6066(3)	0,40460(13)	0,93616(9)	2,60(5)
C36	0,6495(3)	0,3024(2)	0,95006(10)	2,68(5)
C37	0,5985(3)	0,30966(13)	0,98811(9)	2,41(5)
C38	0,6583(4)	0,3356(2)	0,88433(12)	3,43(7)
C39	0,6107(7)	0,3707(3)	0,8525(2)	5,32(13)
C40	0,2292(3)	0,2956(2)	0,85944(9)	2,50(5)
C41	0,2745(4)	0,3448(2)	0,84311(11)	3,14(6)
C42	0,2643(3)	0,3513(2)	0,80431(12)	3,61(7)
C43	0,2127(4)	0,3121(3)	0,78028(11)	3,77(8)
C44	0,1689(4)	0,2641(2)	0,79812(10)	3,39(7)
C45	0,1742(3)	0,2555(2)	0,83699(10)	2,84(6)
C46	0,2039(4)	0,3209(3)	0,73806(12)	4,22(9)
C47	0,1054(4)	0,3541(3)	0,72612(11)	3,79(8)
C48	0,1634(4)	0,4543(3)	0,72876(12)	4,33(10)
C49	0,1539(4)	0,5138(3)	0,7461(2)	4,58(10)
C50	0,0291(4)	0,4209(2)	0,77466(11)	3,26(6)
C51	-0,0772(4)	0,3993(2)	0,76231(11)	3,33(6)
C52	0,0103(4)	0,3169(2)	0,73076(13)	4,02(8)
C53	-0,0283(5)	0,5374(2)	0,73249(13)	3,93(8)
C54	-0,0084(4)	0,5947(3)	0,7133(2)	4,18(8)
C55	-0,0153(4)	0,6019(3)	0,6762(2)	4,54(10)
C56	-0,0085(4)	0,4939(2)	0,82284(12)	3,49(7)
C57	-0,0469(4)	0,5706(2)	0,86781(13)	3,88(8)
C58	0,0244(4)	0,5685(2)	0,90212(12)	3,24(6)
C59	0,0123(4)	0,6092(2)	0,93148(13)	3,71(7)
C60	0,0725(5)	0,6060(3)	0,9637(2)	4,69(10)
C61	0,1455(5)	0,5624(3)	0,9671(2)	4,88(11)
C62	0,1606(4)	0,5226(2)	0,9388(2)	4,18(9)
C63	0,1002(4)	0,5259(2)	0,90656(13)	3,41(7)
C64	-0,1668(5)	0,3054(3)	0,7500(2)	4,31(9)
C65	-0,1730(4)	0,2671(2)	0,7847(2)	3,60(7)
C66	-0,2357(5)	0,2169(3)	0,7847(2)	5,02(11)
C67	-0,2466(5)	0,1859(2)	0,8184(2)	5,29(12)
C68	-0,1899(4)	0,2027(2)	0,8494(2)	3,80(8)

## ES 2 728 353 T3

Átomo	X	y	z	Beq
C69	-0,1275(4)	0,2516(2)	0,8462(2)	3,58(7)
C70	-0,0814(4)	0,2561(2)	0,91611(12)	3,34(7)
C71	-0,0222(3)	0,3131(2)	0,92553(11)	3,07(6)
C72	-0,0325(4)	0,3292(2)	0,88304(12)	3,29(6)
C73	-0,0220(3)	0,4097(2)	0,95049(11)	2,87(6)
C74	-0,0689(3)	0,4520(2)	0,97953(12)	3,07(6)
C75	-0,1122(3)	0,3691(2)	1,01965(11)	2,81(6)
C76	-0,0647(3)	0,3288(2)	0,99046(10)	2,64(5)
C77	-0,0963(3)	0,4678(2)	1,0486(2)	3,58(7)
C78	-0,0344(5)	0,5233(3)	1,0504(2)	4,91(11)
C79	0,4788(8)	0,2282(3)	0,8201(3)	6,8(2)
C80	-0,1914(5)	0,1814(3)	0,6753(2)	4,77(10)
C81	-0,1845(7)	0,2308(4)	0,6471(2)	6,1(2)
C82	-0,2448(7)	0,1290(4)	0,6581(3)	7,7(3)
C83	0,2174(13)	0,7528(6)	1,1004(5)	14,2(7)
C84	0,284(3)	0,7610(8)	1,1401(4)	16,0(9)
C85	0,1134(11)	0,7816(6)	1,1022(5)	12,2(6)
H2	0,3665	0,4881	1,0129	3,08
H5	0,3681	0,5247	1,1439	3,93
H5A	0,7255	0,6505	0,9629	4,14
H6	0,3211	0,4327	1,1214	3,31
H7A	0,3743	0,6288	1,1314	4,2
H7B	0,3769	0,652	1,0888	4,2
H8	0,5161	0,6841	1,1255	3,89
H10A	0,5709	0,7034	0,9998	5,91
H10B	0,6219	0,7591	1,0196	5,91
H11	0,6213	0,5752	1,062	3,55
H12A	0,7831	0,577	1,091	3,83
H12B	0,7718	0,6455	1,0999	3,83
H14	0,0327	0,5757	0,8185	4,61
H14A	0,773	0,728	1,0672	5,51
H14B	0,857	0,6931	1,0426	5,51
H15	0,8437	0,7718	0,9956	6,03
H16A	0,8082	0,8287	1,0642	7,37

ES 2 728 353 T3

Átomo	X	y	z	Beq
H16B	0,8458	0,859	1,0242	7,37
H18A	0,7604	0,5381	0,9394	4,37
H18B	0,7671	0,5945	0,9126	4,37
H20	0,5317	0,5709	0,9627	4,95
H21	0,374	0,5418	0,9349	6,86
H22	0,3698	0,5129	0,8718	8,46
H23	0,5211	0,5112	0,8352	7,01
H24	0,6762	0,5427	0,8624	5,76
H25A	0,7111	0,5689	1,186	3,74
H25B	0,8134	0,5822	1,1621	3,74
H27	0,8324	0,48	1,2022	5,27
H28	0,8555	0,3809	1,1874	6,12
H29	0,7895	0,3437	1,1306	3,84
H31A	0,6089	0,3268	1,0913	2,75
H31B	0,6973	0,3189	1,0586	2,75
H32	0,4987	0,3643	1,0432	2,58
H33A	0,6271	0,4643	1,0408	2,86
H33B	0,5494	0,4505	1,0762	2,86
H34A	0,5654	0,4498	0,9849	2,94
H34B	0,4856	0,3986	0,9745	2,94
H35A	0,5688	0,4309	0,9186	3,12
H35B	0,6795	0,4176	0,9371	3,12
H36A	0,6415	0,2614	0,9414	3,22
H36B	0,7242	0,3108	0,9524	3,22
H37A	0,5238	0,3013	0,9859	2,9
H37B	0,6288	0,2817	1,0065	2,9
H38A	0,6581	0,2937	0,8772	4,11
H38B	0,731	0,3478	0,8877	4,11
H39A	0,6137	0,4124	0,8588	6,38
H39B	0,5385	0,3588	0,8491	6,38
H39C	0,649	0,3636	0,8289	6,38
H41	0,3108	0,3727	0,858	3,77
H44	0,1337	0,236	0,783	4,07
H45	0,1411	0,2228	0,8484	3,4

## ES 2 728 353 T3

Átomo	X	y	z	Beq
H46A	0,2045	0,2823	0,7254	5,06
H46B	0,265	0,343	0,7291	5,06
H47	0,1125	0,3603	0,6981	4,55
H49A	0,206	0,5174	0,7666	5,5
H49B	0,1705	0,5434	0,7266	5,5
H50	0,0538	0,396	0,7962	3,91
H51A	-0,1248	0,4001	0,7843	4
H51B	-0,1053	0,4258	0,7426	4
H53A	-0,0974	0,5379	0,7446	4,72
H53B	-0,027	0,5055	0,7135	4,72
H54	0,0101	0,6274	0,7286	5,01
H55A	-0,0337	0,5699	0,6604	5,45
H55B	-0,0019	0,6392	0,6653	5,45
H57A	-0,1085	0,5462	0,8731	4,66
H57B	-0,0708	0,6114	0,8643	4,66
H59	-0,0378	0,6393	0,9292	4,45
H60	0,0638	0,6338	0,9835	5,63
H61	0,1859	0,56	0,9896	5,85
H62	0,2118	0,4931	0,9413	5,02
H63	0,1108	0,4983	0,8868	4,1
H64A	-0,1724	0,2804	0,7271	5,17
H64B	-0,2266	0,3323	0,75	5,17
H66	-0,2698	0,2045	0,7622	6,02
H67	-0,2926	0,1537	0,8199	6,35
H68	-0,1933	0,1813	0,8725	4,56
H70A	-0,0472	0,2202	0,9256	4,01
H70B	-0,1552	0,2569	0,9235	4,01
H71	0,0511	0,3053	0,9329	3,69
H72A	-0,0874	0,3582	0,8777	3,95
H72B	0,0335	0,3407	0,8709	3,95
H73A	-0,0295	0,4262	0,9246	3,44
H73B	0,0526	0,4048	0,9557	3,44
H74A	-0,0331	0,4902	0,978	3,69
H74B	-0,1428	0,4584	0,9736	3,69

Átomo	X	y	z	Beq
H75A	-0,1048	0,352	1,0453	3,37
H75B	-0,1868	0,3741	1,0143	3,37
H76A	0,0092	0,3227	0,9966	3,16
H76B	-0,0997	0,2904	0,9914	3,16
H77A	-0,0921	0,4475	1,0734	4,3
H77B	-0,1697	0,4775	1,0438	4,3
H78A	-0,0394	0,5439	1,0261	5,9
H78B	0,0381	0,514	1,0556	5,9
H78C	-0,0615	0,5483	1,0707	5,9
H80	-0,2334	0,1951	0,6974	5,72
H81A	-0,1421	0,2186	0,6254	7,36
H81B	-0,153	0,2649	0,6592	7,36
H81C	-0,254	0,2409	0,6382	7,36
H82A	-0,251	0,0981	0,6773	9,25
H82B	-0,2044	0,1145	0,6365	9,25
H82C	-0,3139	0,1403	0,6493	9,25
H83	0,2121	0,7108	1,0928	17,04
H84A	0,2873	0,8026	1,1466	19,21
H84B	0,3538	0,7457	1,1365	19,21
H84C	0,2495	0,7395	1,1606	19,21
H85A	0,0801	0,7793	1,0772	14,65
H85B	0,1217	0,8227	1,1095	14,65
H85C	0,0705	0,7616	1,1211	14,65

**Ejemplo de prueba 1: Detección de señal de Wnt**

5 Se escindió pcDNA3.1(+) (invitrogen) con las enzimas de restricción BgIII y NotI, y se insertó en su interior un adaptador BEHKS que tenía una secuencia mostrada abajo (que contiene sitios de enzimas de restricción BgIII, EcoRI, HindIII, KpnI, SacI y NotI), produciendo así un plásmido pNeo-HKS.

BEHKS-F 5'-gatctgaattcaagcttctcagggtacacctagagagctcgc-3' (SEQ ID NO: 1)

BEHKS-R 5'-ggccgcgagctctctagagggtaccctcgagaagctgaattca-3' (SEQ ID NO: 2)

10 Posteriormente, se insertó entre HindIII y KpnI en pNeo-HKS un fragmento que tenía una longitud de aproximadamente 2700 pb (que contiene una secuencia sensible a Wnt y un gen de luciferasa), que se preparó por escisión de un plásmido TOPglow contenido en un kit TOPglow/FOPglow TCF Reporter (Upstate, Catálogo Nº 17-366) con enzimas de restricción HindIII y KpnI, produciendo así un plásmido pNeo-TOP. El plásmido pNeo-TOP se introdujo en la cepa HEK293 de células renales derivadas de feto humano, entonces se seleccionó un compuesto usando G418, y luego se estableció una cepa de clon celular por un método de dilución limitante. La cepa de clon celular se sometió a una prueba de detección de señal de Wnt.

15 Se subcultivó la cepa de clon celular en un medio de cultivo rico en D-MEM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que contenía 10 % de FBS, y se usaron las células en una fase de crecimiento en la prueba. Las células se

recogieron usando tripsina-EDTA, se contó el número de células, y entonces las células se suspendieron en un medio de cultivo rico en D-MEM glucosa que contenía 10 % de FBS de manera que el número de células fuera  $2 \times 10^5$  células/ml. Se añadió la suspensión de células a una placa de cultivo celular de 96 pocillos (Greiner Bio-One Co., Ltd., número de producto: 655083) en una cantidad de 0,1 ml/pocillo y luego se cultivó durante la noche en una estufa de incubación con 5 % de CO<sub>2</sub> (37 °C). Después del cultivo, una sustancia que se iba a probar, que se disolvió en DMSO, se diluyó con un medio de cultivo rico en D-MEM glucosa que contenía 10 % de FBS y 80 mM de LiCl para producir una disolución de muestra. La disolución de muestra (0,1 ml) se añadió a cada pocillo y luego se cultivó en una estufa de incubación con 5 % de CO<sub>2</sub> (37 °C) durante la noche. Seis horas después de la adición de la disolución de muestra, se retiró un sobrenadante de cada pocillo, y entonces se añadieron 50 µl de sustrato de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, número de producto: E2620) al mismo. Se puso la placa sobre una mezcladora de placas durante varios segundos, y luego se midió la emisión de luz de cada pocillo usando un lector de placas EnVision™ Multilabel (PerkinEmmer Co., Ltd.). Se determinó la velocidad de activación de la señal de Wnt (%) de cada pocillo, y se calculó una concentración (CI<sub>50</sub>) que se requiere para inhibir el 50 % la actividad de la señal de Wnt de una sustancia de interés, en la que la luminosidad de un pocillo al que no se añadió una disolución de muestra y se añadió LiCl se definió como una actividad de la señal de Wnt de 100 % y la luminosidad de un pocillo al que no se añadió cualquiera de una disolución de muestra o LiCl se definió como un actividad de la señal de Wnt de 0 %. A partir de los resultados de la prueba se demostró que el compuesto según la presente invención inhibió una señal de Wnt y fue aplicable como agente terapéutico para enfermedades que incluyen cáncer y fibrosis.

#### **Ejemplo de prueba 2: Evaluación de la estabilidad metabólica**

Se disolvió en DMSO una sustancia de prueba de manera que la concentración de la disolución resultante fuera 20 mM, y la disolución se diluyó con DMSO de manera que la concentración de la disolución resultante fuera 1 mM. Se evaluó la estabilidad metabólica de la sustancia de prueba usando un microsoma de hígado humano (HLM) en el que se reunió hígado humano. Una disolución de tampón de ensayo contuvo 0,2 mg/ml de HLM, una disolución de tampón fosfato potásico 0,1 M de (pH 7,4), 0,1 mM de EDTA, 0,33 mM de NADP<sup>+</sup>, 8 mM de glucosa-6-fosfato, 0,1 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 6 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,1 µM de una sustancia de prueba (concentración final en DMSO: 0,01 %) en 0,15 ml del volumen de incubación final. Quince minutos después del inicio de la reacción a 37 °C, se añadieron 0,15 ml de una disolución mixta de acetonitrilo/metanol (7 : 3, en volumen) a la disolución para terminar la reacción. Después de la centrifugación, se analizó el sobrenadante resultante por CL-EM/EM, se compararon las áreas de picos en presencia o ausencia de producción de NADPH, y se calculó la relación residual de la sustancia de prueba.

#### **Ejemplo de prueba 3: Evaluación de la solubilidad**

A 0,25 ml de una disolución de prueba mencionada a continuación se añadieron 2,5 µl de una disolución de DMSO que tenía una concentración de compuesto de 20 mM. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos (las condiciones para la agitación se mencionan a continuación). Posteriormente, se recogió un sobrenadante por una filtración con succión a presión reducida. Se usó una disolución de DMSO que tenía una concentración de compuesto de 200 µM como disolución patrón, y se empleó la concentración de un compuesto en un filtrado que se cuantificó por un método de HPLC-UV como la solubilidad (se redondeó al número entero). En esta evaluación, puesto que un valor 200 µM llegó a ser el límite superior operacionalmente, todos los valores de cuantificación superiores a 200 µM se consideraron 200 µM.

Disolución de prueba: solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco GIBCO (nombre comercial registrado) (pH 7, Life Technologies Corporation)

Condiciones para la agitación: un agitador de microplacas N-704 (Nissinriika Corporation), velocidad 6

#### **Ejemplo de prueba 4: Prueba de PAMPA (ensayo de permeabilidad con membranas artificiales en paralelo)**

Se removió una disolución de prueba (véase más adelante) mientras se agitaba a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas usando una placa de 96 pocillos de PAMPA (BD Biosciences) en la que un lípido se había cubierto previamente sobre una película de poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF) para evaluar el coeficiente de permeación de la membrana  $P_e$  (cm/s) de cada compuesto disuelto en la disolución de prueba (concentración: aproximadamente 200 µM) tras el transporte del compuesto desde un lado de donante hasta un lado de aceptor a través de una membrana lipídica. Se calculó el valor de  $P_e$  según las ecuaciones 1 y 2, y se midió la concentración del compuesto sobre el lado de donante y el lado de aceptor por un método de HPLC-UV. En 0,3 ml de la disolución de prueba, en el lado de donante está contenido aproximadamente 1 % (v/v) de DMSO, puesto que se añadieron 3 µl de una disolución de DMSO que contiene el compuesto a una concentración de 20 mM a la disolución de prueba.

Disolución de prueba: una disolución de tampón fosfato que tiene un valor de pH de 6,8 (90 mM de fosfato, 48 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl)

Condiciones para la agitación: un multiagitador MS-300 (AS ONE Corporation), 350 rpm

$$P_e = \frac{-\ln[1 - C_A(t)/C_{\text{equilibrio}}]}{A * (1/V_D + 1/V_A) * t} \quad (\text{Ec. 1})$$

$$C_{\text{equilibrio}} = \frac{C_D(t) * V_D + C_A(t) * V_A}{V_D + V_A} \quad (\text{Ec. 2})$$

$C_D(t)$ : concentración de compuesto en el pocillo de donante a tiempo  $t$

$C_A(t)$ : concentración de compuesto en el pocillo de aceptor a tiempo  $t$

5  $V_D$ : volumen de pocillo de donante (0,3 ml)

$V_A$ : volumen de pocillo de aceptor (0,2 ml)

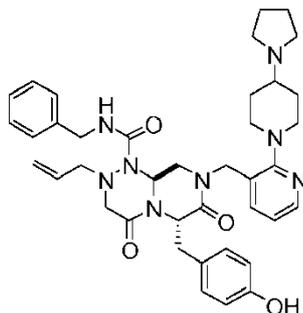
$A$ : área de filtración (0,3 cm<sup>2</sup>)

10 Se usó el compuesto N° 199 en la Tabla 3 en la Bibliografía de patente 1 en el Ejemplo comparativo 1 y los compuestos descritos en los Ejemplos 1-5 y 1-7 en la Bibliografía de patente 3 se usaron en los Ejemplos comparativos 2 y 3, respectivamente, y también se muestran los resultados de la prueba en estos compuestos.

#### [Ejemplo comparativo 1]

(6S,9aS)-N-Bencil-6-(4-hidroxibencil)-4,7-dioxo-8-((2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)metil)-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

15

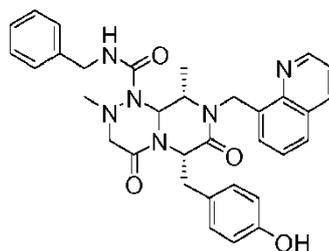


20

#### [Ejemplo comparativo 2]

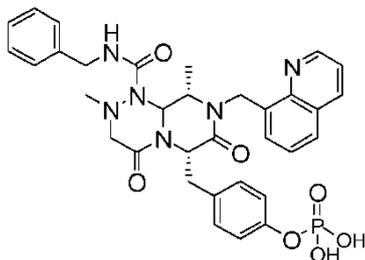
(6S,9S)-N-Bencil-6-(4-hidroxibencil)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

25



**[Ejemplo comparativo 3]**

Dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9S)-1-(bencilcarbamoyl)-2,9-dimetil-4,7-dioxo-8-(quinolin-8-ilmetil)octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo



- 5 Los resultados de la prueba en los compuestos en los Ejemplos, Ejemplos de referencia y Ejemplos comparativos en los Ejemplos de prueba 1 a 4 se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

	Ejemplo de prueba 1	Ejemplo de prueba 2	Ejemplo de prueba 3	Ejemplo de prueba 4
	Cl <sub>50</sub> (μM)	(%)	(μM)	Pe (×10 <sup>-6</sup> cm/s)
Ejemplo 1	0,06	47	197	2,01
Ejemplo 2	0,29	58	200	1,32
Ejemplo 3	0,15	54	200	1,33
Ejemplo 4	0,06	44	199	2,03
Ejemplo 5	0,082	39	200	1,18
Ejemplo 6	0,25	55	195	1,27
Ejemplo 7	0,095	29	189	2,77
Ejemplo 8	0,2	40	195	2,3
Ejemplo 9	0,15	34	194	1,38
Ejemplo 10	0,044	28	184	3,75
Ejemplo 11	0,039	26	192	2,55
Ejemplo 12	0,096	38	188	0,87
Ejemplo 13	0,14	56	200	0,52
Ejemplo 14	0,27	69	197	0,39
Ejemplo 15	0,075	45	195	2,38
Ejemplo 16	0,22	63	197	0,51
Ejemplo 17	0,21	60	195	0,89
Ejemplo 18	0,32	37	200	1,13
Ejemplo 19	0,23	30	200	0,91
Ejemplo 20	0,061	23	197	2,17
Ejemplo 21	0,063	23	200	1,47
Ejemplo 22	0,18	43	200	0,57
Ejemplo 23	0,19	38	195	0,43

	Ejemplo de prueba 1	Ejemplo de prueba 2	Ejemplo de prueba 3	Ejemplo de prueba 4
	Cl <sub>50</sub> (μM)	(%)	(μM)	Pe (×10 <sup>-6</sup> cm/s)
Ejemplo 24	0,077	26	200	1,91
Ejemplo de referencia 1	0,24	54	193	0,62
Ejemplo de referencia 2	0,33	51	195	0,65
Ejemplo de referencia 3	0,11	50	199	0,55
Ejemplo de referencia 4	0,15	34	198	0,68
Ejemplo de referencia 5	0,13	22	181	2,25
Ejemplo de referencia 6	0,19	28	190	1,7
Ejemplo 25	0,18			
Ejemplo 26	1,19			
Ejemplo 27	0,4	57	199	1,04
Ejemplo 28	0,38	55	198	0,95
Ejemplo 29	0,47	63	200	
Ejemplo comparativo 1	23,2	52,9	97	1,34
Ejemplo comparativo 2	0,33	0,6	122	0,85
Ejemplo comparativo 3				

**Ejemplo de prueba 5: Evaluación de la solubilidad (Ejemplos 25 y 26)**

5 Se pesaron con exactitud aproximadamente 10 mg de una muestra y se dispusieron en un tubo de ensayo de polipropileno de 10 ml, se añadió al mismo una disolución de prueba mostrada a continuación en porciones (0,1 ml) hasta que la muestra se disolvió completamente. Cuando se añadió la disolución de prueba, se agitó intermitentemente la disolución mixta en un intervalo desde aproximadamente 30 segundos hasta 3 minutos usando una mezcladora de vórtice cada vez que se añadió la disolución de prueba. Se calculó la solubilidad (mM) de la muestra a partir de la cantidad añadida de la disolución de prueba requerida hasta que no se observó la presencia de material sólido por criterio visual.

10 Disolución de prueba: GIBCO (nombre comercial registrado) (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco que tiene un valor de pH de 7, Invitrogen Corporación)

Los valores de solubilidad de los Ejemplos 25 y 26 se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Ejemplos	Solubilidad
25	124 mM o más
26	42 mM o más y menos que 62 mM

**Ejemplo 6 de prueba: Efecto de la regresión de pólipos intestinales pequeños en ratón APC<sup>Min/+</sup>**

Un gen APC (un gen poliposis adenomatosa coli), un factor de regulación de la degradación de la señal de Wnt, se denomina "gen supresor de cáncer colorrectal" y es un gen causal de poliposis adenomatosa familiar. Si ocurre una mutación en el gen APC, empieza a proliferar incontroladamente una célula de la mucosa colorrectal formando pólipos colorrectales que se pueden denominar una lesión precancerosa. Así, se sabe que el gen tiene una función importante en la etapa inicial de un proceso de aparición de cáncer colorrectal.

En un ratón en el que está mutado el gen APC (un ratón APC<sup>Min/+</sup>), se desarrollan muchos pólipos en el tubo digestivo como un paciente con poliposis adenomatosa familiar. Por tanto, el ratón es útil para aclarar el mecanismo de la aparición o invasión de cáncer basado en una señal de WNT, y es un modelo estándar que se ha usado para estudios sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de cáncer colorrectal.

Se agruparon ratones APC<sup>Min/+</sup> (C57BL/6J-APC<Min>/J Hetero, hembra, Sunplanet Co., Ltd.) de manera que el promedio de los pesos corporales de los ratones en un grupo fuera casi el mismo que en otro el primer día de la administración. Se preparó un analito disolviendo una sustancia de prueba (compuesto de ejemplo) en HCl 0,1 N de manera que la concentración fuera una concentración de administración deseada, y entonces se guardó en un refrigerador a 4 °C. A un grupo de control (vehículo) se administró por vía oral un disolvente de administración en las mismas condiciones que un material de prueba. El analito se administró continuamente a través de una vía oral a dosis de 50 mg/kg y 75 mg/kg dos veces al día durante 4 días, y los tres días siguientes se proporcionaron como descanso de fármaco. Este procedimiento se definió como un ciclo, y la administración se realizó durante 16 días en total (es decir, 4 días x 4 ciclos). El experimento se llevó a cabo en 6 a 7 ratones por grupo. Con respecto a cada uno del grupo de control y el grupo administrado con la sustancia de prueba, se calculó el valor del peso corporal el día final con respecto al peso corporal el primer día (es decir, un peso corporal relativo: PCR). Se determinó un grupo administrado con sustancia de prueba del que (PCR del grupo administrado con sustancia de prueba)/(PCR del grupo de control) fue 0,8 o más como un grupo que se podría administrar de forma segura. Con respecto al grupo administrado con sustancia de prueba, se muestran en la Figura 1 el número real de pólipos después de la administración de la sustancia de prueba y el error estándar del número real comparado con el número de pólipos en el control el día final (es decir, el día 25 contado desde el primer día de la administración). En esta prueba, se contaron los pólipos formados en el intestino delgado y el colon. Se llevó a cabo un análisis estadístico (prueba de Dunnett) del grupo administrado con sustancia de prueba con respecto al grupo de control, y se informó un valor de P.

**Ejemplo 7 de prueba: Efecto antitumoral en el modelo de trasplante subcutáneo de K562 humanas**

Una preparación de una cepa K562 de células de leucemia mielógena crónica humana (que se había cultivado en un medio de cultivo líquido RPMI-1640 complementado con 10 % de FBS y penicilina/estreptomina) que se preparó así con PBS (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; Cat N° 045-29795) cuya densidad fue  $2 \times 10^8$  células/ml se mezcló con MATRIGEL (BD Bioscience, Cat N°: 354234) a una relación de mezcla de 1 : 1, preparando así una suspensión de células que tenía una densidad de  $1 \times 10^8$  células/ml. La suspensión de células resultante se trasplantó por vía subcutánea en el flanco derecho de cada uno de los ratones sin pelo de seis semanas de edad (CAN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, hembra, Charles River Laboratories Japan) a una dosis de 100 µl. Siete días después del trasplante, se midieron el diámetro más corto y el diámetro más largo de un tumor usando un compás calibrador digital electrónico (compás calibrador de Digimatic TM, Mitutoyo Corporation) para calcular el volumen tumoral según la siguiente ecuación.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = (\text{diámetro más largo (mm)}) \times (\text{diámetro más corto (mm)}) \\ \times (\text{diámetro más corto (mm)})/2$$

Los ratones se agruparon de tal manera que el valor promedio de los volúmenes tumorales en los ratones en un grupo, que se determinaron basándose en el volumen tumoral el primer día de la administración. Se preparó un analito disolviendo un compuesto de ejemplo en HCl 0,1 N de manera que la cantidad de dosis fuera 10 ml/kg. Se preparó una disolución de administración de Dasatinib disolviendo Dasatinib, base libre (LC Laboratories, Cat. N°: D-3307) en una disolución 1 : 1 de agua destilada de Otsuka (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Cat N°: 1324) y PROPILENGLICOL (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat N°: 164-04996) de manera que la cantidad de dosificación fuera 10 ml/kg. Se administró por vía oral continuamente un compuesto de ejemplo durante 5 días a partir del primer día de la administración en dos dosis divididas al día (bid). Se administró Dasatinib por vía oral una vez al día (qd) durante 5 días continuamente, y se estableció el siguiente descanso de fármaco de dos días. Este procedimiento se definió como un ciclo, y la administración se realizó en dos ciclos en total. Un grupo de control fue un grupo al que no se administró ningún compuesto de ejemplo. En el experimento, un grupo incluye 9 a 10 ratones. Con respecto al grupo de control, un grupo al que solo se administró un compuesto de ejemplo, un grupo al que solo se administró Dasatinib y un grupo al que se administraron tanto un compuesto de ejemplo como Dasatinib (denominado en lo sucesivo 'grupo de administración combinada'), se midieron los volúmenes tumorales y pesos corporales con el tiempo durante un periodo desde el primer día hasta el día 28. Con respecto al grupo de control y al grupo al que solo se administró el compuesto de ejemplo, la medición se llevó a cabo durante un periodo desde el primer día hasta el día 11. En cada medida, se calcularon un volumen tumoral (un volumen tumoral relativo: VTR) y

un peso corporal (un peso corporal relativo: PCR) con respecto a los valores para el primer día, y se muestran en las Figs. 2 y 3 los gráficos determinados durante un periodo desde el primer día de la administración hasta el día 28. Además, se llevó a cabo un análisis estadístico (prueba de Dunnett) en el grupo al que se administraron tanto el compuesto de ejemplo como Dasatinib en comparación con el grupo al que solo se administró Dasatinib usando un valor de VTR en el día 28, y se marcó con un asterisco (\*) un grupo en el que el valor de P fue 0,05 o menos. Además, también se muestran en la Tabla 6 el número de individuos en los que no se observó un tumor por criterio visual y fue impalpable (es decir, que tienen un tumor no palpable) en el día 28. En este momento, se llevó a cabo un análisis estadístico (prueba de Fisher) en el grupo al que se administraron tanto el compuesto de ejemplo como Dasatinib en comparación con el grupo al que solo se administró Dasatinib, y se marcó con un asterisco (\*) un grupo en el que el vapor de P fue 0,05 o menos y se marcó con asteriscos (\*\*\*) un grupo en el que el vapor de P es 0,01 o menos.

[Tabla 6]

Compuesto administrado	Número de individuos en los que no se observó un tumor por criterio visual / número total de ratones
Control	0/10
Dasatinib 5 mg/kg	0/9
Dasatinib 5 mg/kg + Compuesto del ejemplo 1 75 mg/kg	10/10***
Dasatinib 5 mg/kg + Compuesto del ejemplo 1 50 mg/kg	9/10***
Dasatinib 5 mg/kg + Compuesto del ejemplo 1 35 mg/kg	6/10*

## Listado de secuencias

15 <110> Eisai R&D Management Co. Ltd. PRISM Pharma Co., Ltd.

<120>

Compuesto de (6S,9aS)-N-bencil-6-[(4-hidroxifenil)metil]-4,7-dioxo-8-({6-[3-(piperazin-1-il)azetidín-1-il]piridin-2-il}metil)-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida

20

<130> FP14-0590-00

<150> JP 2013-267687

<151> 25-12-2013

25

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.1

30

<210> 1

<211> 43

<212> ADN

<213> Artificial

35

<220>

ES 2 728 353 T3

<223> BEHKS-F

<400> 1

gatctgaattcaagcttctcgagggtacctctagagagctcgc 43

5

<210> 2

<211> 43

<212> ADN

<213> Artificial

10

<220>

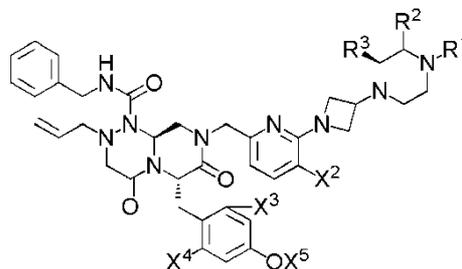
<223> BEHKS-R

<400> 2

15 ggccgcgagctctctagaggtaccctcgagaagcttgaattca 43

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1) o su sal farmacéuticamente aceptable:



(1)

- 5 en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y X<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o -P(=O)(OH)<sub>2</sub>.
2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo.
- 10 3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que X<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que X<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 15 6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que X<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
7. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 seleccionado de:
- 20 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 25 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 30 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 35 (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 5 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 10 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 15 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 20 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 25 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo y
- 30 dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo.
8. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 seleccionado de:
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 35 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 40 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- (6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,
- 45 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

5 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

10 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida,

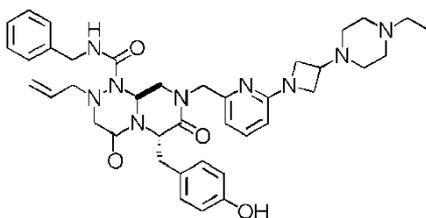
15 dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo y

dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo.

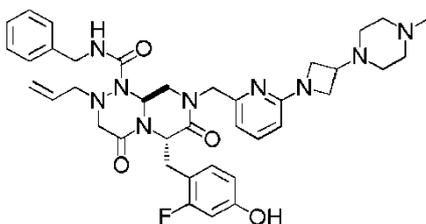
20 9. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1:



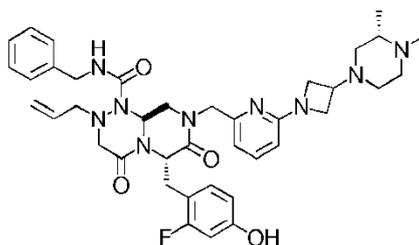
25 10. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1:



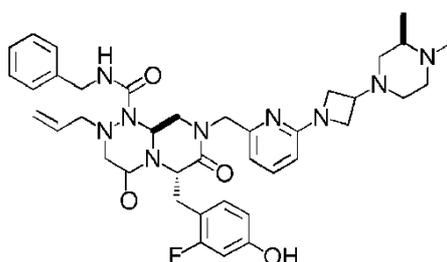
30 11. (6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1:



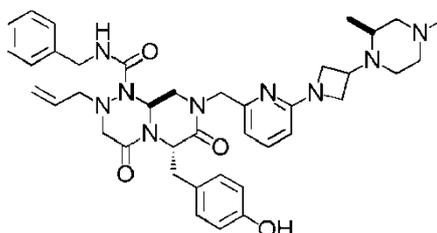
12. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1:



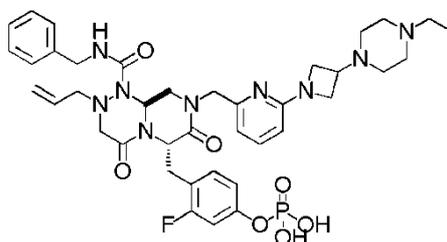
5 13. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1:



10 14. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamida o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1:



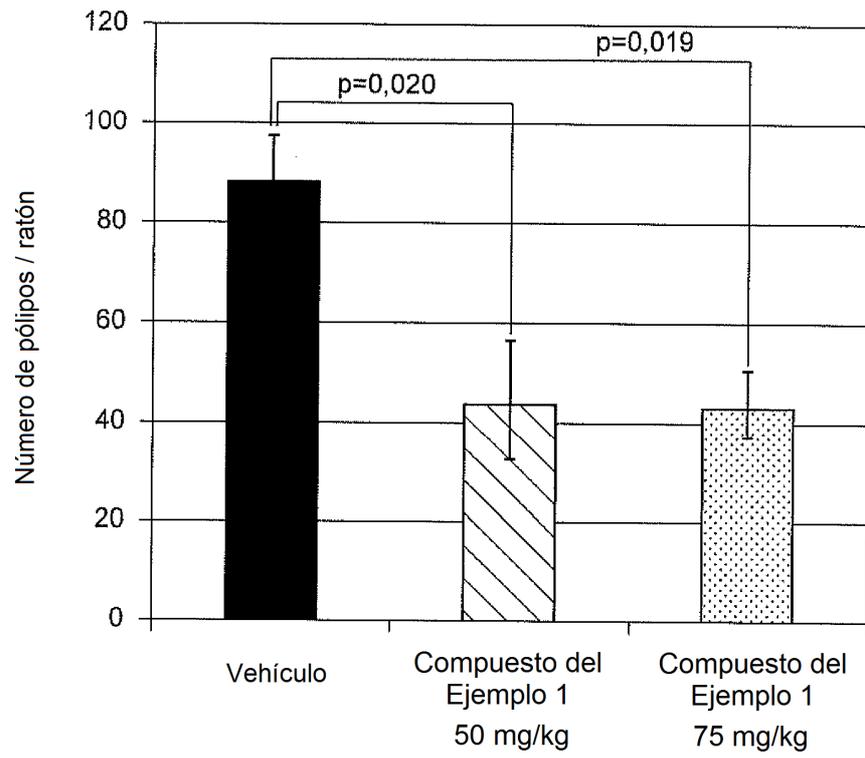
15 15. Dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1:



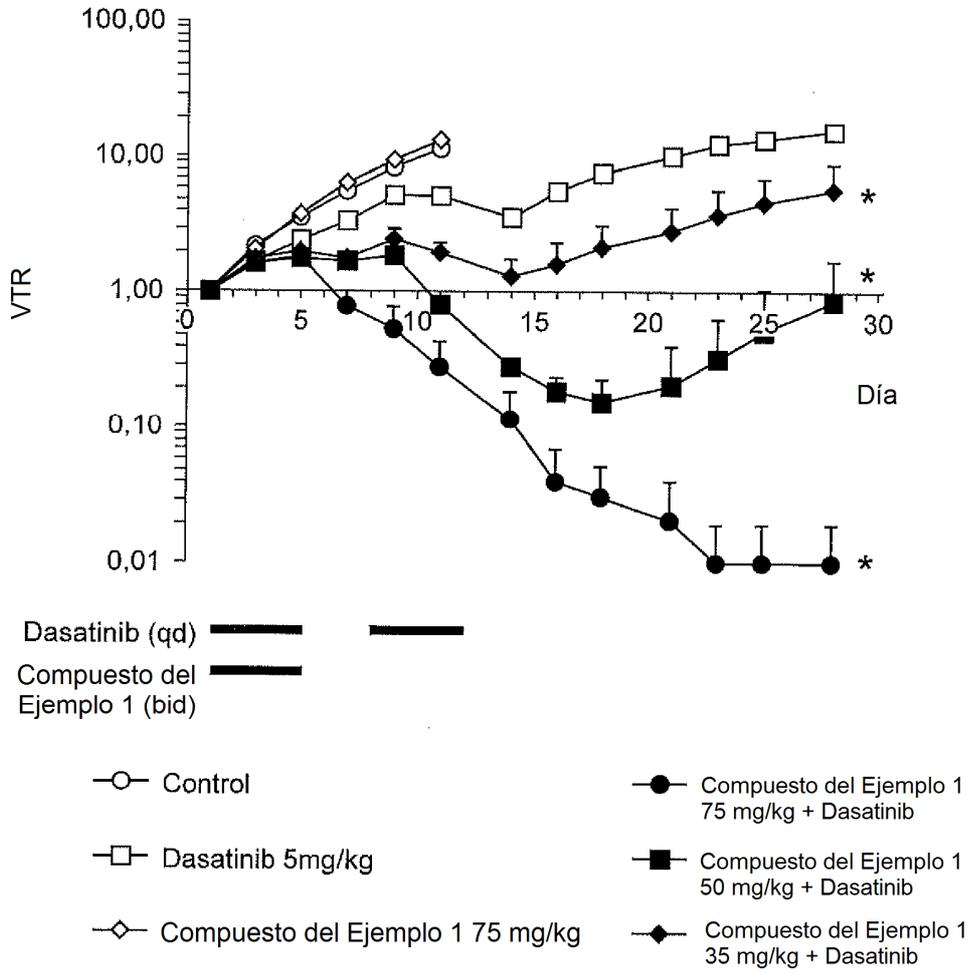
16. Dihidrogenofosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1:



**Fig.1**



**Fig.2**



**Fig.3**

