

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 791**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2015 PCT/EP2015/063390**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193263**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2015 E 15735639 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3157920**

54 Título: **Derivados de indolizina como inhibidores de fosfoinositido 3-quinasas**

30 Prioridad:

17.06.2014 EP 14172764

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2020

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**BIAGETTI, MATTEO;
ACCETTA, ALESSANDRO;
CAPELLI, ANNA MARIA;
GUALA, MATILDE y
RETINI, MICHELE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 750 791 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

Derivados de indolizina como inhibidores de fosfoinositido 3-quinasas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben las fosfoinositido 3-quinasas (en adelante, PI3K); particularmente la invención se refiere a compuestos que son derivados de indolizina, métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y uso terapéutico de los mismos.

Más particularmente, los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad o función de la Clase I de PI3K y más específicamente, son inhibidores de la actividad o función de las isoformas PI3K α , PI3K β , PI3K δ y/o PI3K γ de la PI3K clase I.

10 Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos asociados con mecanismos de enzimas PI3K, tales como enfermedades respiratorias que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y tos; enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes que incluyen lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares que incluyen trombosis y aterosclerosis; neoplasias hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; trasplante de órganos y en particular en rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor que incluye dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio, neuralgia del trigémino, dolor central e infecciones respiratorias, daño de las vías respiratorias, tratamiento y/o prevención de lesiones en las vías respiratorias en pacientes con mutaciones PI3K δ .

Antecedentes de la invención

25 En bioquímica, una quinasa es un tipo de enzima que transfiere grupos fosfato de moléculas donantes de alta energía, como ATP, a sustratos específicos, un proceso denominado fosforilación. Específicamente, las enzimas PI3K son enzimas quinasa lipídicas que pueden fosforilar fosfoinositidos (PI) en el grupo 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al, Trends Cell Biol 2: 358 - 60 (1992)). Es bien sabido que los IP, localizados en las membranas plasmáticas, pueden actuar como segundos mensajeros en las cascadas de señalización al acoplar proteínas que contienen homología de pleckstrina (PH), FYVE, PX y otros dominios de unión a fosfolípidos (Vanhaesebroeck B et al, Annu. Rev Biochem 70, 535 - 602, 2001; Katso R et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615 - 675, 2001).

30 Por lo tanto, los IP pueden actuar como segundos mensajeros en muchos procesos celulares, incluida la transducción de señales, la regulación del tráfico y el transporte de membranas, la organización del citoesqueleto, la supervivencia y muerte celular, y muchas otras funciones.

35 Los IP pueden unirse a la bicapa lipídica de la membrana celular a través de dos ácidos grasos que están unidos al anillo de inositol citosólico a través de un conector de fosfato de glicerol. El anillo de inositol de PI puede ser fosforilado por las enzimas PI3K, lo que conduce a la regulación del crecimiento celular, la supervivencia y la proliferación. Por esta razón, la fosforilación de PI por las enzimas PI3K es uno de los eventos de señalización de señales más relevantes asociados con la activación del receptor de la superficie celular de mamíferos (Cantley LC, Science 296, 1655 - 7, 2002; Vanhaesebroeck B et al, Annu. Rev. Biochem 70, 535 - 602, 2001).

40 Las enzimas PI3K se han dividido en tres clases: PI3K clase I, PI3K clase II y PI3K clase III, con base en la homología de secuencia, estructura, asociados de unión, modo de activación y preferencia de sustrato (Vanhaesebroeck B et al. Exp. Cell Res. 253(1), 239 - 54, 1999, y Leslie NR et al, Chem. Rev. 101(8), 2365 - 80, 2001).

45 La PI3K clase I convierte fosfoinositido-(4,5)-difosfato (PI(4,5)P2) en fosfoinositido-(3,4,5)-trifosfato (PI(3,4,5)P3), que funciona como un segundo mensajero. La cascada de señalización activada por el aumento en los niveles intracelulares de PI(3,4,5)P3 se regula negativamente a través de la acción de fosfatasa específicas de 5' y 3' (Vanhaesebroeck B et al., Trends Biochem. Sci. 22(7), 267 - 72, 1997; Katso R et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615 - 75, 2001; y Toker A, Cell. Mol. Life Sci. 59(5), 761 - 79, 2002).

Las enzimas PI3K de clase II son la clase de PI3K identificada más recientemente y su función exacta aún no está clara.

50 Las enzimas PI3K de clase III consisten en un solo miembro de la familia que está estructuralmente relacionado con las enzimas PI3K de clase I y parece ser importante en la endocitosis y el tráfico vesicular. Sin embargo, hay algunas evidencias que muestran que PI3K de clase III puede ser relevante en procesos de células inmunes, como la fagocitosis y la señalización del receptor similar a Toll (TLR).

Las enzimas de PI3K clase I pueden dividirse adicionalmente en clase IA y clase IB en función de sus mecanismos de activación.

En más detalle, las enzimas PI3K de clase IA comprenden tres isoformas estrechamente relacionadas: PI3K α , PI3K β y PI3K δ , mientras que la clase IB comprende solo la isoforma PI3K γ . Estas enzimas son heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica conocida como p110, con cuatro tipos: isoformas alfa (α), beta (β), delta (δ) y gamma (γ), asociadas constitutivamente con una subunidad reguladora. Las dos primeras isoformas p110 (α y β) se expresan de manera ubicua y participan en la diferenciación y proliferación celular. En consecuencia, las enzimas PI3K α y PI3K β se han estudiado ampliamente como objetivos para el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos.

De lo contrario, las isoformas p110 δ y p110 γ se expresan principalmente en leucocitos y son importantes en la activación de la respuesta inmune, como la migración de leucocitos, la activación de células B y T y la desgranulación de mastocitos. Por lo tanto, las isoformas PI3K δ y PI3K γ son muy relevantes en enfermedades respiratorias inflamatorias y en cáncer.

En la actualidad, los derivados inhibidores de las enzimas PI3K conocidos en la técnica generalmente pueden inhibir dichas isoformas (isoformas alfa α , beta β , delta δ y gamma γ) y podrían actuar sobre los roles individuales desempeñados en diversas enfermedades por dichas isoformas específicas.

Se han descrito muchas variantes genéticas de la isoforma PI3K δ en la literatura (Angulo et al., Science 2013, 342, 866 - 871; Kracker et al. J. Clin. Immunol. 2014, 134, 233 - 234; Lucas et al. Nature Immunology 2014, 15, 88 - 97). Algunos de ellos implican el dominio catalítico (por ejemplo, E1021K) mientras que otros tienen lugar en diferentes regiones enzimáticas (por ejemplo, N334K del dominio C2). Teniendo en cuenta que la activación de PI3K parece depender de las interacciones dominio-dominio o interacciones con otras proteínas, estas mutaciones pueden conducir a un cambio en la estabilidad de la enzima y afectar la activación de la enzima. Además, se ha descrito el papel de las mutaciones PI3K en la inmunodeficiencia (véanse las referencias anteriores). Los pacientes con estas mutaciones pueden desarrollar infecciones respiratorias, daños en la pared de las vías respiratorias y en el parénquima pulmonar.

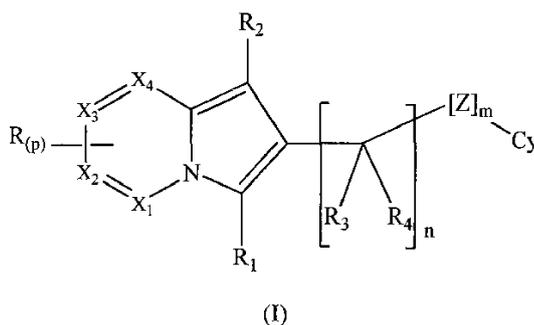
Por lo tanto, se han desarrollado extensivamente ensayos de actividad específica de inhibidores de Clase IA para una isoforma específica de PI3K α , PI3K β , PI3K δ y PI3K γ sobre otra con el fin de discernir el perfil adecuado para el tratamiento de trastornos asociados con mecanismos de enzimas PI3K. Dichos trastornos podrían, por ejemplo, incluir enfermedades respiratorias seleccionadas de tos crónica idiopática, asma variable con tos, tos asociada con tumor torácico o cáncer de pulmón, tos viral o postviral, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores (UACS) o tos por goteo nasal posterior, o tos asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, tanto ácido como no ácido, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad cardíaca congestiva, sarcoidosis, infecciones (como tosferina), infecciones virales que incluyen infecciones virales del tracto respiratorio y exacerbación viral de enfermedades respiratorias; infecciones respiratorias no virales, incluidas aspergilosis y leishmaniasis; enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes que incluyen lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares que incluyen trombosis y aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor que incluye dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (trauma), neuralgia del trigémino y dolor central.

En vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por las enzimas PI3K, existe una necesidad continua de inhibidores de las enzimas PI3K que pueden ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos. Por lo tanto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de las isoformas PI3K α , PI3K β , PI3K δ y PI3K γ de las enzimas PI3K de Clase I que, por las razones anteriores, a menudo pueden tener características terapéuticamente deseables.

En particular, los compuestos de la invención pueden tener mucha más selectividad para la isoforma δ o para las isoformas γ y δ de la enzima PI3K sobre otras isoformas de la misma enzima.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



en donde X₁, X₂, X₃ y X₄, R, R₁, R₂, R₃, R₄, Cy, Z, m, n y p son como se informa a continuación en la descripción detallada de la invención, actuando como inhibidores de las fosfoinositido 3-quinasas, para procesos para la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que los comprenden solos o en combinación con uno o más ingredientes activos, en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento.

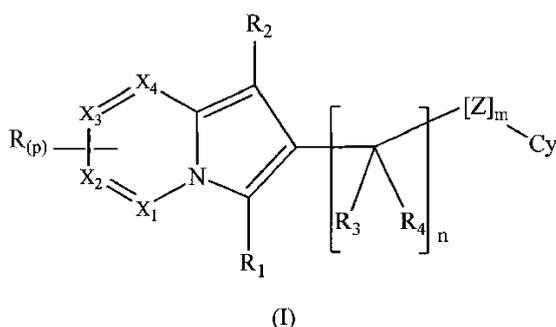
En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad caracterizada por hiperactividad enzimática de fosfoinositido-3-quinasa (PI3K) y/o en donde es deseable una inhibición de la actividad de PI3K y en particular a través de la inhibición selectiva de las isoformas de la enzima delta o delta y gamma sobre las alfa y beta.

En particular, los compuestos de la invención solos o combinados con otros ingredientes activos pueden usarse para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por obstrucción inflamatoria de las vías respiratorias tal como, por ejemplo, tos, asma, EPOC e IPF.

Descripción detallada de la invención

15 La invención se dirige a una clase de compuestos que actúan como inhibidores de las fosfoinositido 3-quinasas (PI3K).

Dicha clase de compuestos inhibe la actividad o función de la Clase I de PI3K y más específicamente, son derivados inhibidores de la actividad o función de las isoformas PI3K α , PI3K β , PI3K γ y/o PI3K δ de la PI3K clase I. La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



20 en donde

X₁, X₂, X₃ y X₄ son todos grupos CH o al menos uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ es un átomo de nitrógeno y los otros son grupos CH.

25 cada R, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en: -OR₅, -SR₅, -S(O)_q-R₇, halógeno, -NR₁₀R₁₁, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquenilo (C₅-C₇), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆), y por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆); cada uno de los cuales está a su vez opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquenilo (C₅-C₇), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆);

30 R₁ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OR₆, -SR₆, -S(O)_q-R₈, halógeno, -NR₁₂R₁₃, -CN, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)OR₁₆, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquenilo (C₅-C₇), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆), aminoalquinilo (C₂-C₆) y por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆); cada uno de los cuales está a su vez opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -NR₂₂R₂₃, -(CH₂)_nNR₂₂R₂₃, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), aminoalcoxilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo (C₃-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆);

35 R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OR₉, -SR₉, -S(O)_q-R₁₇, halógeno, -NR₁₄R₁₅, -CN, -C(O)NR₁₄R₁₅, -C(O)OR₁₈, -alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₅-C₇), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆) y por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆); cada uno de los cuales está a su vez opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno; -NR₂₄R₂₅, -(CH₂)_nNR₂₄R₂₅, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆);

R₃ se selecciona del grupo que consiste en -H y alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H;

Cy es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en I-1 a I-9 en donde (I-1) es 3H-purin-3-ilo, (I-2) es 9H-purin-9-ilo, (I-3) es 9H-purin-6-ilo, (I-4) es 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, (I-5) es 6-oxo-5H-, 6H, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo, (I-6) es pirimidin-4-ilo, (I-7) es pirimidin-2-ilo, (I-8) es pirazin-2-ilo, (I-9) es 1,3,5-triazin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, -NR₁₉R₂₀, -CH₂NR₁₉R₂₀; -CN, -CH(O), -CH=NOH, -C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)OR₂₁, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alqueno C₂-C₆, alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆) y por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆), cada uno de los cuales está a su vez opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -OH, halógeno, -CN, -S(O)₂NR'^{II}, -NR''S(O)₂R''', -NR'R''', alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆); en donde R^I R'' y R''' iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆) y alcanilo;

R₅, R₆, R₉, R₁₆, R₁₈, y R₂₁ iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), alcanilo y aril alcanilo;

R₇, R₈ y R₁₇, iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR₁₂R₁₃, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆) o por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆), cada uno de los cuales está a su vez opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -NR₂₂R₂₃, -CH₂NR₂₂R₂₃, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆);

R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅, iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆) hidroxialquilo (C₁-C₆) y alcanilo o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, cualquiera de R₁₀ y R₁₁, R₁₂ y R₁₃, R₁₄ y R₁₅, R₁₉ y R₂₀, R₂₂ y R₂₃, R₂₄ y R₂₅ pueden formar, de 5 a 6 miembros heterociclo que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional o grupo heteroatómico seleccionado de O, S, N, NH;

Z, cuando está presente, es un átomo o un grupo seleccionado de -O-, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -S-, -S(O)-, y -S(O)₂-;

m es cero o 1;

n es 1 o 2,

p es cero o un número entero que va de 1 a 3

q es un número entero que va de 1 a 2

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones

El término "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a derivados de compuestos de fórmula (I) en los que el compuesto original se modifica adecuadamente convirtiendo cualquiera del grupo ácido o básico libre, si está presente, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido convencionalmente destinada a ser farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos adecuados de dichas sales pueden incluir sales de adición de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como grupos amino, así como sales de adición básicas minerales u orgánicas de residuos ácidos tales como grupos carboxílicos.

Los cationes de bases inorgánicas que pueden usarse adecuadamente para preparar sales dentro de la invención comprenden iones de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como potasio, sodio, calcio o magnesio.

Los obtenidos haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

El término "átomos de halógeno" como se usa en el presente documento incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro o flúor.

El término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada en los que el número de átomos de carbono constituyentes está en el intervalo de 1 a 6. Grupos alquilo particulares son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

Las expresiones "haloalquilo (C₁-C₆)" se refieren a los grupos "alquilo (C₁-C₆)" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes uno con respecto al otro.

Ejemplos de dichos grupos haloalquilo (C₁-C₆) pueden incluir, por lo tanto, grupos alquilo halogenados, polihalogenados y totalmente halogenados en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, por ejemplo, grupos trifluorometilo o difluoro metilo.

5 A modo de analogía, los términos "hidroxialquilo (C₁-C₆)" o "aminoalquilo (C₁-C₆)" se refieren a los grupos "alquilo (C₁-C₆)" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos hidroxilo (OH) o amino respectivamente.

En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, la definición de aminoalquilo abarca grupos alquilo sustituidos por uno o más (NR₁₀R₁₁).

10 Con referencia al sustituyente R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅ como se definió anteriormente, aquí se explica que cuando R₁₀ y R₁₁ o R₁₂ y R₁₃ etc. se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un radical heterocíclico de 5 a 6 miembros, al menos un átomo de carbono del anillo adicional en dicho radical heterocíclico puede reemplazarse por al menos un heteroátomo o heterogrupo (por ejemplo, N, NH, S u O) y/o pueden llevar un grupo sustituyente -oxo (=O). Dicho radical heterocíclico podría estar además opcionalmente sustituido en los puntos disponibles en el anillo, concretamente en un átomo de carbono, o en un heteroátomo o heterogrupo disponible para la sustitución. La sustitución en un átomo de carbono incluye la disustitución espiro, así como la sustitución en dos átomos de carbono adyacentes, en ambos casos forman un anillo heterocíclico adicional de 5 a 6 miembros. Así, ejemplos de dichos radicales heterocíclico son 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, piperazin-4-il-2-ona, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-il-2-ona, 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-ilo, 2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-ilo, 9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilo y (3aR,6aS)-5-metil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-ilo.

20 El término "cicloalquilo (C₃-C₇)" se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "alquenilo (C₂-C₆)" se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas con uno o más dobles enlaces, conjugados o no conjugados, en configuración cis o trans, en donde el número de átomos está en el rango de 2 a 6.

25 A modo de analogía, los términos "cicloalquenilo (C₅-C₇)" se refieren a grupos hidrocarbonados cíclicos que contienen de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo y uno o dos dobles enlaces.

El término "alquinilo (C₂-C₆)" se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas con uno o más enlaces triples en donde el número de átomos está en el rango de 2 a 6.

30 El término "hidroxialquinilo (C₂-C₆)" se refiere a los grupos "alquinilo (C₁-C₆)" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos hidroxilo (OH).

El término "aminoalquinilo (C₂-C₆)" se refiere a los grupos "alquinilo (C₁-C₆)" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos (NR₁₀R₁₁).

35 La expresión "arilo" se refiere a sistemas de anillos de carbono mono, bi o tricíclicos que tienen de 6 a 20, preferiblemente de 6 a 15 átomos en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático. La expresión "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos mono, bi o tricíclicos con 5 a 20, preferiblemente de 5 a 15 átomos en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático y en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo o grupo heteroaromático (por ejemplo, N, NH, S u O).

40 Ejemplos de sistemas de anillo monocíclicos arilo o heteroarilo adecuados incluyen, por ejemplo, fenilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo y los radicales similares.

Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos arilo o heteroarilo adecuados incluyen naftalenilo, bifenilenilo, purinilo, pteridinilo, pirazolopirimidinilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzodioxinilo, dihidrobenzodioxinilo, indenilo, dihidroindenilo, dihidrobenzodioxepinilo, radicales benzooxazinilo y similares.

45 Ejemplos de sistemas de anillo tricíclicos de arilo o heteroarilo adecuados incluyen radicales fluorenilo así como derivados benzocondensados de los sistemas de anillo heteroaril bicíclico mencionados anteriormente.

50 La expresión derivada "heterocicloalquilo (C₃-C₆)" se refiere a grupos cicloalquilo monocíclicos (C₃-C₆) saturados o parcialmente insaturados en los que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por al menos un heteroátomo o heterogrupo (por ejemplo, N, NH, S u O) o pueden llevar un grupo sustituyente -oxo (=O). Dicho radical heterocíclico podría estar además opcionalmente sustituido en los puntos disponibles en el anillo, concretamente en un átomo de carbono, o en un heteroátomo o heterogrupo disponible para la sustitución. La sustitución en un átomo de carbono incluye la disustitución espiro, así como la sustitución en dos átomos de carbono adyacentes, en ambos casos forman un anillo heterocíclico adicional de 5 a 6 miembros. Así, ejemplos de dichos radicales heterocíclico son 1-pirrolidinilo, 1-metil-2-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, piperazin-4-il-2-ona, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-il-2-ona, 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-ilo, 2-metil-2,9-

diazaspiro[5.5]undecan-9-ilo, 9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilo, y (3aR,6aS)-5-metil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-ilo.

Ejemplos no limitativos de heterocicloalquilo (C_3-C_6) están representados por: radicales pirrolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro- o tetrahidro-piridinilo, tetrahidropiranilo, piranilo, 2H- o 4H-piranilo, dihidro o tetrahidrofurano, dihidroisoxazolilo, pirrolidin-2-ona-ilo y similares.

El término "aril alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un anillo arilo unido a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada en donde el número de átomos de carbono constituyentes está en el rango de 1 a 6, por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo o fenilpropilo.

El término "alcanoilo" se refiere a HC(O)- o a grupos alquilcarbonilo (por ejemplo, alquilo (C_1-C_6) C(O)- en donde el grupo "alquilo" tiene el significado definido anteriormente. Ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo.

El término "alcoxi" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado del número indicado de carbonos, unido a través de un puente de oxígeno.

Por analogía, las expresiones derivadas heterocicloalquiloxilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo (C_3-C_6), alcoxilo (C_1-C_6) se refieren a grupos heterocicloalquilo unidos a través de un puente de oxígeno y grupos heterocicloalquil-alcoxilo encadenados. Ejemplos no limitativos de tales grupos heterocicloalquiloxilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo (C_3-C_6) alcoxilo (C_1-C_6) son respectivamente (piperidin-4-il)oxi, 1-metilpiperidin-4-il)oxi, 2-(piperidin-4-il)etoxilo, 2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi y 2-(4-morfolino)etoxi.

La expresión derivada de forma similar "aminoalcoxilo (C_1-C_6)" se refiere a grupos aminoalquilo (C_1-C_6) como se definió anteriormente unidos a través de un puente de oxígeno, un ejemplo no limitante es 2-(dimetilamino)etoxi.

El término "aril alcanoilo" se refiere a un grupo arilo C(O) o arilalquilcarbonilo [por ejemplo, arilo (C_1-C_6)alquiloC(O)-] en donde arilo y alquilo tienen el significado definido anteriormente. Ejemplos no limitantes están representados por los radicales benzoilo, fenilacetilo, fenilpropanoilo o fenilbutanoilo.

La expresión "cicloalcano-diilo, arileno-diilo o heterociclo-diilo saturado, parcialmente insaturado o aromático, de cinco o seis miembros" se refiere a un residuo de cicloalcano o heterociclo vecinal disustituido con cinco o seis elementos que incluyen 1,2-fenileno-diilo; 2,3-, 3,4-, 4,5- o 5,6-piridin-diilo; 3,4-, 4,5- o 5,6-piridazina-diilo; 4,5- o 5,6-pirimidin-diilo; 2,3-pirazinediilo; 2,3-, 3,4- o 4,5- tiofeno-diilo/furano-diilo/pirrol-diilo; 4,5-imidazol-diilo/oxazol-diilo/tiazole-diilo; 3,4- o 4,5- pirazol-diilo/isoxazole-diilo/isotiazol-diilo, sus análogos saturados o parcialmente insaturados y similares.

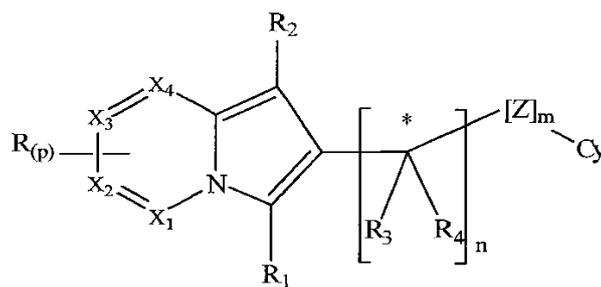
Como se usa en el presente documento, la expresión "sistema de anillo" se refiere a sistemas de anillo mono o bicíclico que pueden estar saturados, parcialmente insaturados o insaturados, tales como arilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_6) o heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" o "sustituyente" son sinónimos y están destinados a indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se pueden unir a un enlace u otros fragmentos o moléculas. Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos está destinado a representar el punto de unión de un sustituyente. Cuando se representa gráficamente el punto de unión en un grupo funcional cíclico (por ejemplo, las fórmulas 1 - 1 a 1 - 9) se indica con un punto ("•") localizado en uno de los átomos del anillo disponible en donde el grupo funcional se puede unir a un enlace u otro fragmento de moléculas.

Como se usa en este documento, una unidad estructural oxo está representada por (O) como una alternativa a la otra representación común, por ejemplo, (=O). Por lo tanto, en términos de fórmula general, el grupo carbonilo se representa aquí preferiblemente como -C(O)- como una alternativa a las otras representaciones comunes tales como -CO-, -(CO)- o -C(=O)-. En general, el grupo entre corchetes es un grupo lateral, no incluido en la cadena, y los corchetes se usan, cuando se consideran útiles, para ayudar a desambiguar fórmulas químicas lineales; por ejemplo, el grupo sulfonilo -SO₂- también puede representarse como -S(O)₂- para desambiguar, por ejemplo, con respecto al grupo sulfinico -S(O)O-.

Cuando los grupos básicos amino o amonio cuaternario están presentes en los compuestos de fórmula I, pueden estar presentes aniones fisiológicamente aceptables, seleccionados entre cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, formiato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluenosulfonato, pamoato y naftalenodisulfonato. Del mismo modo, en presencia de grupos ácidos tales como grupos COOH, también pueden estar presentes las sales de cationes fisiológicas correspondientes, que incluyen por ejemplo iones de metales alcalinos o alcalinotérreos.

Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula (I) pueden contener al menos un centro estereogénico, es decir, representado en la fórmula (IA) por el átomo de carbono (*) con un asterisco, y por lo tanto puede existir como estereoisómeros ópticos.



(IA)

5 Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen al menos un centro estereogénico, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos según la invención poseen dos o más centros estereogénicos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Debe entenderse que todos los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. La configuración absoluta (R) o (S) para el carbono (*) se asigna con base en las reglas de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basadas en las prioridades de los grupos.

10 Los atropisómeros son estereoisómeros que resultan de la rotación obstaculizada alrededor de enlaces simples en donde la barrera de tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformadores (Bringmann G et al, Angew. Chemie Int. Ed. 44 (34), 5384 -5427, 2005. doi: 10.1002/anie.200462661).

Oki definió los atropisómeros como conformadores que se interconvierten con una vida media de más de 1000 segundos a una temperatura dada (Oki M, Topics in Stereochemistry 14, 1-82, 1983).

Los atropisómeros difieren de otros compuestos quirales en que en muchos casos pueden equilibrarse térmicamente, mientras que en las otras formas de quiralidad la isomerización generalmente solo es posible químicamente.

15 La separación de atropisómeros es posible mediante métodos de resolución quiral, tales como cristalización selectiva. En una síntesis atropoenantioselectiva o atroposelectiva, un atropisómero se forma a expensas del otro. La síntesis atroposelectiva se puede llevar a cabo mediante el uso de auxiliares quirales como un catalizador Corey Bakshi Shibata (CBS), un catalizador asimétrico derivado de la prolina, o mediante enfoques basados en el equilibrio termodinámico cuando una reacción de isomerización favorece un atropisómero sobre el otro.

20 Las formas racémicas de los compuestos de fórmula (I), así como los atropisómeros individuales (sustancialmente libres de su enantiómero correspondiente) y las mezclas de atropisómeros enriquecidos en estereoisómero están incluidos en el alcance de la presente invención.

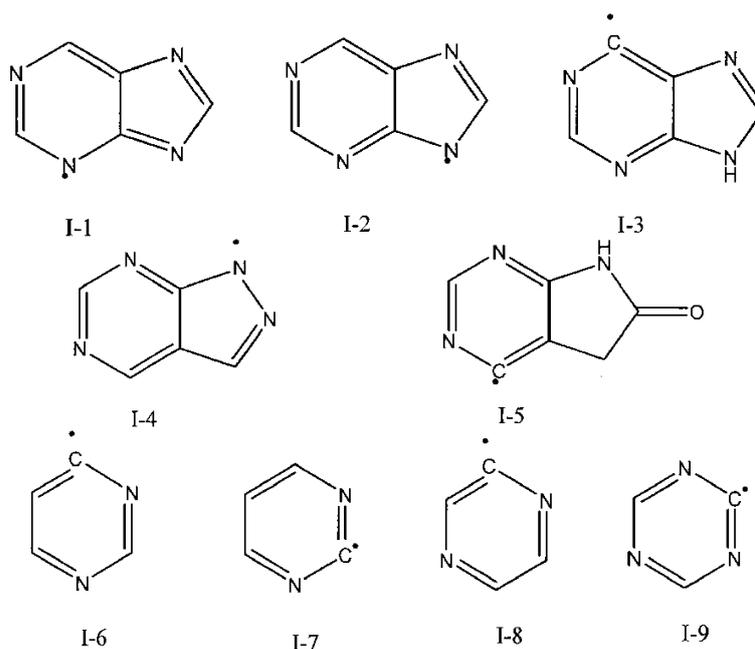
Debe entenderse que todos los grupos o realizaciones preferidos descritos a continuación para los compuestos de fórmula I pueden combinarse entre sí y aplicarse también mutatis mutandis.

25 En una realización preferida, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente en donde n=1, R₃ tiene el mismo significado que antes excepto H, R₄ es H y la configuración absoluta del carbono quiral (*) es (R).

En otra realización, la configuración preferida del carbono (*) es (S).

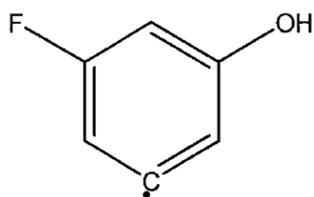
30 En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente invención están presentes como mezclas de diastereoisómeros.

Los I-1 a I-9 se pueden representar gráficamente como sigue

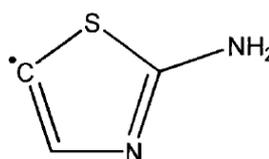


5 Como se explicó anteriormente cuando se representa gráficamente, el símbolo monorrádical "•" se localiza en uno de los átomos del anillo disponibles que indica dónde se puede unir el grupo funcional a un enlace u otro fragmento de moléculas. Esto no limita el alcance únicamente a las estructuras representadas gráficamente; la invención incluye también otra localización químicamente aceptable del punto de unión en el grupo funcional.

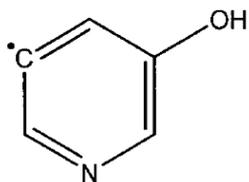
10 Ejemplos de grupos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆) preferidos son grupos fenilo, piridinilo, tiazolilo y tetrazolilo, algunos particularmente preferidos son 3-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-amino-1,3-tiazol-5-ilo, 5-hidroxipiridin-3-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo; correspondiente a las estructuras informadas a continuación (nombre CHEMAXON 6.0.4 para configurar la estructura).



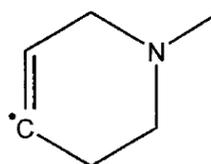
3-fluoro-5-hidroxifenilo



2-amino-1,3-tiazol-5-ilo



5-hidroxipiridin-3-ilo



1 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo

En una realización:

X₁, X₂, X₃ y X₄ son todos grupos CH;

15 R se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, tal como metilo, haloalquilo C₁-C₆ tal como trifluorometilo y halógeno, más preferiblemente flúor, cloro y bromo;

R₁ se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, alquínilo C₂-C₆ tal como 3-pent-1-in-1-ilo, aminoalquínilo C₂-C₆ tal como 3-dimetilaminoprop-1-in-1-ilo e hidroxialquínilo C₂-C₆ tal como 3-hidroxiprop-1-in-1-ilo, arilo, tal como fenilo, heteroarilo, tal como piridilo, pirazinilo, tienilo y tiazolilo, heterocicloalquilo C₃-C₆ tal como 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo,

1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, pirrolidin-1-il-2-ona y 4-metilpiperazin-1-il-2-ona, un grupo $-(CH_2)_nNR_{22}R_{23}$ tal como 4-morfolinometilo, 2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il-metilo, 9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il-metilo, 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il-metilo y 5-metil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il-metilo, en donde cada arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halógeno tal como cloro y flúor, ciano, alquilo (C_1-C_6) tal como metilo, $-C(O)NR_{12}R_{13}$ tal como 4-morfolinocarbonilo, heterocicloalquilo (C_3-C_6) tal como 1-metilpirrolidin-1-ilo, $-NR_{22}R_{23}$ tal como dimetilamino, $-(CH_2)_nNR_{22}R_{23}$ tal como 2-dimetilaminometilo, N,N-bis(2-hidroxi-etil)amino, 4-morfolinometilo, 2-(4-morfolino)etilo, 1-pirrolidinometilo y (4-metilpiperazin-1-il)metilo, heterocicloalcoxilo (C_3-C_6) tal como 1-metilpiperidin-4-il-oxilo, heterocicloalquilo (C_3-C_6) alcoxilo (C_1-C_6) tal como 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 2-(4-morfolino)etoxilo, 2-dimetilaminoetoxilo y 2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxilo;

R_2 se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, haloalquilo (C_1-C_6) tal como trifluorometilo, arilo tal como fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno tal como flúor y metilo, heteroarilo tal como piridinilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo (C_1-C_6) tal como metilo y etilo;

R_4 es H;

Cy es un heteroarilo seleccionado del siguiente grupo: 9H-purina-6-amina-9-ilo, 3H-purina-6-amina-3-ilo, 9H-purina-6-ilo, 4-amino-5-cianopirimidin-6-ilo, 4-amino-5-formilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-bromopirimidin-6-ilo, 4-amino-5-trifluorometilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-metilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-(N-metilcarbamoil)pirimidin-6-ilo, 4-amino-5-carbamoilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-carboxipirimidin-6-ilo, 2-amino-3-pirazinilo, 4-amino-5-hidroximetilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-(4-morfolinometil)pirimidin-6-ilo, 4-amino-5-(hidroxiiminometil)pirimidin-6-ilo, 4-amino-5-(3-hidroxi-propin-1-il)pirimidin-6-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-acetilaminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroxi-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(5-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-metanosulfonilaminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(5-hidroxi-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-aminosulfonilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-sulfonilamino-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-aminosulfonil-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-amino-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-ciano-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroxi-propin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo y 4-amino-3-(2-aminotiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo.

m es 1;

n es 1;

p es 1;

Z está ausente o se selecciona de -NH- o -NHC(O)-;

y todas las demás variables son como se definieron anteriormente.

Un segundo grupo preferido de compuestos es el de fórmula (I) en la que:

R_3 es metilo;

R_4 es H;

Cy es 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, que está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de $-NR_{19}R_{20}$ y arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y halógeno; y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un grupo más preferido de compuestos es el de fórmula (I) en la que:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en 4-morfolinometilo, 2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il-metilo, 9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il-metilo, 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il-metilo y 5-metil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il-metilo;

R_3 es metilo;

R_4 es H;

Cy es 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo (I-4), que está sustituido en la posición 4 por $-NH_2$ y en la posición 3 por 3-fluoro-5-hidroxifenilo; y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización:

X₁, X₂, X₃ y X₄ son todos grupos CH;

R₁ se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, aminoalquilo (C₂-C₆) que es 3-dimetilaminoprop-1-in-1-ilo, arilo que es fenilo opcionalmente sustituido como se especifica a continuación, heteroarilo que es piridilo opcionalmente sustituido como se especifica a continuación, tiazolilo opcionalmente sustituido como se especifica a continuación, pirazolo sustituido como se especifica a continuación, tienilo sustituido como se especifica a continuación, piridinonilo sustituido como se especifica a continuación, piridazinonilo sustituido como se especifica a continuación y piridazinilo sustituido como se especifica a continuación, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, pirrolidin-1-il-2-ona y 4-metilpiperazin-1-il-2-ona, un grupo -(CH₂)_nNR₂₂R₂₃ que es 4-morfolinometil, 2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-ilmetilo, 9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metilo, 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil) y 5-metilo-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metilo, en donde cada arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halógeno que es flúor, ciano, alquilo (C₁-C₆) que es metilo, -C(O)NR₁₂R₁₃ que es 4-morfolinocarbonilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆) que es 1-metilpirrolidin-1-ilo, -(CH₂)_nNR₂₂R₂₃ que es 2-dimetilaminometilo, N,N-bis(2-hidroxietyl)aminometilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, N,N-bis(2-hidroxietyl)aminoetilo, 4-morfolinometilo, 2-(4-morfolino)etilo, 1-pirrolidinometilo, 2-(1-pirrolidino)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil y (4-metilpiperazin-1-il)metilo, heterocicloalcoxilo (C₃-C₆) que es 1-metilpiperidin-4-ilo-oxilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆) alcoxilo (C₁-C₆) que es 2-(4-metilpiperazin-il)etoxilo, 2-(4-morfolino)etoxilo, 2-dimetilaminoetoxilo y 2-(1-metilpiperidina-4-il)etoxilo;

R₂ se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, haloalquilo (C₁-C₆) que es trifluorometilo y arilo que es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno que es flúor y metilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo (C₁-C₆) que es metilo y etilo;

R₄ es H;

Cy es un heteroarilo seleccionado del siguiente grupo: 3H-purina-6-amina-3-ilo, 9H-purina-6-ilo, 4-amino-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-acetilaminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroxiacetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(5-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-metanosulfonilaminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(5-hidroxi-3-piridilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-aminosulfonilfenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-sulfonilamino-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-aminosulfonil-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-amino-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-ciano-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroxiopropin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo y 4-amino-3-(2-aminotiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo;

m es cero;

n es 1;

p es cero;

y todas las demás variables son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

Según realizaciones específicas, la presente invención proporciona los compuestos enumerados en la tabla a continuación: y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
1	9-[(3-fenilindolizin-2-il)metil]-9H-purin-6-amina
2	3-[(3-fenilindolizin-2-il)metil]-3H-purin-6-amina
3	9-[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
4	9-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
5	3-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-3H-purin-6-amina

ES 2 750 791 T3

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
6	9-[[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
7	9-[[3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
8	3-[[3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-3H-purin-6-amina
9	9-(indolizin-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina
10	9-[[1-fenilindolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
11	9-[[1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
12	9-[[1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
13	N-[[3-fenilindolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
14	N-[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
15	N-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
16	N-[[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
17	N-[[1-fenilindolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
18	N-[[1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
19	N-[[1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
20	N-[[1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina
21	N-(indolizin-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina
22	4-amino-6-[[[3-fenilindolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
23	4-amino-6-[[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
24	4-amino-6-[[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
25	4-amino-6-[[[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
26	4-amino-6-[[[3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
27	4-amino-6-[[[1-fenilindolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
28	4-amino-6-[[[1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
29	4-amino-6-[[[1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
30	4-amino-6-[[[1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo

ES 2 750 791 T3

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
31	4-amino-6-[(indolizin-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-carbonitrilo
32	4-amino-6-[[1-(3-fenilindolizin-2-il)etil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo
33	4-amino-6-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
34	4-amino-6-{{1-[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
35	4-amino-6-{{1-[3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
36	4-amino-6-{{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
37	4-amino-6-{{1-[3-(tiofen-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
38	4-amino-6-{{1-[3-(tiofen-3-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
39	4-amino-6-{{1-[8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
40	4-amino-6-{{1-[5-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
41	4-amino-6-{{1-[8-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
42	4-amino-6-{{1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
43	4-amino-6-{{1-[3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
44	4-amino-6-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]propil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
45	4-amino-6-{{1-[3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
46	4-amino-6-{{1-[3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo
47	4-amino-6-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carbaldehído (A/1106/33/1)
48	5-bromo-4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-4,6-diamina
49	4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-5-(trifluorometil)amino}pirimidin-4,6-diamina
50	5-metil-4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-4,6-diamina
51	4-amino-N-metil-6-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carboxamida
52	4-amino-6-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carboxamida
53	ácido 4-amino-6-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-carboxílico
54	3-amino-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirazina-2-carboxamida

ES 2 750 791 T3

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
55	3-amino-N-{{1-(piridin-2-il)indolizin-2-il}metil}pirazina-2-carboxamida
56	[4-amino-6-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-il]metanol
57	5-(morfolin-4-ilmetil)-4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina
58	5-{{(1E)-(hidroxiimino)metil}-4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina
59	3-[4-amino-6-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino}pirimidin-5-il] prop-2-in-1-ol
60	3-fenil-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
61	3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})fenol
62	3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
63	N-{{3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})fenil}acetamida
64	[3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})fenil]metanol
65	3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})-5-(trifluorometil)fenol
66	3-(3-fluorofenil)-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
67	N-{{3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})fenil}metanosulfonamida
68	1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
69	5-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})piridin-3-ol
70	4-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})-2-fluorofenol
71	5-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})-2-fluorofenol
72	3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})-5-clorofenol
73	3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})benzeno-1-sulfonamida
74	N-{{3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il})-5-fluorofenil}metanosulfonamida

ES 2 750 791 T3

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
75	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorobenceno-1-sulfonamida
76	3-(3-amino-5-fluorofenil)-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
77	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-hidroxibenzonitrilo
78	3-[3-fluoro-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
79	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
80 (enantiómero 1) y 81 (enantiómero 2)	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol solo enantiómeros
82	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
83 (enantiómero 1) y 84 (enantiómero 2)	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol solo enantiómeros
85	3-{4-amino-1-[1-(3-fenilindolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
86	3-(4-amino-1-{1-[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluoro-fenol
87	3-(4-amino-1-{1-[6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
88	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
89	3-(4-amino-1-{1-[1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
90	3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
91	3-[4-amino-1-(1-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
92	3-[4-amino-1-[1-(3-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
93	3-[4-amino-1-[1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
93a (enantiómero 1) y 93b (enantiómero 2)	3-[4-amino-1-[1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol

ES 2 750 791 T3

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
94	3-(4-amino-1-{1-[3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
95	1-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)pirrolidin-2-ona
96	3-(4-amino-1-{1-[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
97	3-(4-amino-1-[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
98	3-(4-amino-1-[[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
99	3-(4-amino-1-[[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
100	3-(4-amino-1-[[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
101	3-(4-amino-1-{1-[3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
102	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)prop-2-in-1-ol
103	5-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina
104	3-(4-amino-1-{1-[7-cloro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
105	3-(4-amino-1-{1-[7-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
106	3-(4-amino-1-{1-[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
107	5-(4-amino-1-{1-[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-ol
108	3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
108a (enantiómero 1) y 108b (enantiómero 2)	3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
109	3-{4-amino-1-[1-(3-{5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
110	3-[4-amino-1-(1-{3-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol

ES 2 750 791 T3

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
111	3-[4-amino-1-(1-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
112	3-{4-amino-1-[1-(3-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
113	3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
114	3-{4-amino-1-[1-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
114a (enantiómero 1) y 114b (enantiómero 2)	3-{4-amino-1-[1-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
115	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
116	3-{4-amino-1-[1-(3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
117	3-(4-amino-1-{1-[3-(5-{[bis(2-hidroxi)etil]amino}metil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
117a (enantiómero 1) y 117b (enantiómero 2)	3-(4-amino-1-{1-[3-(5-{[bis(2-hidroxi)etil]amino}metil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
118	3-[4-amino-1-(1-{3-[3-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
119	3-{4-amino-1-[1-(3-{5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
120	5-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona
121	4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona
121a (enantiómero 1) y 121b (enantiómero 2)	4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona
122	4-(2-{1-[4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona
123	2-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)benzocitrilo
124	3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
125	3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol

ES 2 750 791 T3

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
126	2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-(piridin-2-il)indolizin-1-carbonitrilo
127	2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-1-carbonitrilo
127a (enantiómero 1) y 127b (enantiómero 2)	2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-1-carbonitrilo
128	3-{4-amino-1-[1-(7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
129	3-(4-amino-1-{1-[3-(1,3-tiazol-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
130	3-[4-amino-1-(1-{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
131	3-[4-amino-1-(1-{3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol
132	1-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-4-metilpiperazin-2-ona
133	4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona
133a (enantiómero 1) y 133b (enantiómero 2)	4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona
134	6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona
135	6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona
136	6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona
137	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
138	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
139	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
140	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
141	3-(4-amino-1-{1-[3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol

Ejemplo	Nombre químico-Chemaxon
142	3-(4-amino-1-{1-[3-({2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il}metil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
143	3-(4-amino-1-{1-[3-({9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il}metil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
144	3-(4-amino-1-{1-[3-({7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}metil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
145	3-{1-[1-(3-[(3aR,6aS)-5-metil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metil)indolizin-2-il]etil}-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
146	2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-1-carbonitrilo
147	3-(4-amino-1-{1-[3-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
148	3-(4-amino-1-{1-[3-({1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
149	3-(4-amino-1-{1-[3-({1-[2-[bis(2-hidroxi)etil]amino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol
150	3-(4-amino-1-{1-[3-({1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol

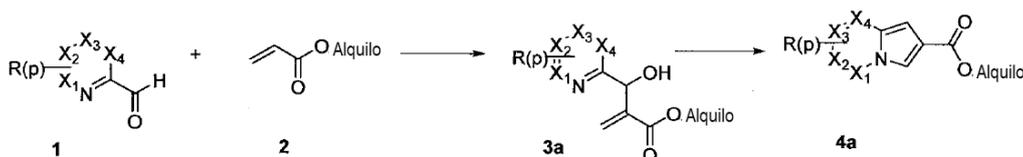
5 Los compuestos de fórmula (I) que incluyen todos los compuestos aquí enumerados anteriormente pueden prepararse generalmente de acuerdo con el procedimiento descrito en los siguientes Esquemas mostrados a continuación usando métodos generalmente conocidos o siguiendo procedimientos ligeramente modificados que la persona experta puede aplicar fácilmente.

Los procesos de preparación descritos a continuación e informados en los siguientes esquemas no deben considerarse como limitantes del alcance de los métodos sintéticos disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

10 El esquema 1 - 4 junto con el esquema 5 - 11 más adelante cubre el procedimiento sintético para los compuestos de acuerdo con la invención en términos generales. Los procesos descritos son particularmente ventajosos ya que son susceptibles de ser modulados adecuadamente, a través de cualquier variante apropiada conocida por la persona experta, para obtener cualquiera de los compuestos deseados de la invención. Dichas variantes están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Cuando un detalle o paso específico difiere de los Esquemas generales, se ha detallado en los ejemplos específicos y/o en esquemas adicionales.

ESQUEMA 1

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (4a), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, R(p) es variable como se define aquí anteriormente y el alquilo es un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

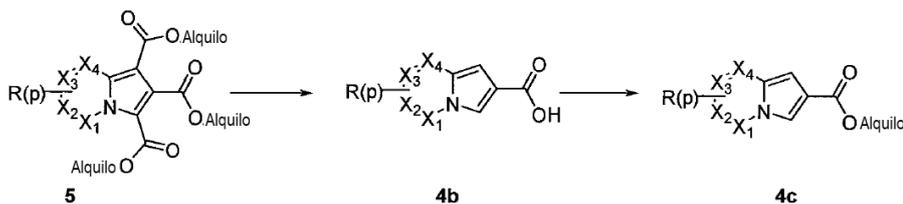


5 Un compuesto de fórmula (3a), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, puede prepararse de acuerdo con el Esquema 1 por reacción de un compuesto de fórmula (1) con un acrilato de alquilo (2). Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un piridin-2-carbaldehído de fórmula (1), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, con un acrilato de alquilo (2), como el acrilato de etilo, en presencia de una base, como DABCO, en una mezcla de disolventes, como dioxano y agua, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a temperatura ambiente. Los aldehídos de fórmula (1) están disponibles comercialmente o se preparan siguiendo los procedimientos bien conocidos descritos en la literatura.

10 Un compuesto de fórmula (4a), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 1 por reacción de un compuesto de fórmula (3a) con anhídrido acético. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3a), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, en calentamiento con anhídrido acético a una temperatura apropiada, por ejemplo, a 130°C , en condiciones de calentamiento térmico o por microondas.

ESQUEMA 2

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (4c), en donde $X_1 = \text{N}$, $X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, R(p) es variable como se define aquí anteriormente y el alquilo es un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

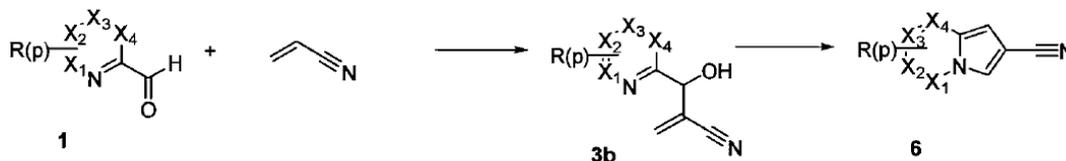


15 Un compuesto de fórmula (4b), en donde $X_1 = \text{N}$, $X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (5), en donde $X_1 = \text{N}$, $X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$. Las condiciones típicas de hidrólisis comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5), con una solución de un hidróxido metálico, tal como KOH en agua a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 60°C , y luego la adición de calentamiento con HCl a temperatura adecuada, como a 80°C . Se podría preparar un compuesto de fórmula 5 de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Mat. Chem., 1999, 9, 2183 - 2188.

20 Un compuesto de fórmula (4c), en donde $X_1 = \text{N}$, $X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ podría prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (4b) con un alcohol adecuado. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4b) con un alcohol tal como MeOH, en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico, a una temperatura apropiada, tal como calentamiento a 80°C .

ESQUEMA 3

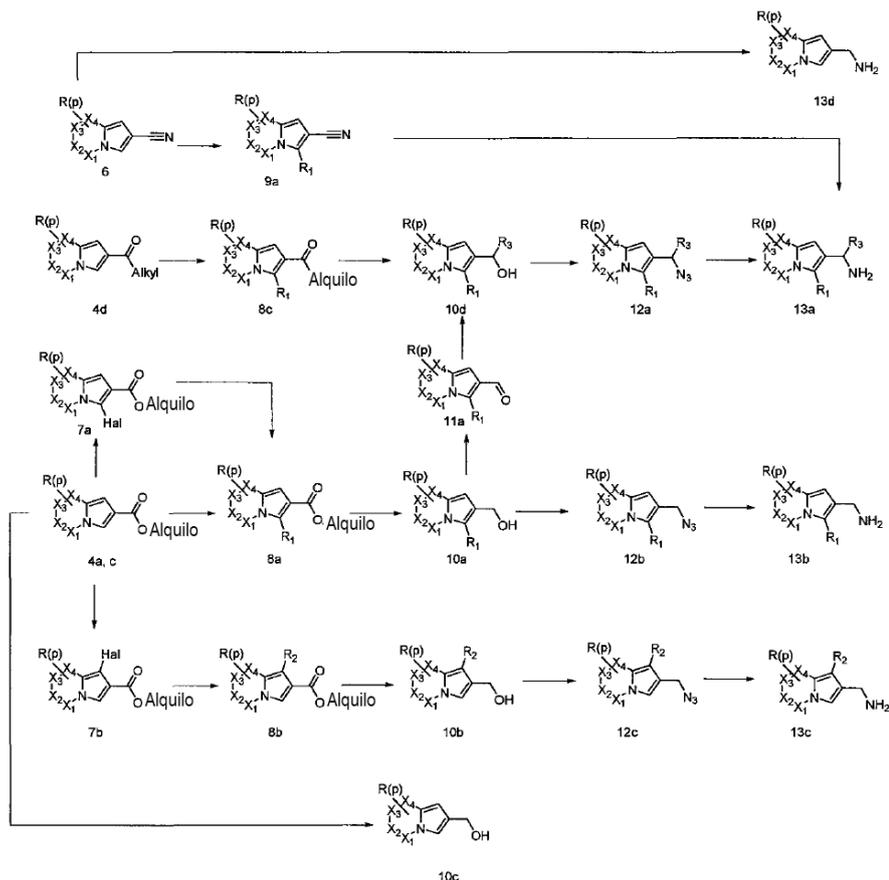
Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (6), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, R(p) es variable como se define aquí anteriormente.



Un compuesto de fórmula (3b), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, puede prepararse de acuerdo con el Esquema 3 por reacción de un compuesto de fórmula (1), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, con acrilonitrilo. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un piridin-2-carbaldehído de fórmula (1) con acrilonitrilo en presencia de una base, tal como DABCO, a una temperatura apropiada, por ejemplo, a 0°C. Los aldehídos de fórmula (1) están disponibles comercialmente o se preparan siguiendo los procedimientos bien conocidos descritos en la literatura. Se puede preparar un compuesto de fórmula (6), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, de acuerdo con el Esquema 3 por reacción de un compuesto de fórmula (3b) con anhídrido acético. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3b) en calentamiento con anhídrido acético a una temperatura apropiada, por ejemplo, a 130°C, en condiciones de calentamiento por microondas.

ESQUEMA 4

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (10a,b,c,d) y (13a,b,c,d), en donde todas las variables se describen en este documento anteriormente y Hal es un átomo de halógeno.



Un compuesto de fórmula (4a), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, o (4c), en donde $X_1 = \text{N}$, $X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, puede convertirse en un compuesto de fórmula (7a) por reacción con una N-halo succinimida apropiada, tal como N-clorosuccinimida, o N-yodosuccinimida, o N-bromosuccinimida en un solvente polar, como acetonitrilo, a una temperatura apropiada, por ejemplo, que varía de 0°C a temperatura ambiente.

5

Un compuesto de fórmula (4a) puede convertirse en un compuesto de fórmula (7b), por ejemplo, por reacción con bromo en un disolvente aprótico polar, tal como DCM, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a -78°C .

Se puede preparar un compuesto de fórmula (8a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (4a), en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ o (4c), en donde $X_1 = \text{N}$, $X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo adecuado en condiciones de acoplamiento cruzado de Heck. Las condiciones típicas de la reacción de Heck comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4a) con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo en presencia de un catalizador de Pd, tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con un ligando de trialquilfosfina, por ejemplo, tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina, o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, utilizando una base, como Cs_2CO_3 o acetato de potasio, en un disolvente adecuado, como tolueno o NMP con agua, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, entre 100°C y 130°C .

10

Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula (8a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (7a) en una reacción de acoplamiento cruzado, tal como un acoplamiento cruzado de Suzuki, o un acoplamiento cruzado de Stille, o un acoplamiento cruzado de Ullmann, o un acoplamiento cruzado Sonogashira. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7a) con un ácido

15

borónico o éster borónico adecuado, en presencia de un catalizador de Pd, tal como [1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), utilizando una base, como fosfato de potasio monobásico y fosfato de potasio tribásico, en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, como dioxano, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, a 65°C. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Stille comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7a) con un reactivo de organoestaño adecuado, en presencia de catalizador de Pd, tal como PdCl₂(PPh₃)₂, en un disolvente polar, tal como dioxano, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, que varía de 65°C a 90°C. Las condiciones típicas de Ullmann comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7a) con una amida adecuada en presencia de CuI, con un ligando, como N,N'-dimetiletilediamina, y una base, como carbonato de cesio o K₃PO₄, en un disolvente polar, como DMF, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, a 65°C. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Sonogashira comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7a) con un alquino terminal apropiado en presencia de CuI y un catalizador de Pd como PdCl₂(PPh₃)₂, en una mezcla de un disolvente polar, como DMF, con un alquilamina, tal como dietilamina, a una temperatura apropiada, tal como a temperatura ambiente. Se podría realizar un paso de protección adicional para introducir un grupo protector en las unidades estructurales OH o NH o NH₂ siguiendo los protocolos generales informados en Greene's Protective Groups

Se puede preparar un compuesto de fórmula (8b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (7b) en una reacción de acoplamiento cruzado, tal como un acoplamiento cruzado de Suzuki o un acoplamiento cruzado de Stille. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7b) con un ácido borónico adecuado, o éster borónico, o boroxina, en presencia de un catalizador de Pd, tal como [1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), o Pd(PPh₃)₄, utilizando una base, como fosfato de potasio monobásico y fosfato de potasio tribásico, o carbonato de potasio, en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, como dioxano, a un nivel apropiado temperatura, como el rango de 65°C a 110°C. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Stille comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7b) con un reactivo de organoestaño adecuado en presencia de un catalizador de Pd, como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, como tolueno y metanol, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, entre 80°C y 110°C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (8c) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (4d) disponible comercialmente en donde X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = CH, con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo adecuado en condiciones de acoplamiento cruzado de Heck. Las condiciones de reacción típicas de Heck comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4d) con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo en presencia de un catalizador de Pd, tal como Pd(OAc)₂ con un ligando de trialquilfosfina, por ejemplo, tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina, usando una base, tal como Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 130°C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (9a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (6) con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo adecuado en condiciones de acoplamiento cruzado de Heck. Las condiciones de reacción de Heck típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6) con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo en presencia de un catalizador de Pd(II), tal como Pd(OAc)₂ con un ligando trialquilfosfina, por ejemplo, tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina, usando una base, tal como Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 130°C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (10a, b, c, d) por reducción de un compuesto de fórmula (8a, b, c) y (4a) respectivamente. Las condiciones de reducción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8a, b, c) o (4a) con DIBAL en un disolvente aprótico polar adecuado, como DCM, a una temperatura adecuada, como a -78°C, o con LiBH₄ en un solvente adecuado, tal como THF con MeOH, a una temperatura apropiada, como a 50°C, o con NaBH₄ en un solvente prótico como MeOH, a una temperatura apropiada, como a 0°C.

Un compuesto de fórmula (10d) puede prepararse alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula (11a) con un reactivo de Grignard adecuado. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (11a) con un haluro de alquilmagnesio adecuado, tal como bromuro de metilmagnesio en un disolvente aprótico polar, tal como THF, a una temperatura apropiada, tal como a 0°C. Se puede preparar un compuesto de fórmula (11a) por oxidación de un compuesto de fórmula (10a). Las condiciones de oxidación típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10a) con un sistema oxidante, tal como MnO₂ en DCM a una temperatura apropiada, tal como a 50°C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (12a, b, c) por reacción de un compuesto de fórmula (10a, b, d) respectivamente con difenilfosforilazida. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10a, b, d) con difenilfosforilazida en presencia de una base, tal como DBU, en un disolvente aprótico polar, tal como THF, a una temperatura apropiada, que varía de 0°C a TA.

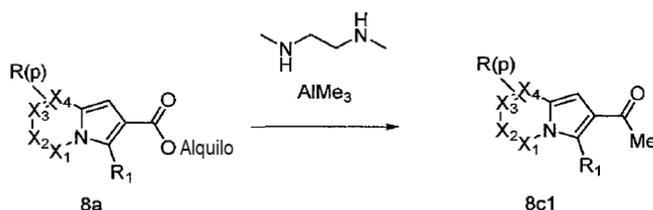
Se puede preparar un compuesto de fórmula (13a, b, c) por reducción de un compuesto de fórmula (12a, b, c) respectivamente en condiciones de reducción de Staudinger. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (12a, b, c) con una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina, en un disolvente aprótico polar adecuado, tal como THF, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, y posteriormente agregando agua y agitando a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, que varía de temperatura ambiente a 50°C.

5 Un compuesto de fórmula (13a) podría prepararse alternativamente por reacción de un compuesto de fórmula (9a) con un reactivo de Grignard apropiado y reducción del aducto obtenido. Típicamente, un compuesto de fórmula (9a) se puede hacer reaccionar con un haluro de alquilmagnesio, como MeMgBr o EtMgBr, en un disolvente aprótico polar, como THF, a una temperatura adecuada, como a 100°C con calentamiento por microondas, luego el aducto obtenido podría reducirse con un hidruro adecuado, tal como NaBH₄ en un disolvente adecuado, tal como MeOH, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, que varía de 0°C a temperatura ambiente.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (13d) por reducción de un compuesto de fórmula (6). Las condiciones de reacción típicas comprenden la reducción de un compuesto de fórmula (6) con un reactivo de hidruro, como LiAlH₄, en un disolvente aprótico polar, como THF, a una temperatura adecuada.

ESQUEMA 4a

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (8c1) en donde X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = CH y alquilo = metilo, en donde todas las variables se describen aquí anteriormente.



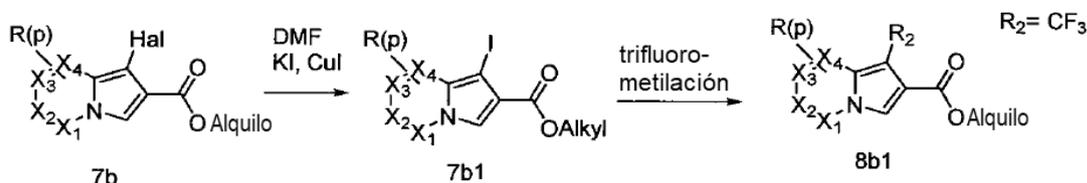
10 En algunos casos, se puede preparar un compuesto de fórmula (8c1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (8a) en donde X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = CH y alquilo = metilo con trimetilaluminio y N,N'-dimetiletilendiamina en un solvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura apropiada, tal como calentamiento a reflujo.

15 Según el Esquema 4, el compuesto de fórmula general 8c, tal como 8c1, puede convertirse en alcohol 10d por medio de la etapa de reducción.

El esquema 4a se ha usado para la preparación de compuestos del ejemplo 125.

ESQUEMA 4b

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (8b1) en donde X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = CH y R₂ = CF₃ y todas las variables se describen aquí anteriormente.



20 En algunos casos, un compuesto de fórmula (7b), en donde X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = CH y Hal = Br puede convertirse en un compuesto de fórmula (7b1), en donde X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = CH y Hal = I, por ejemplo, por reacción con KI y CuI en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 130°C (paso 1).

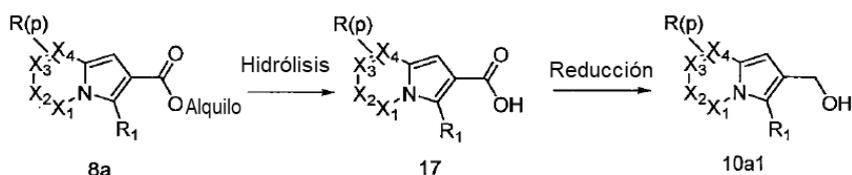
25 Un compuesto de fórmula (8b1), en donde X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = CH y R₂ = CF₃, se puede preparar por reacción de trifluorometilación de un compuesto de fórmula (7b1) con trimetil(trifluorometil)silano en presencia de KF y CuI en una mezcla de solventes apróticos polares adecuados, como DMF y NMP, a una temperatura adecuada, como a temperatura ambiente (paso 2). De acuerdo con el Esquema 5, el compuesto 8b1, un ejemplo específico de fórmula general 8b, puede convertirse en alcohol 10f mediante el paso de Heck a 8d, el paso de reducción a alcohol 10e, el

paso de oxidación a aldehído 11b, y finalmente la conversión a alcohol 10f, mediante medio de reacción con un reactivo de Grignard adecuado.

El esquema 4b se ha usado para la preparación de compuestos del ejemplo 124.

ESQUEMA 4c

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (10a1) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ y $R_1 = -\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ en donde R_{12} y R_{13} se pueden vincular para formar un anillo como se explicó anteriormente, todas las demás variables son como se describió anteriormente.



5 Un compuesto de fórmula (17) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ y $R_1 = \text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ se puede preparar por hidrólisis de un compuesto de fórmula (8a). Las condiciones de hidrólisis típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8a) con un hidróxido metálico, como LiOH, en una mezcla de agua y un disolvente adecuado, como THF, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, a 60°C (paso 2).

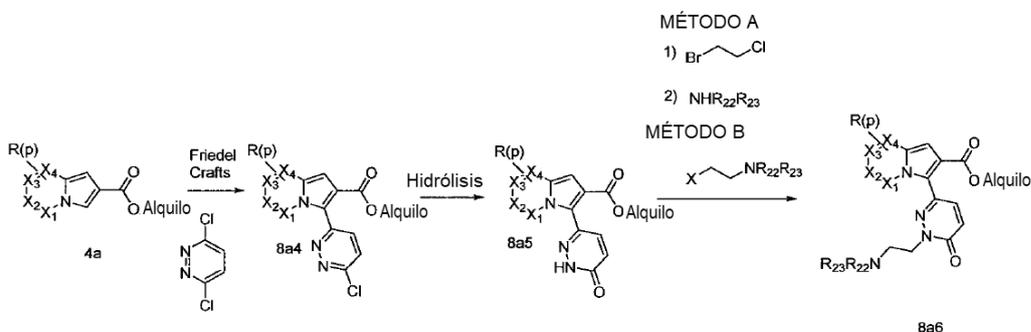
10 Un compuesto de fórmula (10a1) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ y $R_1 = \text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (17). Las condiciones de reducción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (17) con un sistema reductor adecuado, como NaBH_4 y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, en un disolvente aprótico polar adecuado, como THF, a una temperatura apropiada, como un rango de 10°C a temperatura ambiente (paso 3).

15 Según el Esquema 4, el compuesto de fórmula general 10a, tal como 10a1, puede convertirse en alcohol 10d por medio de oxidación en aldehído 11a, y finalmente conversión en alcohol 10d, por reacción media con un reactivo de Grignard adecuado.

El esquema 4c se ha usado para la preparación de compuestos del ejemplo 132.

ESQUEMA 4d

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (8a3) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ y $R_1 =$ heteroarilo es 1,2-dihidropiridin-4-il-2-ona N-sustituido con $(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, y todas las variables se describen aquí anteriormente.



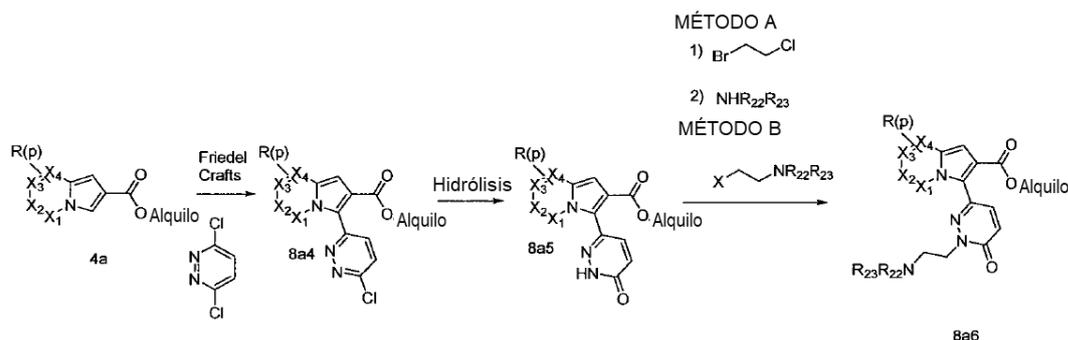
20 Un compuesto de fórmula (8a1) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (4a) por medio de un acoplamiento cruzado de Heck. Las condiciones típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4a) con un haluro de arilo o heteroarilo adecuado como 4-cloro-2-metoxipiridina en presencia de un catalizador de Pd, tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con un ligando trialquilfosfina, por ejemplo, triciclopentilfosfina

5 tetrafluoroborato, usando una base, tal como Cs_2CO_3 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 130°C (paso 1). Un compuesto de fórmula (8a2) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (8a1) con una reacción de desmetilación. Las condiciones de reacción típicas para la etapa de desmetilación comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8a1) con Me_3SiI en un disolvente aprótico polar adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura apropiada, tal como a 60°C (etapa 2). Un compuesto de fórmula (8a3) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (8a2) con una reacción de alquilación. Las condiciones de reacción típicas para la etapa de alquilación comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8a2) con haluro de aminoalquilo adecuado, tal como clorhidrato de 2-cloro-N, N-dimetiletetilamina, en presencia de una base, tal como K_2CO_3 en un disolvente aprótico polar adecuado, tal como acetona, a una temperatura apropiada, tal como a 50°C para dar el compuesto 8a3 (paso 3). De acuerdo con el Esquema 4, el compuesto de fórmula general 8a, tal como 8a3, puede convertirse en alcohol 10d por medio de la etapa de reducción a alcohol 10a, la etapa de oxidación a aldehído 11a, y finalmente la conversión en alcohol 10d, por reacción con un reactivo de Grignard adecuado.

El esquema 4d se ha usado para la preparación de compuestos de los ejemplos 121, 122 y 133.

ESQUEMA 4e

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (8a6) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ y $R_1 = \text{heteroarilo}$ es 2,3-dihidropiridazina-6-il-3-ona N-sustituido con $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, y todas las variables se describen aquí anteriormente.



15 Un compuesto de fórmula (8a4) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ puede prepararse mediante el compuesto de fórmula (4a) en condiciones de reacción de Friedel Crafts. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4a) con 3,6-dicloropiridazina, en presencia de AlCl_3 , en un disolvente aprótico polar adecuado, tal como dicloroetano, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 80°C (paso 1).

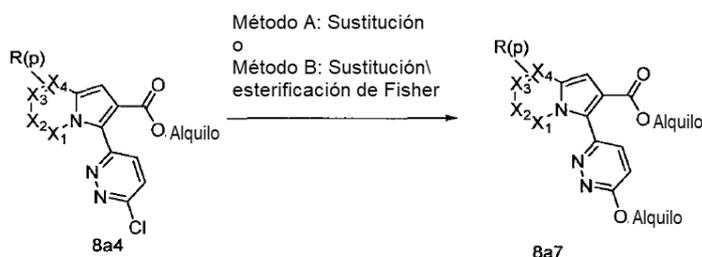
20 Un compuesto de fórmula (8a5) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (8a4) con ácido acético y acetato de sodio a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, calentamiento a reflujo (paso 2).

25 Se puede preparar un compuesto de fórmula (8a6) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ (paso 3, método A) por alquilación de un compuesto de fórmula (8a5) con 1-bromo-2-cloroetano en el presencia de una base, como por ejemplo K_2CO_3 , en un solvente aprótico polar adecuado, como DMF, a una temperatura apropiada, como por ejemplo, a 60°C seguido de reacción con una amina secundaria adecuada como, por ejemplo, pirrolidina o 1-metil piperazina en presencia de una base, como por ejemplo K_2CO_3 , y KI, en un disolvente aprótico polar adecuado, como acetonitrilo, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, a 85°C . Alternativamente, también se puede preparar un compuesto de fórmula (8a6) (etapa 3, método B) por alquilación de un compuesto de fórmula (8a5) con un haluro de aminoalquilo adecuado tal como, por ejemplo, clorhidrato de 4-(2-cloroetil) morfolina, en el presencia de una base, como por ejemplo K_2CO_3 , en un solvente aprótico polar adecuado, como DMF, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, a temperatura ambiente. De acuerdo con el Esquema 4, el compuesto de fórmula general 8a, tal como 8a6, puede convertirse en alcohol 10d por medio del paso de reducción a alcohol 10a, paso de oxidación a aldehído 11a, y finalmente conversión en alcohol 10d, por reacción media con un reactivo Grignard adecuado r.

35 El esquema 4e se ha usado para la preparación de compuestos de los ejemplos 134, 135 y 136.

ESQUEMA 4f

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (8a7) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ y $R_1 =$ heteroarilo es piridizina sustituida por un grupo -Oalquilo seleccionado de alcoxi (C_1-C_6), (2-(dimetilamino) etoxi, heterocicloalquilo (C_3-C_6) alcoxi (C_1-C_6) adicionalmente sustituido



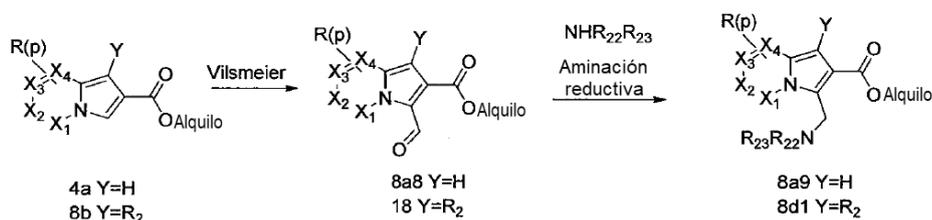
Un compuesto de fórmula (8a7) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ puede prepararse (Método A) por sustitución aromática nucleofílica de un compuesto de fórmula (8a4) con un alcohol adecuado en presencia de una base, tal como tert-butoxido de potasio, en un disolvente aprótico polar, tal como THF, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.

Alternativamente, se puede preparar un compuesto de fórmula (8a7) (Método B) mediante sustitución aromática nucleofílica del ácido carboxílico correspondiente a un compuesto de fórmula (8a4) con un alcohol adecuado seguido de esterificación de Fischer con un alcohol, tal como MeOH, en presencia de ácido sulfúrico, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, a 80°C. De acuerdo con el Esquema 4, el compuesto de fórmula general 8a, tal como 8a7, puede convertirse en alcohol 10d por medio del paso de reducción a alcohol 10a, paso de oxidación a aldehído 11a, y finalmente conversión en alcohol 10d, por reacción media con un reactivo de Grignard adecuado.

El esquema 4f se ha usado para la preparación de compuestos de los ejemplos 137, 138, 139 y 140.

ESQUEMA 4g

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (8a9) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ e $Y = \text{H}$ o compuestos de fórmula (8d1) (ejemplo específico del compuesto de fórmula 8d en el esquema 5) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ e $Y = R_2$, todas las variables son como se describe aquí anteriormente.



Un compuesto de fórmula (8a8) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ e $Y = \text{H}$ puede prepararse mediante la formulación de Vilsmeier de un compuesto de fórmula (4a). De manera similar, un compuesto de fórmula (18) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ e $Y = R_2$ puede prepararse mediante la formulación de Vilsmeier de un compuesto de fórmula (8b). Las condiciones de reacción típicas de Vilsmeier comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4a) u (8b) con DMF y POCl₃ en un disolvente aprótico polar adecuado, como DCM, a una temperatura apropiada, que varía de 0°C a temperatura ambiente (paso 1).

Un compuesto de fórmula (8a9) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ e $Y = \text{H}$ puede prepararse por aminación reductora de un compuesto de fórmula (8a8). De manera similar, un compuesto de fórmula (8d1) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ e $Y = R_2$ se puede preparar por aminación reductora de un compuesto de fórmula (18). Las condiciones típicas de aminación reductora comprenden la reacción de la fórmula (8a8) o (18) con una amina y ácido acético adecuados en

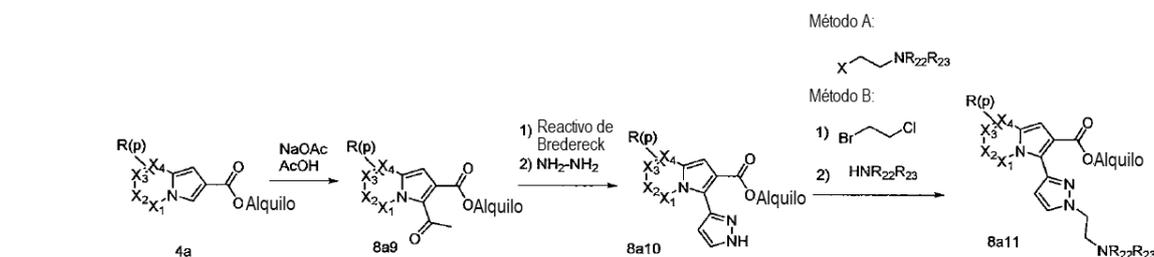
presencia de un reactivo reductor, como triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente polar, como DCM, a temperatura ambiente (paso 2).

De acuerdo con el Esquema 4, el compuesto de fórmula general 8a, tal como 8a9 puede convertirse en alcohol 10d por medio del paso de reducción a alcohol 10a, paso de oxidación a aldehído 11a, y finalmente conversión en alcohol 10d, por medio de reacción con un reactivo de Grignard adecuado. De acuerdo con el Esquema 5, el compuesto de fórmula general 8d, tal como 8d1, puede convertirse en alcohol 10f por medio de la etapa de reducción a alcohol 10e, la etapa de oxidación a aldehído 11b, y finalmente la conversión en alcohol 10f, por reacción con un reactivo de Grignard adecuado.

El esquema 4g se ha usado para la preparación de compuestos de los ejemplos 141, 142, 143, 144, 145 y 146.

ESQUEMA 4h

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (8A-11) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = H$ y R_1 = heteroarilo como 1H-pirazol-3-ilo N1 sustituido con $-(CH_2)_2NR_{22}R_{23}$, todas las variables son como se describieron aquí anteriormente.



Un compuesto de fórmula (8a9) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = CH$ puede prepararse por acilación de un compuesto de fórmula (4a) con acetato de sodio en ácido acético, a una temperatura apropiada, tal como 140°C (paso 1).

15 Un compuesto de fórmula (8a10) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = CH$ puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (8a9) con el reactivo de Bredereck en un disolvente adecuado tal como tolueno, a una temperatura apropiada, tal a 110°C seguido de reacción con monohidrato de hidrazina, en un disolvente adecuado tal como etanol, a una temperatura apropiada, tal como a 80°C (paso 2).

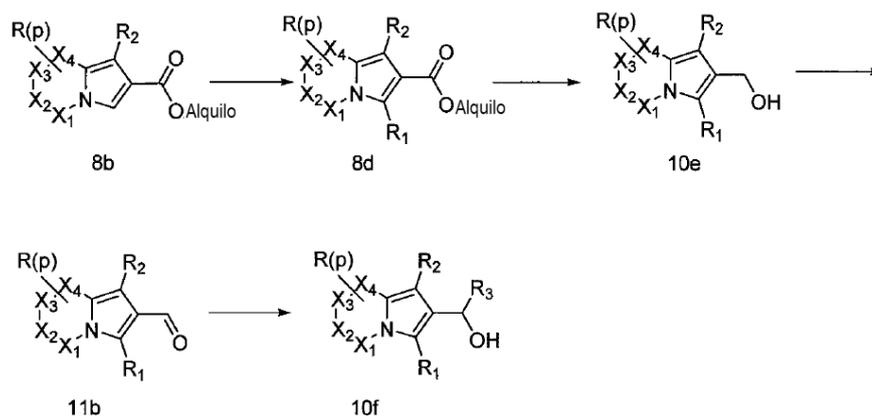
20 Se puede preparar un compuesto de fórmula (8a11) mediante la alquilación (etapa 3, Método A) de un compuesto de fórmula (8a10) con 1-bromo-2-cloroetano en presencia de una base, como por ejemplo K_2CO_3 , en un solvente aprótico polar adecuado, tal como DMF, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 60°C seguido de reacción con una amina secundaria adecuada en presencia de una base, tal como por ejemplo K_2CO_3 y KI, en un disolvente aprótico polar adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 85°C. En algunos casos (ejemplo 149), también se requirió un paso de protección del grupo OH como TBS: para las condiciones de protección, véase los protocolos generales informados en Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene; Editor Wiley&Sons, 4th Edition Dec.2006, de Greene.

25 Alternativamente, se puede preparar un compuesto de fórmula (8a11) (etapa 3, Método B) mediante alquilación de un compuesto de fórmula (8a10) con un haluro de aminoalquilo adecuado tal como, por ejemplo, clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina, en presencia de una base, como por ejemplo K_2CO_3 , en un solvente aprótico polar adecuado, como THF, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, a 60°C. De acuerdo con el Esquema 4, el compuesto de fórmula general 8a, tal como 8a11 puede convertirse en alcohol 10d por medio del paso de reducción a alcohol 10a, paso de oxidación a aldehído 11a, y finalmente conversión en alcohol 10d, por reacción media con un reactivo de Grignard adecuado.

El esquema 4h se ha usado para la preparación de compuestos de los ejemplos 147, 148, 149 y 150.

ESQUEMA 5

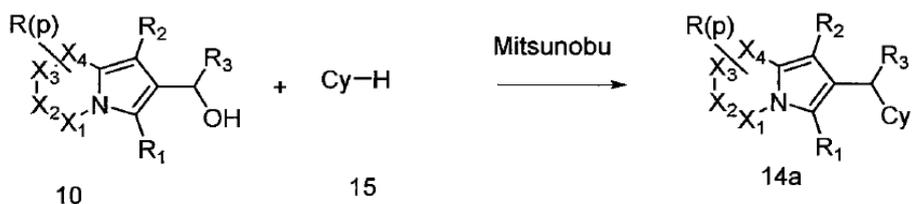
Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (10f) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ y R_1 , R_2 y R_3 y $R(p)$ y alquilo son variables como se define aquí anteriormente. El compuesto de fórmula (10f) puede convertirse en los compuestos deseados de la invención como se proporciona en los esquemas 6 y 10 a continuación.



- Se puede preparar un compuesto de fórmula (8d) en la que R_1 es un grupo heteroarilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (8b) con un haluro de heteroarilo adecuado, tal como 2-cloropiridina, en condiciones de acoplamiento cruzado de Heck. Las condiciones de reacción típicas de Heck comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8b) con (hetero) aril haluro en presencia de un catalizador de Pd, tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con un ligando trialquifosfina, por ejemplo, tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina, usando una base, tal como Cs_2CO_3 , en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a 130°C .
- Se puede preparar un compuesto de fórmula (10e) por reducción de un compuesto de fórmula (8d). Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8d) con un reactivo reductor, tal como DIBAL, en un disolvente aprótico polar, tal como DCM, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a -78°C .
- Se puede preparar un compuesto de fórmula (11b) por oxidación de un compuesto de fórmula (10e). Las condiciones de oxidación típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10e) en condiciones de oxidación de Swern, tal como cloruro de oxalilo y DMSO en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura apropiada, por ejemplo, a -78°C .
- Un compuesto de fórmula (10f) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (11b) con un reactivo de Grignard adecuado. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (11b) con un haluro de alquilmagnesio tal como bromuro de metilmagnesio, en un disolvente aprótico polar, tal como THF, a una temperatura apropiada, tal como a 0°C .

ESQUEMA 6

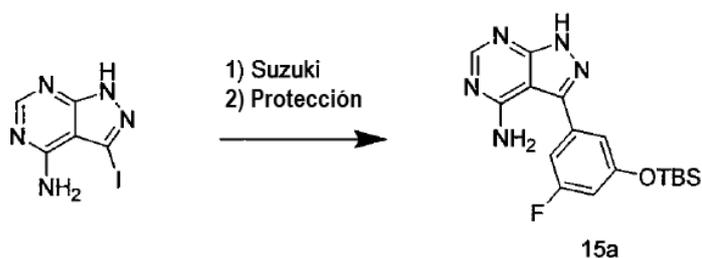
Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (14a) a partir de un compuesto de fórmula (10) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$ o $X_1 = \text{N} = X_3 = X_4 = \text{CH}$ y R_1 , R_2 y R_3 y $R(p)$ son variables como se define aquí anteriormente.



Se puede preparar un compuesto de fórmula general (14a) de acuerdo con el Esquema 6 por reacción de un compuesto de fórmula (10) con nucleófilo basado en nitrógeno CyH (15), tal como adenina en condiciones de reacción de Mitsunobu. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10) con (15), como adenina, en un disolvente aprótico polar, como THF, en presencia de un azodicarboxilato de dialquilo, como DIAD, y una triarilfosfina, como trifenilfosfina, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, que varía de temperatura ambiente a 50°C . Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 1 a 12.

En algunos casos particulares, en donde CyH es compuestos de 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (15a) de la fórmula (14a) se puede preparar en condiciones de reacción de Mitsunobu seguido de desprotección de la unidad estructural TBS. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10) con 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (15a) en un disolvente aprótico apolar, como THF, en presencia de un azodicarboxilato de dialquilo, como DIAD y una triaril fosfina, como trifenilfosfina, a una temperatura adecuada, como, por ejemplo, a temperatura ambiente. Las condiciones de desprotección típicas para eliminar un grupo TBS comprenden el tratamiento con ácido fuerte, como HCl, en un disolvente adecuado, como EtOH, a una temperatura apropiada, como a temperatura ambiente. Para las condiciones de desprotección, véase los protocolos generales informados en Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene; Editor Wiley&Sons, 4th Edition Dec.2006, de Greene.

ESQUEMA 6a



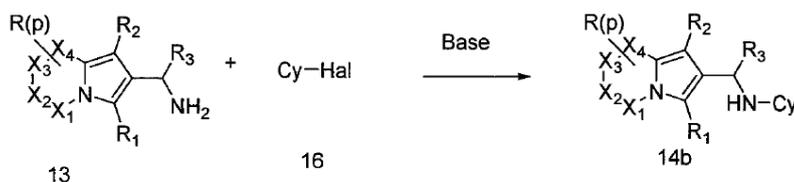
Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (15a).

Se puede preparar un compuesto de fórmula (15a) mediante una secuencia de acoplamiento/Protección de Suzuki de dos etapas a partir de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina disponible comercialmente. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden hacer reaccionar comercialmente 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina disponible comercialmente con un ácido borónico adecuado, o éster borónico como el ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico, en presencia de un catalizador de Pd, como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, utilizando una base, como fosfato de potasio acuoso tribásico, en un disolvente polar o en una mezcla de disolventes polares, como DMF, a una temperatura adecuada, como a 120°C . Para las condiciones de protección, consulte los protocolos generales informados en Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene; Editor Wiley&Sons, 4th Edition Dec.2006, de Greene.

El esquema 6a se ha usado para la preparación de compuestos del ejemplo 124.

ESQUEMA 7

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (14b) a partir de un compuesto de fórmula (13) en donde todas las variables son como se define aquí anteriormente.

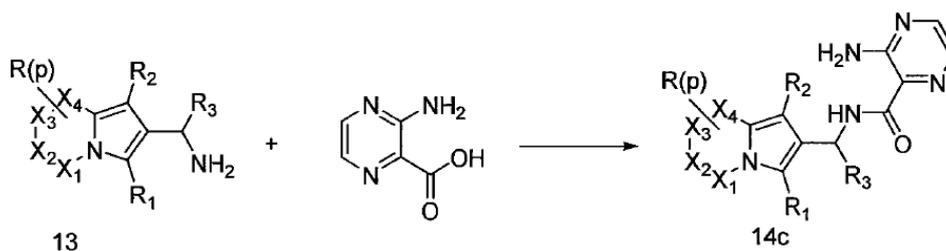


Se puede preparar un compuesto de fórmula general (14b) de acuerdo con el Esquema 7 por reacción de un compuesto de fórmula (13) con un haluro adecuado Cy-Hal (16), en donde "Cy" tiene el significado definido anteriormente, tal como por ejemplo 6-bromopurina, 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo, 4-amino-6-cloro-5-pirimidinacetaldehído, 6-cloro-5-metilpirimidin-4-amina. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (13) con 6-bromopurina en un disolvente polar, tal como t-BuOH, en presencia de una base, tal como DIPEA, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, de 80°C a 100°C.

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 13 a 21 (en donde Cy-Hal es un derivado de purina); y de los ejemplos 22 a 44 y 47 a 53 y 59 (en donde Cy-Hal es un derivado de pirimidina).

ESQUEMA 8

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (14c) a partir de un compuesto de fórmula (13) en donde X₁ = X₂ = X₃ = X₄ = CH y R₁, R₂ y R₃ y R(p) son variables como se define aquí anteriormente.

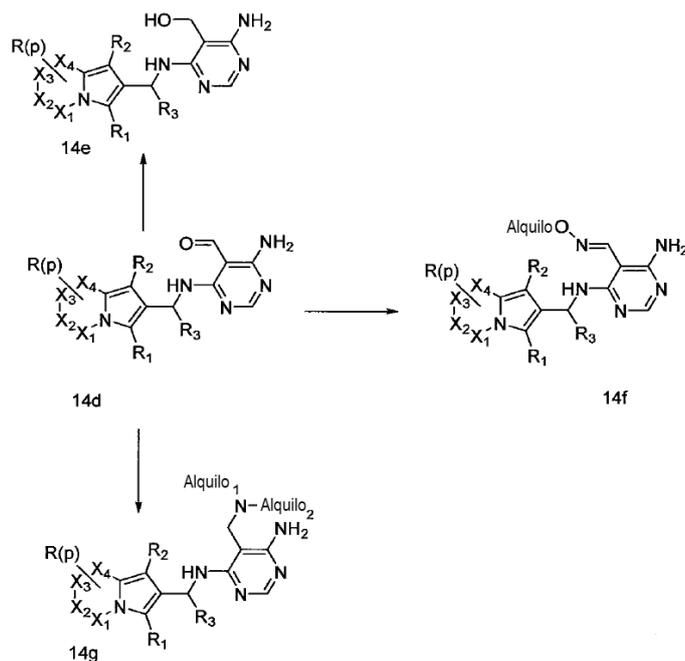


Se puede preparar un compuesto de fórmula (14c) de acuerdo con el Esquema 8 por condensación de un compuesto de fórmula (13) con ácido 3-amino-2-pirazinacarboxílico. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (13) con ácido 3-amino-2-pirazinacarboxílico en presencia de HOBt y una dialquil carbodiimida, como ECD HCl, en un disolvente aprótico polar, como DMF, a una temperatura adecuada, como en temperatura ambiente.

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 54 y 55.

ESQUEMA 9

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (14e, f, g) a partir de un compuesto de fórmula 14d en donde todas las variables se describen en el presente documento anteriormente (por ejemplo, partiendo del compuesto del ejemplo 47). Particularmente, el alquilo también puede ser H o es un alquilo (C₁-C₆), y se pueden formar alquilo₁ y alquilo₂, tomados junto con el átomo de nitrógeno que están unidos a, un radical heterocíclico de 5 a 6 miembros tal como 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4 morfolinilo.



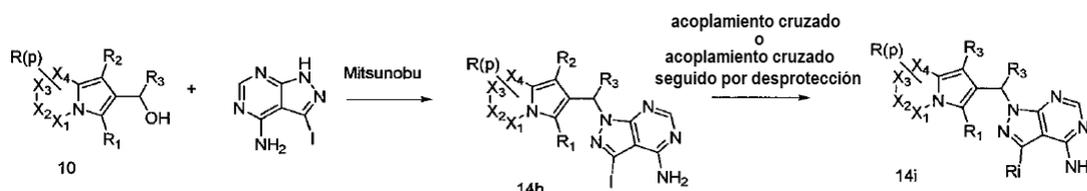
Se puede preparar un compuesto de fórmula (14e) (por ejemplo, el compuesto del ejemplo 56) de acuerdo con el Esquema 9 por reducción de un compuesto de fórmula (14d). Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar (14d), con un reactivo reductor, tal como NaBH₄, en un disolvente prótico polar, tal como MeOH, a una temperatura apropiada, tal como a 0°C. El compuesto de fórmula (14d) se puede preparar como se informa en el esquema 7, a partir de 13 y CyHal= 4-amino-6-cloro-5-pirimidinacarbaldéido.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (14g) de acuerdo con el Esquema 9 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (14d), en condiciones de aminación reductora. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14d), con una amina secundaria, tal como morfolina (e.g., en el ejemplo 57) en presencia de un reactivo reductor, tal como triacetoxi borohidruro de sodio, en un disolvente polar, tal como DCM, a pH~5 - 6, a una temperatura adecuada, como a temperatura ambiente.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (14f) (por ejemplo, el compuesto del ejemplo 58) de acuerdo con el esquema 9 por reacción de un compuesto de fórmula (14d), con una sal de hidroxilamina. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14d), con sal de hidroxilamina tal como hidrocloreto de hidroxilamina en presencia de piridina, en un disolvente polar, tal como etanol, a una temperatura apropiada, tal como a temperatura ambiente.

ESQUEMA 10

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula 14h y 14i a partir de un compuesto de fórmula (10) y 3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina en donde todas las variables se describen aquí anteriormente.



Se puede preparar un compuesto de fórmula general (14h) según el Esquema 10 por reacción de un compuesto de fórmula (10) con 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en Mitsunobu condiciones de reacción. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10) con 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en un disolvente aprótico apolar, tal como THF, en presencia de un azodicarboxilato de dialquilo, tales como DIAD y una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.

Se puede preparar un compuesto de fórmula general (14i) de acuerdo con el Esquema 10 por reacción de un compuesto de fórmula (14h) en una reacción de acoplamiento cruzado, tal como, por ejemplo, el acoplamiento cruzado de Suzuki o el acoplamiento cruzado de Sonogashira, o acoplamiento cruzado de Stille con reactivos adecuados. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14h) con un ácido borónico o éster borónico adecuado, en presencia de un catalizador de Pd, tal como Pd(PPh₃)₄, usando una base, tal como bicarbonato de sodio acuoso, en un disolvente polar o en una mezcla de disolventes polares, como DME y EtOH, a una temperatura adecuada, como 80°C. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Sonogashira comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14i) con un alquino terminal apropiado en presencia de CuI y usar un catalizador como PdCl₂(PPh₃)₂, en una mezcla de un disolvente polar, como DMF, y un alquilamina, tal como dietilamina, a una temperatura apropiada, tal como a temperatura ambiente. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Stille comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14i) con un reactivo de organoestaño adecuado, en presencia de LiCl y un catalizador, tal como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente aprótico polar, tal como dioxano, a una temperatura adecuada, como a 100°C.

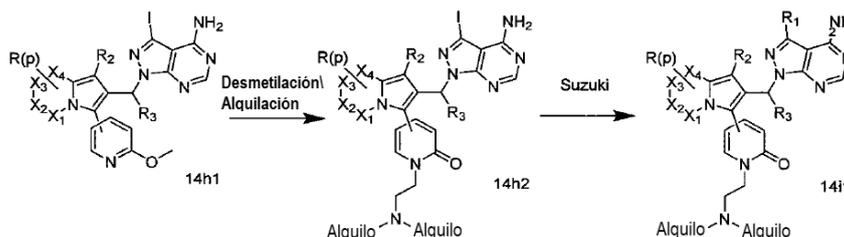
Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 60 a 102.

Se podría requerir una etapa de desprotección adicional para eliminar el grupo de protección de las unidades estructurales OH o NH o NH₂. Las condiciones de desprotección típicas para eliminar el grupo protector Boc comprenden el tratamiento con ácido fuerte, tal como TFA en un disolvente polar, tal como DCM, a una temperatura apropiada, tal como un rango de 0° a temperatura ambiente. Las condiciones de desprotección típicas para eliminar el grupo protector TIPS comprenden el tratamiento con una sal de fluoruro, tal como TBAF, en un disolvente apolar, tal como THF, a una temperatura apropiada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente. Las condiciones de desprotección típicas para eliminar un grupo TBS comprenden el tratamiento con ácido fuerte, como HCl, en un disolvente adecuado, como EtOH, a una temperatura apropiada, como a temperatura ambiente. Para las condiciones de desprotección, véase los protocolos generales informados en Protective Groups in Organic Synthesis, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene; Editor Wiley&Sons, 4th Edition Dec.2006, de Greene. Este paso de desprotección se usó para la preparación de los ejemplos 45, 46 y 103. Y 117, 149.

En algunos otros casos particulares se requirió un paso adicional para transformar un grupo protector Boc en un grupo metilo. La condición típica comprende el tratamiento con un agente reductor tal como LiAlH₄ en un solvente polar o en una mezcla de solventes polares como THF a una temperatura apropiada tal como 65°C.

ESQUEMA 11

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (14i1) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CH}$, $R_1 =$ heteroarilo como 2,3-hidropiridinilo-2-ona N sustituido con $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$,



Se puede preparar un compuesto de fórmula (14h2) a partir de un compuesto de fórmula (14h1) en donde $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{C}$ con una secuencia de desmetilación/alquilación. Las condiciones de reacción típicas para la etapa de desmetilación comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14h1) con Me_3SiI en un disolvente aprótico polar adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura apropiada, tal como un intervalo de 50°C a 60°C . Las condiciones de reacción típicas para la etapa de alquilación comprenden hacer reaccionar el material obtenido con haluro de aminoalquilo adecuado, tal como clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina, en presencia de una base, tal como K_2CO_3 en un disolvente aprótico polar adecuado, tal como acetona, en una temperatura apropiada, tal como a 60°C para dar el compuesto (14h2).

Se puede preparar un compuesto de fórmula general (14i1) de acuerdo con el Esquema 11 por reacción de un compuesto de fórmula (14h) en una reacción de acoplamiento cruzado, tal como, por ejemplo, el acoplamiento cruzado de Suzuki. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14h2) con un ácido borónico o éster borónico adecuado, en presencia de un catalizador de Pd, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, usando una base, tal como bicarbonato de sodio acuoso, en un disolvente polar o en una mezcla de disolventes polares, como DME y EtOH, a una temperatura adecuada, como 80°C .

Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad quinasa, en particular la actividad PI3-quinasa. En términos generales, los compuestos que son inhibidores de PI3K pueden ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos asociados con los mecanismos de las enzimas PI3K.

En una realización, los trastornos que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen enfermedades respiratorias seleccionadas de tos crónica idiopática, asma con variantes de tos, tos asociada con tumor torácico o cáncer de pulmón, tos viral o postviral, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores (UACS), o tos por goteo nasal posterior, o tos asociada con enfermedad por reflujo gastroesofágico (reflujo ácido y no ácido), asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, (como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad cardíaca congestiva, sarcoidosis, infecciones (como la tosferina); infecciones virales (incluidas las infecciones virales del tracto respiratorio y la exacerbación viral de las enfermedades respiratorias; infecciones respiratorias no virales que incluyen aspergilosis y leishmaniasis; enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes que incluyen artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares, incluyendo trombosis y aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; falla multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad espermática; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor que incluye dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (trauma), neuralgia del trigémino y dolor central.

En otra realización, el trastorno que puede tratarse con el compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en tos crónica idiopática, asma variante de tos, tos asociada con tumor torácico o cáncer de pulmón, tos viral o postviral, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores (UACS), tos por goteo nasal posterior, enfermedad de reflujo gastroesofágico asociada a la tos (reflujo ácido y no ácido), asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad pulmonar intersticial (como fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

En una realización adicional, el trastorno se selecciona del grupo de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), tos y tos crónica.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la ruta particular de administración elegida.

- 5 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A

10 La administración de los compuestos de la presente invención y sus composiciones farmacéuticas se puede realizar de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión), por inhalación, rectal, vaginalmente, tópicamente, localmente, transdérmicamente y por administración ocular.

15 Se pueden usar diversas formas de dosificación oral sólida para administrar los compuestos de la invención que incluyen formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel, cápsulas, capsuletas, gránulos, pastillas y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos farmacéuticamente aceptables, que incluyen agentes de suspensión, solubilizantes, agentes reguladores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, tabletas y geles de liberación prolongada también son ventajosos en la administración de los compuestos de la presente invención.

20 También se pueden usar diversas formas de dosificación oral líquida para administrar los compuestos de la invención, incluidas soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes conocidos adecuados tales como agua y excipientes conocidos adecuados tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución isotónica estéril. También son posibles otras preparaciones.

25 Los supositorios para la administración rectal de los compuestos de la invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en forma de crema, gel, pasta, espuma o fórmula en aerosol que contiene, además del ingrediente activo, tales como vehículos adecuados, también son conocidos.

30 Para la administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles y gotas adecuadas para la administración en la piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica a través de medios tales como parches transdérmicos.

35 Para el tratamiento de las enfermedades del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención se administran preferiblemente por inhalación.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosificación que contienen propulsor o formulaciones inhalables sin propulsor.

40 Para la administración como un polvo seco, se pueden utilizar inhaladores de dosis única o multidosis conocidos de la técnica anterior. En ese caso, el polvo puede rellenarse con gelatina, plástico u otras cápsulas, cartuchos o blísteres o en un depósito.

Un diluyente o vehículo, generalmente no tóxico y químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, la lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable puede añadirse a los compuestos en polvo de la invención.

45 Los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente, tales como los hidrofluoroalcanos, pueden contener los compuestos de la invención en solución o en forma dispersa. Las formulaciones impulsadas por propulsores también pueden contener otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.

50 Las formulaciones inhalables sin propulsores que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden administrarse mediante nebulizadores a chorro o ultrasónicos conocidos de la técnica anterior o por medio de nebulizadores de niebla suave tales como Respimat®.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente activo o en combinación con otros ingredientes activos farmacéuticos, incluidos los utilizados actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas beta₂, agentes antimuscarínicos, corticosteroides, inhibidores de quinasas activadas por mitógeno (P38 MAP quinasas), inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de la

fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y reguladores de moco.

- 5 Las dosis de los compuestos de la invención dependen de una variedad de factores que incluyen la enfermedad particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, perfil toxicológico y perfil farmacocinético del compuesto.

Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse, por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0.001 y 1000 mg/día, preferiblemente entre 0.1 y 500 mg/día.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se administran por vía de inhalación, se administran preferiblemente a una dosis comprendida entre 0.001 y 500 mg/día, preferiblemente entre 0.1 y 200 mg/día.

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance.

Preparaciones de intermedios y ejemplos

Los nombres químicos de los compuestos se generaron con la herramienta CHEMAXON 6.0.4. Las soluciones de sales inorgánicas comunes utilizadas en los tratamientos son soluciones acuosas.

Abreviaturas

Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
DCM	Diclorometano
MeOH	Metanol
DMF	N,N-Dimetilformamida
MeCN	Acetonitrilo
THF	Tetrahidrofurano
DMSO	Dimetil sulfóxido
NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
<i>t</i> -BuOH	tert-Butanol
n-BuOH	1-Butanol
EtOH	Etanol
DME	1,2-Dimetoxietano
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
TEA	Trietilamina
KOAc	Acetato de potasio
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II)
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)

PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'-Bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
PPH ₃	Trifenilfosfina
DPPA	Difenilfosforilazida
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
MeMgBr	Bromuro de metilmagnesio
EtMgBr	Bromuro de etilmagnesio
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
HOBt	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
EDC HCl	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocioruro
TFA	Ácido trifluoroacético
MW	microondas
SCX	Intercambiador de cationes fuerte
Síllice-NH	Cartucho de sílice funcionalizado con amina secundaria
r.t./RT	Temperatura ambiente
Rt	Tiempo de retención
H	hora
Min	minutos
Conc	concentrado
Eq	equivalente
Sat	saturado

MDAP	autopurificación dirigida en masa
TBS	grupo tert-butil-dimetilsililo

Detalles experimentales generales

Caracterización por RMN:

Los espectros de resonancia magnética de protones (^1H RMN) se recogieron usando disolventes deuterados ($\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3) a 25°C en Agilent VRMNS-500, Agilent VRMNS-400 y Bruker Avance 400.

- 5 Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (unidades δ). La multiplicidad se indica de la siguiente manera: (s) singlete, (d) doblete, (dd) doble doblete, (ddd) triple doblete, (t) triplete, (dt) doble triplete, (q) cuarteto, (m) multiplete, (brs) señal amplia. Las constantes de acoplamiento J se expresan en unidades Hertz (Hz).

Métodos analíticos LC/UV/MS

- 10 La LCMS se puede registrar en las siguientes condiciones: se pueden tomar trazas cromatográficas DAD con detector de matriz de diodos, cromatogramas de masas y espectros de masas, en el sistema UPLC/PDA/MS AcquityTM junto con el espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Micromass ZQTM o Waters SQD operado en positivo y/o modo de ionización ES de electroaspersión negativa y/o sistema Fractionlynx utilizado en modo analítico junto con un cuadrupolo simple ZQTM operado en modo de ionización ES positivo y/o negativo.

- 15 Control de calidad. Los métodos utilizados fueron cuatro, dos operados en condiciones de pH bajo y los otros operados en condiciones de pH alto:

- 20 Método A, condiciones de pH bajo: columna: Acquity CSH C18, $1.7\ \mu\text{m}$, $2.1 \times 50\ \text{mm}$, la temperatura de la columna fue de 40°C ; el solvente de fase móvil A era agua miliQ + HCOOH al 0.1%, solvente de fase móvil B MeCN + HCOOH al 0.1%. La rata de flujo fue de 1 ml/min. La tabla de gradiente era $t=0\ \text{min}$ 97% A-3% B, $t=1.5\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B, $t=1.9\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B y $t=2\ \text{min}$ 97% A-3% B. El rango de detección UV fue de 210 - 350 nm y el rango de ES+/ES- fue de 100 - 1000 amu.

- 25 Método B, condiciones de pH bajo: columna: Acquity UPLC BEH C18, $1.7\ \mu\text{m}$, $50\ \text{mm} \times 2.1\ \text{mm}$, la temperatura de la columna fue de 40°C ; el solvente de fase móvil A era agua miliQ + HCOOH al 0.1%, solvente de fase móvil B MeCN + HCOOH al 0.1%. La rata de flujo fue de 1 ml/min. La tabla de gradiente era $t=0\ \text{min}$ 97% A-3% B, $t=1.5\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B, $t=1.9\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B y $t=2\ \text{min}$ 97% A-3% B. El rango de detección UV fue de 210 - 350 nm y el rango de ES+/ES- fue de 100 - 1000 amu.

- 30 Método C, condiciones de pH alto: columna: Acquity BEH C18, $1.7\ \mu\text{m}$, $2.1 \times 50\ \text{mm}$, la temperatura de la columna fue de 40°C ; el solvente de fase móvil A era una solución acuosa 10 mM de NH_4HCO_3 ajustada a pH = 10 con amoníaco, solvente de fase móvil B MeCN. La rata de flujo fue de 1 ml/min. La tabla de gradiente era $t=0\ \text{min}$ 97% A-3% B, $t=1.5\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B, $t=1.9\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B y $t=2\ \text{min}$ 97% A-3% B. El rango de detección UV fue de 210 - 350 nm y el rango de ES+/ES- fue de 100 - 1000 amu.

- 35 Método D, condiciones de pH alto: columna: XBridge C18, $5\ \mu\text{m}$, $50\ \text{mm} \times 4.6\ \text{mm}$, la temperatura de la columna fue de 40°C ; el solvente de fase móvil A era una solución acuosa 10 mM de NH_4HCO_3 ajustada a pH = 10 con amoníaco, solvente de fase móvil B MeCN. La rata de flujo fue de 2 ml/min. La tabla de gradiente era $t=0\ \text{min}$ 97% A-3% B, $t=6.5\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B, $t=8.5\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B y $t=8.6\ \text{min}$ 97% A-3% B. El rango de detección UV fue de 210 - 350 nm y el rango de ES+/ES- fue de 100 - 1000 amu.

- 40 Método J, condiciones de pH alto: columna: Acquity BEH C18, $1.7\ \mu\text{m}$, $2.1 \times 50\ \text{mm}$, la temperatura de la columna fue de 40°C ; el disolvente de la fase móvil A era una solución acuosa de amoníaco al 0.1% v/v a pH 10, el disolvente de la fase móvil B MeCN. La rata de flujo fue de 1 ml/min. La tabla de gradiente era $t=0\ \text{min}$ 97% A-3% B, $t=1.5\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B, $t=1.9\ \text{min}$ 0.1% A-99.9% B y $t=2\ \text{min}$ 97% A-3% B. El rango de detección UV fue de 210 - 350 nm y el rango de ES+/ES- fue de 100 - 1000 amu.

- 45 Se llevaron a cabo autopurificaciones dirigidas en masa semipreparativas (MDAP) usando sistemas Waters FractionlynxTM que funcionan en condiciones cromatográficas de pH bajo o alto en las siguientes condiciones. El desencadenante para la recolección de las especies objetivo fue la presencia del valor de la relación m/z objetivo en la señal TIC MS. Todas las purificaciones se llevaron a cabo con la columna mantenida en la habitación T.

El conjunto de condiciones semipreparativas utilizadas fueron tres:

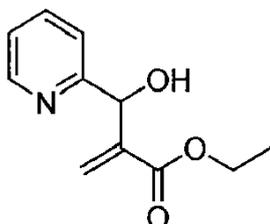
- 50 Método E, condiciones de pH bajo: Fase estacionaria: XSelect CSH Prep. C18, $5\ \mu\text{m}$, OBD $30 \times 100\ \text{mm}$, a temperatura ambiente; el disolvente de la fase móvil A era agua miliQ + HCOOH al 0.1%, disolvente de la fase móvil B MeCN; la rata de flujo fue de 43 ml/min; La programación de los gradientes se personalizó según el comportamiento en Rt de las especies objetivo. El rango de detección UV fue de 210 - 350 nm y el rango ES+/ES- fue de 100 - 900 uma.

- 5 Método F, condiciones de pH alto: fase estacionaria: Géminis 5 μ m C18 110A AXIA (100 x 30 mm); el disolvente de fase móvil A era una solución acuosa 10 mM de NH_4HCO_3 ajustada a pH = 10 con amoníaco, la rata de flujo fue de 43 ml/min; fase móvil disolvente B MeCN; La programación de los gradientes se personalizó según el comportamiento en Rt de las especies objetivo. El rango de detección UV fue de 210 - 350 nm y el rango ES+/ES- fue de 100 - 900 uma.
- Método G, condiciones de pH alto: fase estacionaria: Géminis 5 μ m C18 110A AXIA (100 x 30 mm); el solvente de fase móvil A era una solución acuosa 10 mM de NH_4HCO_3 ajustada a pH = 10 con amoníaco, la rata de flujo fue de 40 ml/min; fase móvil disolvente B MeCN; el calendario de gradiente se personalizó en función del comportamiento en Rt de las especies objetivo. El rango de detección UV fue de 210 - 350 nm y el rango ES+/ES- fue de 100 - 900 uma.
- 10 Las resoluciones quirales se realizaron usando un sistema Semipreparative Waters 600 o un HPLC Semipreparative Agilent 1100 para separaciones semipreparative. Las condiciones se informan en los ejemplos.
- El exceso enantiomérico se determina mediante análisis por HPLC quiral en un HPLC Agilent 1100 equipado con válvula de conmutación de 6 posiciones. Está equipado con detectores DA y CD. Se utilizaron los siguientes métodos:
- 15 Método H: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol+isopropilamina al 0.1%) 80/20 v/v; detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 0.8 mL/min; bucle: 10 ul.
- Método I: Columna: Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(2-propanol+0.1% isopropilamina) 60/40% v/v; detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 1.0 mL/min; bucle: 20 ul.
- Método K: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol+0.1% isopropilamina) 85/15% v/v; detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 0.8 mL/min; bucle: 15 ul.
- 20 Método L: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol+0.1% isopropilamina) 70/30% v/v; detección UV: 220 nM; CD: 240 nM; Rata de flujo: 0.8 mL/min; bucle: 3 ul.
- Método M: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol+0.1% isopropilamina) 80/20% v/v; detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 1.0 mL/min; bucle: 20 ul.
- 25 Método N: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol/metanol 1/1+0.1% isopropilamina) 75/25% v/v; detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 1.0 mL/min; bucle: 20 ul.
- Método O: Columna: Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol+0.1% isopropilamina) 75/25% v/v; detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 1.0 mL/min; bucle: 15 uL.
- Método P: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol+0.1% isopropilamina) 75/25% v/v; detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 1.0 mL/min; bucle: 20 uL.
- 30 Método Q: Columna: Chiralpak IC (25 x 0.46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol+0.1% isopropilamina) 70/30% v/v; detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 1.0 mL/min; bucle: 15 ul.
- El experimento realizado bajo irradiación de microondas se llevó a cabo usando un sistema Biotage Initiator 2.0.
- Las purificaciones por cromatografía instantánea se realizaron usando sistemas de cromatografía instantánea Biotage Isolera o Biotage SP1, trabajando ambos instrumentos con cartuchos Biotage KP-SIL y cartuchos Biotage KP-NH, o se realizaron manualmente usando cartuchos preenvasados en gel de sílice Isolera Flash, o cartuchos Varian Bond Elut preenvasados.
- 35 La cromatografía instantánea en fase reversa se realizó sobre cartuchos SNAP Biotage C18 preenvasados o cartuchos Varian Bond Elut C18.
- Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción de fase sólida de intercambio iónico suministradas por Varian.
- 40 Muchos de los compuestos descritos en los siguientes ejemplos se han preparado a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros, por ejemplo, 95% ee.
- La salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se especifique otra cosa.
- Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, estos están disponibles comercialmente, se conocen en la literatura o los expertos en la técnica pueden obtenerlos fácilmente utilizando procedimientos estándar.
- 45 La estereoquímica de los compuestos en los Ejemplos, en donde se indica, se ha asignado asumiendo que la configuración absoluta en los centros estereogénicos resueltos de los materiales fijos se mantiene a lo largo de cualquier condición de reacción posterior.
- En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, a veces se proporciona referencia a un número de compuesto. Esta se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote mencionado.
- 50

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar" o "análogo", como apreciarán los expertos en la materia, dicho procedimiento puede implicar variaciones menores, por ejemplo, temperatura de reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de tratamiento o condiciones de purificación cromatográfica.

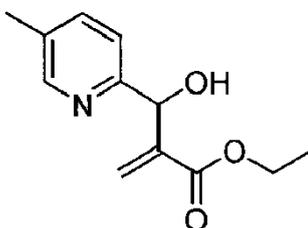
Preparación de intermedios:

- 5 Intermedio A1: de 2-[hidroxi(piridin-2-il)metil]prop-2-enoato de etilo



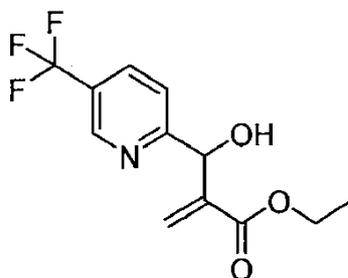
10 A una solución de piridin-2-carbaldehído (disponible comercialmente de Sigma Aldrich, 9.0 g, 84 mmol) y acrilato de etilo (27.42 mL, 252 mmol) en una mezcla de dioxano/agua \approx 1/1 (840 mL), se añadió DABCO (9.42 g, 84 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se sometió a partición entre Et₂O y agua y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (340 g) (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) produciendo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (17.9 g, 86.4 mmol, 91.2% de rendimiento). MS/ESI⁺ 208.1. [MH]⁺, Rt = 0.35 min (Método A).

15 Intermedio A2: 2-[hidroxi(5-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enoato de etilo



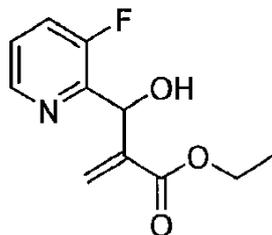
20 Se preparó de manera similar al intermedio A1 a partir de 5-metilpiridin-2-carbaldehído (1.0 g, 8.25 mmol) en una mezcla de dioxano/agua 1/1 (70 mL), agitando a temperatura ambiente durante 3 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 50:50) produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.862 g, 3.89 mmol, 47% de rendimiento). MS/ESI⁺ 222.1 [MH]⁺, Rt = 0.39 min (Método A).

25 Intermedio A3: 2-[hidroxi[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]prop-2-enoato de etilo



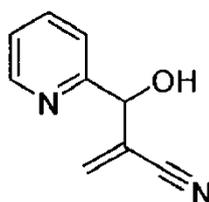
30 Se preparó de manera similar al intermedio A1, a partir de 5-(trifluorometil)piridin-2-carbaldehído (3.66 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) produciendo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.450 g, 1.64 mmol, 45% de rendimiento). MS/ESI⁺ 276.1 [MH]⁺, Rt = 0.88 min (Método A).

Intermedio A4: 2-[(3-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de etilo



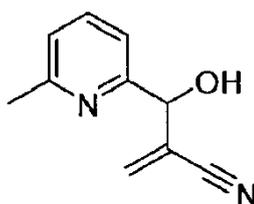
- 5 Se preparó de manera similar al intermedio A1 a partir de 3-fluoropiridin-2-carbaldehído (0.5 g, 4.0 mmol) agitando a temperatura ambiente durante 1.5 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (0.900 g, 4.00 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 226.0 [MH]⁺, Rt = 0.62 min (Método A).

Intermedio A5: 2-[hidroxi(piridin-2-il)metil]prop-2-enonitrilo



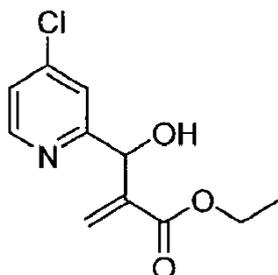
- 10 A una solución de piridin-2-carbaldehído (4.72 g, 44 mmol) en acrilonitrilo (17.4 mL, 264 mmol), se añadió DABCO (4.95 g, 44 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se sometió a partición entre Et₂O y agua y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (5.88 g, 4.7 mmol, 83% de rendimiento). MS/ESI⁺ 161.0 [MH]⁺, Rt = 0.35 min (Método A).
- 15

Intermedio A6: 2-[hidroxi(6-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enonitrilo



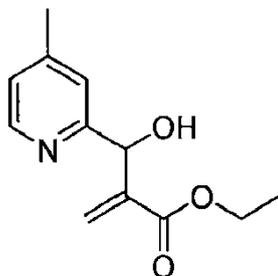
- 20 Preparado de manera similar al intermedio A5, a partir de 6-metilpiridin-2-carbaldehído (1.211 g, 10 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 50:50) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (1.0 g, 5.75 mmol, 57% de rendimiento). MS/ESI⁺ 175.0 [MH]⁺, Rt = 0.33 min (Método A).

Intermedio A8: 2-[(4-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de etilo



Se preparó de manera similar al intermedio A1 a partir de 4-cloropiridin-2-carbaldehído (1.0 g, 7.06 mmol) agitando a temperatura ambiente durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.75 g, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 242.1 [MH]⁺, Rt = 0.74 min (Método A).

5 Intermedio A9: 2-[hidroxi(4-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enoato de etilo



10 Se preparó de manera similar al intermedio A1 a partir de 4-metilpiridin-2-carbaldehído (1.0 g, 8.26 mmol) agitando a temperatura ambiente durante la noche, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.970 g, 4.38 mmol, 53% de rendimiento). MS/ESI⁺ 222.2 [MH]⁺, Rt = 0.39 min (Método A).

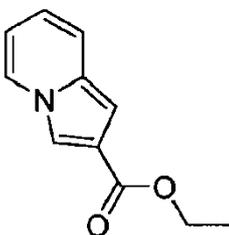
Intermedio A7: 2-[hidroxi(3-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enonitrilo



15 Se preparó de manera similar al intermedio A5, a partir de 3-metilpiridin-2-carbaldehído (0.500 g, 4.12 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 70:30) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (0.380 g, 2.18 mmol, 53% de rendimiento). MS/ESI⁺ 175.0 [MH]⁺, Rt = 0.31 min (Método A).

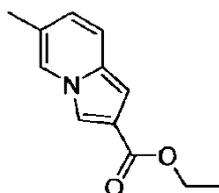
Intermedio B1: indolizin-2-carboxilato de etilo

20



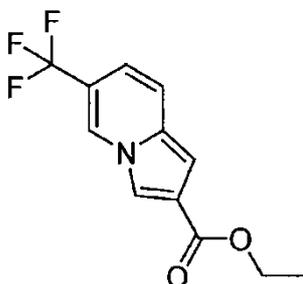
25 Una solución de 2-[hidroxi(piridin-2-il)metil]prop-2-enoato de etilo A1 (17.9 g, 86.4 mmol) en anhídrido acético (150 mL) se dividió en diez viales y se calentó con irradiación de MW a 130°C durante 45 minutos (cada uno). Los lotes se combinaron, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el crudo se sometió a partición entre EtOAc y solución acuosa saturada NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre columna Biotage SNAP de gel de sílice (340 g) (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco-amarillo (10.91 g, 57.6 mmol, 67% de rendimiento). MS/ESI⁺ 190.1 [MH]⁺, Rt = 0.99 min (Método A).

30 Intermedio B2: 6-metilindolizin-2-carboxilato de etilo



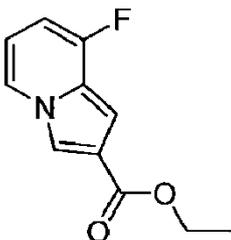
- Preparado de manera similar al intermedio B1, a partir de 2-[hidroxi (5-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enoato de etilo A2 (0.860 g, 3.88 mmol) y anhídrido acético (6.6 mL), calentando bajo irradiación de MW a 130°C durante 1 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 80:20) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.410 g, 2.01 mmol, 52% de rendimiento). MS/ESI⁺ 204.1 [MH]⁺, Rt = 1.12 min (Método A).

Intermedio B3: 6-(trifluorometil)indolizin-2-carboxilato de etilo



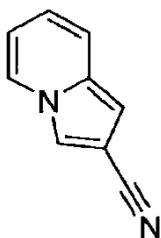
- Una solución de 2-{hidroxi[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}prop-2-enoato de etilo A3 (0.450 g, 1.64 mmol) en anhídrido acético (5 mL) se calentó a 130°C toda la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el crudo se sometió a partición entre EtOAc y solución acuosa saturada NaHCO₃; la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 85:15) para proporcionar el compuesto del título (0.240 g, 0.933 mmol, 60% de rendimiento). MS/ESI⁺ 258.1 [MH]⁺, Rt = 1.19 min (Método A).

Intermedio B4: 8-fluoroindolizin-2-carboxilato de etilo



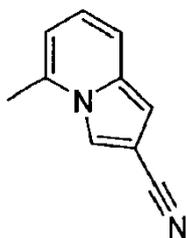
- Una solución de etil 2-[(3-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil]prop-2-enoato A4 (0.900 g, 4.00 mmol) en anhídrido acético (7 mL) se calentó bajo irradiación MW a 130°C durante 45 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el crudo se sometió a partición entre EtOAc y sat. NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 80:20) proporcionando el compuesto del título (0.228 g, 1.10 mmol). El producto intermedio de partida crudo A4 se recuperó y se hizo reaccionar adicionalmente en anhídrido acético (3 mL) calentando con irradiación MW a 130°C durante 45 minutos. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título (0.230 g, 1.11 mmol). Los dos lotes se combinaron para dar el compuesto del título (0.458 g, 2.21 mmol, 55% de rendimiento global). MS/ESI⁺ 208.0 [MH]⁺, Rt = 1.05 min (Método A).

Intermedio B5: indolizin-2-carbonitrilo

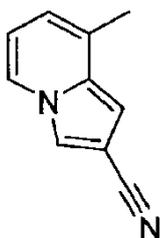


- 5 Preparado de manera similar al intermedio B1, a partir de 2-[hidroxi(piridin-2-il)metil] prop-2-enonitrilo A5 (5.88 g, 36.7 mmol) en anhídrido acético (62.5 mL), calentando bajo irradiación MW a 130°C durante 1.5 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (2.588 g, 18.2 mmol, 50% de rendimiento). MS/ESI⁺ 143.0 [MH]⁺, Rt = 0.88 min (Método A).

Intermedio B6: 5-metilindolizin-2-carbonitrilo

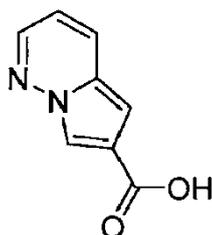


- 10 Preparado de manera similar al intermedio B1, a partir de 2-[hidroxi(6-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enonitrilo A6 (1.0 g, 5.74 mmol) y anhídrido acético (8 mL), calentando bajo MW irradiación a 130°C durante 2.5 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.567 g, 3.63 mmol, rendimiento del 63%). MS/ESI⁺ 157.0 [MH]⁺, Rt = 0.98 min (Método A).
- 15 Intermedio B7: 8-metilindolizin-2-carbonitrilo



- 20 Preparado de manera similar al intermedio B1, a partir de 2-[hidroxi(3-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enonitrilo A7 (0.380 g, 2.18 mmol) y anhídrido acético (3.8 mL), calentando bajo MW irradiación a 130°C durante 1 h. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0.245 g, 1.56 mmol, 72% de rendimiento). MS/ESI⁺ 157.0 [MH]⁺, Rt = 0.99 min (Método A).

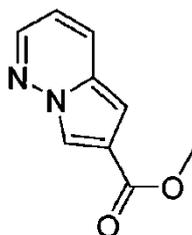
Intermedio B8: ácido pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxílico



25

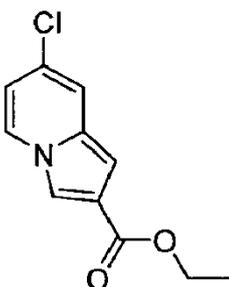
5,6-dimetilpirrolo[1,2-b]piridazina-5,6,7-tricarboxilato de 7-tert-butilo, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J Mat. Chem., 1999, 9, 2183 - 2188, (3.25 g, 9.72 mmol) se suspendió en una solución de KOH (2.727 g, 48.6 mmol) en agua (12 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl conc. En solución acuosa (9.41 mL) hasta pH = 1 y se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (1.52 g, 9.37 mmol, 96% de rendimiento). MS/ESI⁺ 163.1 [MH]⁺, Rt = 0.61 min (Método A).

Intermedio B9: pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo



10 A una solución de ácido pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxílico B8 (1.52 g, 9.37 mmol) en MeOH (110 mL), se añadió ácido sulfúrico concentrado (6 gotas) y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con solución acuosa saturada. NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 85:15 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, 5.67 mmol), 61% de rendimiento). MS/ESI⁺ 177.1 [MH]⁺, Rt = 0.81 min (Método A).

Intermedio B10: 7-cloropirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de etilo



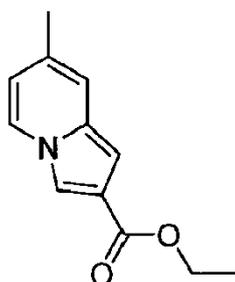
20 Aquí y en los siguientes ejemplos, cuando se obtuvo el compuesto del título combinando el crudo obtenido de más de 1 lote sintético (por ejemplo, 2 lotes), la cantidad de cualquier precursor en cada lote se indicó a veces como una suma entre paréntesis (por ejemplo, la cantidad de precursor en lote 1 + cantidad de precursor en lote 2).

Los crudos de los lotes individuales finalmente se mezclaron en un "crudo combinado" y se informó un rendimiento total sobre los dos (o más) lotes.

25 Una solución de 2-[(4-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de etilo A8 (0.500 g + 1.25 g) en anhídrido acético (5 mL + 7 mL) se calentó a 120°C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el crudo se sometió a partición entre EtOAc y solución acuosa saturada NaHCO₃; la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida.

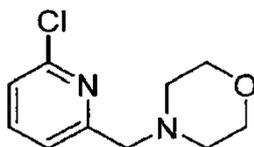
30 El crudo combinado se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (1.07 g, 4.78 mmol). MS/ESI⁺ 224.2 [MH]⁺, Rt = 1.15 min (Método A).

Intermedio B11: 7-metilindolizina-2-carboxilato de etilo



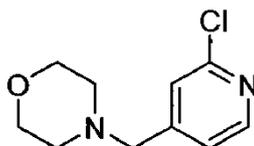
- 5 Preparado de manera similar al intermedio B10 partiendo de 2-[hidroxi(4-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enoato de etilo A9 (0.7500.850 g, 3.393.842 mmol + 0.100 g, 0.452 mmol) en anhídrido acético (98 mL + 1 mL) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.280 g, 1.38 mmol, 36% de rendimiento). MS/ESI⁺ 204.1 [MH]⁺, Rt = 1.12 min (Método A).

intermedio BA1: 4-[(6-cloropiridin-2-il)metil]morfolina



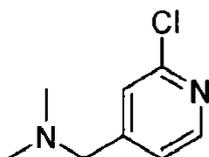
- 10 A una solución de 6-cloropiridin-2-carbaldehído (1.0 g, 7.06 mmol) en DCM (28 mL), se añadieron morfolina (0.93 mL, 10.59 mmol) y 30 gotas de AcOH. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se añadió Na(OAc)₃BH (2.24 g, 10.59 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h. La reacción fue detenida con NaHCO₃ saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1.45 g, 6.82 mmol, 97%).
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.60 - 7.76 (m, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 4 H), 3.65 (s, 2 H), 2.49 - 2.58 (m, 4 H).

Intermedio BA2: 4-[(2-cloropiridin-4-il)metil]morfolina



- 20 Preparado de manera similar al intermedio BA1 a partir de 2-cloropiridin-4-carbaldehído (1.0 g, 7.06 mmol) y morfolina (0.93 mL, 10.59 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1.4 g, 6.58 mmol, 93% de rendimiento).
- 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 8.32 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 3.70 - 7.77 (m, 4 H), 3.49 (s, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 4 H).

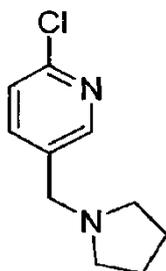
- 25 Intermedio BA3: [(2-cloropiridin-4-il)metil]dimetilamina



- 30 Preparado de manera similar al intermedio BA1 a partir de 2-cloropiridin-4-carbaldehído (1.0 g, 7.06 mmol) y dimetilamina 2M en THF (5.30 mL, 10.59 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1.20 g, 7.03 mmol, 99% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.66 - 7.70 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 2.50 (s, 6 H)

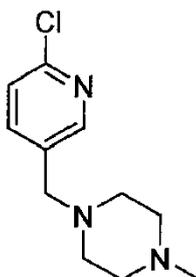
Intermedio BA4: 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina



5 Preparado de manera similar al intermedio BA1 a partir de 6-cloropiridin-3-carbaldehído (1.0 g, 7.06 mmol) y pirrolidina (0.88 mL, 10.59 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.972 g, 4.94 mmol, 70% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.32 (d, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 3.65 (s, 2 H), 2.49 - 2.62 (m, 4 H), 1.77 - 1.89 (m, 4 H).

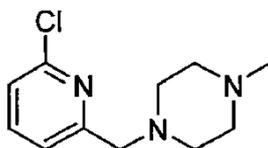
10 Intermedio BA5: 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-metilpiperazina



15 Se preparó de manera similar al intermedio BA1 a partir de 6-cloropiridin-3-carbaldehído (3.0 g, 21.19 mmol) y 1-metilpiperazina (4.7 mL, 42.38 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (4.8 g) que se usó sin purificación.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.30 (d, 1 H), 7.76 (dd, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 3.48 (s, 2 H), 2.21 - 2.44 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H).

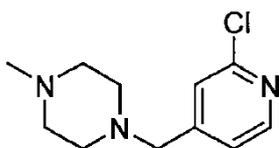
Intermedio BA6: 1-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-4-metilpiperazina



20 Se preparó de manera similar al intermedio BA1 a partir de 6-cloropiridin-2-carbaldehído (1.0 g, 7.06 mmol) y 1-metilpiperazina (1.18 ml, 10.6 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1.54 g, 6.82 mmol, 97% de rendimiento).

25 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 2.20 - 2.48 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H).

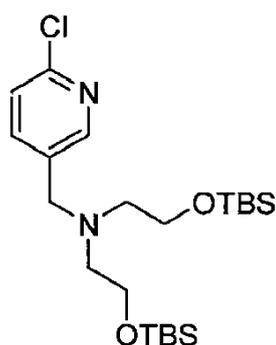
Intermedio BA7: 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4-metilpiperazina



Se preparó de manera similar al intermedio BA1 a partir de 2-cloropiridin-4-carbaldehído (1.0 g, 7.06 mmol) y 1-metilpiperazina (1.18 ml, 10.6 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1.37 g, 6.07 mmol, 86% de rendimiento).

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.29 - 8.33 (m, 1 H), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 2.33 - 2.65 (m, 8 H), 2.31 (s, 3 H).

Intermedio BA8: 2-cloro-5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)metil]piridina



- 10 Paso 1: 2-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](2-hidroxi-etil)amino]etan-1-ol BA8a



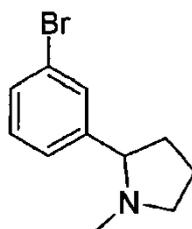
- 15 Preparado de manera similar al intermedio BA1 a partir de 6-cloropiridin-3-carbaldehído (1.2 g, 8.48 mmol) y 2-[(2-hidroxi-etil)amino]etan-1-ol (1.22 mL, 12.72 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.680 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.35 (d, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.37 (t, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.40 - 3.48 (m, 4 H), 2.52 (t, 4 H)

Paso 2: 2-cloro-5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)metil]piridina BA8

- 20 Se disolvió 2-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](2-hidroxi-etil)amino]etan-1-ol BA8a (0.880 g) en DCM (10 mL); se añadieron imidazol (1.3 g, 19.05 mmol) y tert-butil(cloro)dimetilsilano (1.44 g, 9.53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua, luego con salmuera, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.3 g). MS/ESI⁺ 459.5 [MH]⁺, Rt = 1.24 min (Método A).
- 25

Intermedio BA9: 2-(3-bromofenil)-1-metilpirrolidina

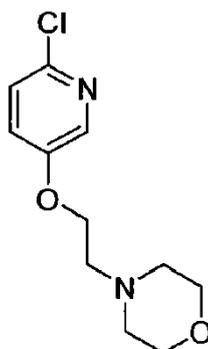


5 A una solución de 2-(3-bromofenil)pirrolidina (4.0 g, 17.69 mmol) en MeOH (120 mL), solución acuosa de formaldehído (37% en peso) (2.63 mL, 35.38 mmol) y 20 gotas de AcOH se añadieron seguido de Na(OAc)₃BH (7.5 g, 35.38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió luego con solución acuosa saturada NaHCO₃ y se extrajo con DCM; la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4.06 g, 16.91 mmol, 96% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 - 7.51 (m, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 2 H), 3.11 - 3.17 (m, 1 H), 3.07 (t, 1 H), 2.23 (q, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.68 - 1.88 (m, 2 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H).

Intermedio BA10: 4-{2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etil}morfolina

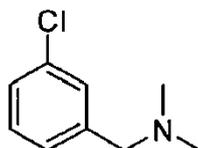
10



15 A una solución agitada de PPh₃ (4.22 g, 16.1 mmol) en THF (55 mL) enfriada a 0°C, se añadió DEAD al 97% (3 mL, 16.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió una solución de 4-(2-hidroxi)etil}morfolina (1.96 mL, 16.1 mmol) en THF (16 mL) seguido de 2-cloro-5-hidroxipiridina (1.5 g, 11.5 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar un compuesto del título, un aceite rosa (2.722 g, 11.2 mmol, 97% de rendimiento). MS/ESI⁺ 243.3 [MH]⁺, Rt = 0.71 min (Método J).

Intermedio BA11: [(3-clorofenil)metil]dimetilamina

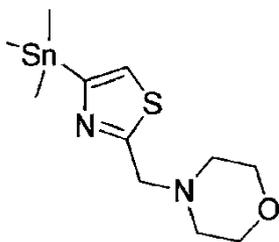
20



Se preparó de manera similar al intermedio BA1 a partir de 3-clorobenzaldehído (4.0 ml, 35.28 mmol) y solución de dimetilamina 2M en THF (35.28 ml, 70.56 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (5.8 g, 34.18 mmol, 97% rendimiento).

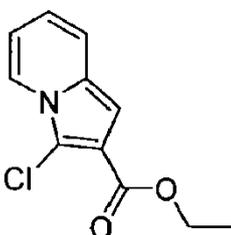
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.28 - 7.37 (m, 3 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 2.14 (s, 6 H).

Intermedio BB1: 4-{[4-(trimetilstanil)-1,3-tiazol-2-il]metil}morfolina



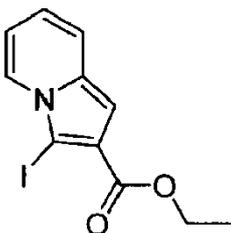
5 Una mezcla de 4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente US2009/143372 A1, 2.18 g, 8.28 mmol), hexametilditina (17.2 ml, 82.8 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.957 g, 0.828 mmol) en tolueno (83 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2.18 g, 6.28 mmol, 76% de rendimiento) MS/ESI⁺ 349.1 [MH]⁺, Rt = 0.59 min (Método A).

Intermedio C: 3-cloroindolizin-2-carboxilato de etilo



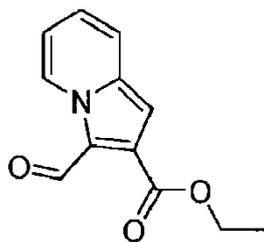
10 Se disolvieron 2-carboxilato de etil indolizin-B1 (2.00 g, 10.5 mmol) y N-clorosuccinimida (1.69 g, 12.7 mmol) en MeCN (320 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10); una purificación adicional por cromatografía instantánea en fase reversa en un cartucho Biotage C-18 de 60 g. (Se requirió H₂O + 0.1% HCOOH:CH₃CN + 0.1% HCOOH = 95:5 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde amarillo (1.642 g, 7.34 mmol, 70% de rendimiento). MS/ESI⁺ 224.1 [MH]⁺, Rt = 1.17 min (Método A).

20 Intermedio D: 3-yodoindolizin-2-carboxilato de etilo



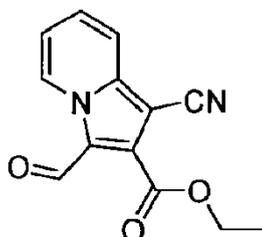
25 Se disolvieron indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (0.400 g, 2.11 mmol) y N-yodosuccinimida (0.523 g, 2.3 mmol) en MeCN (65 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.626 g, 1.98 mmol, 94% de rendimiento). MS/ESI⁺ 316.1 [MH]⁺, Rt = 1.21 min (Método A).

Intermedio DA1: 3-formilindolizin-2-carboxilato de etilo



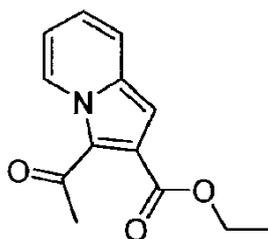
5 Una solución de POCl_3 (4.07 ml, 44.85 mmol) en DMF (146 mL) se agitó a 0°C durante 1 h. A una solución agitada de indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (5.000 g, 26.4 mmol) en DCM seco (588 mL), se añadieron 2/3 de la solución de POCl_3 preparada previamente en DMF (1.1 eq.) a 0°C . Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción fue detenida con solución acuosa saturada NaHCO_3 (350 mL) y diluido con DCM (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (300 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo-verde (4.342 g, 19.99 mmol, 76% de rendimiento). MS/ESI⁺ 218.0 [MH]⁺, Rt = 0.99 min (Método A).

10 Intermedio DA2: 1-ciano-3-formilindolizin-2-carboxilato de etilo



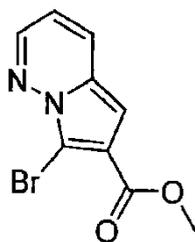
15 Preparado de manera similar al DA1 intermedio a partir de 1-cianoindolizin-2-carboxilato de etilo (preparado como se informa en Journal of the Chemical Society, 1965, 2948 - 2951, 1.4 g, 6.1 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1.21 g, 4.99 mmol, 81% de rendimiento). MS/ESI⁺ 243.2 [MH]⁺, Rt = 0.97 min (Método A).

Intermedio DB: 3-acetilindolizin-2-carboxilato de etilo



20 Una solución de indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (2.0 g, 10.5 mmol) y acetato de sodio (4.3 g, 52.5 mmol) en anhídrido acético (60 mL) se calentó a 140°C durante la noche. Se añadió acetato de sodio adicional (1 equiv.) y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h más. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (1.78 g, 7.7 mmol, 73% de rendimiento). MS/ESI⁺ 232.2 [MH]⁺, Rt = 1.03 min (Método A).

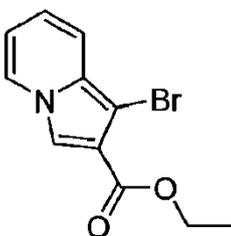
25 Intermedio E: 7-bromopirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo



5 El pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo B9 (0.500 g, 2.83 mmol) y N-bromosuccinimida (0.606 g, 3.4 mmol) se disolvieron en MeCN (85.5 mL) y la reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en fase reversa en un cartucho Biotage C18 (H₂O+0.1% HCOOH: MeCN+0.1% HCOOH = 90:10 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.425 g, 1.66 mmol, 58% de rendimiento). MS/ESI⁺ 255.0 - 257.0 [MH]⁺, Rt = 0.91 min (Método A).

Intermedio F: 1-bromoindolizin-2-carboxilato de etilo

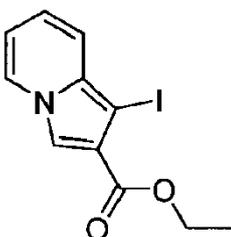
10



15 Se añadió lentamente bromo 0.5 M en DCM (9.5 mL, 4.75 mmol) a una solución de indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (1.00 g, 5.28 mmol) en DCM a -78°C. Después de 0.5 h, la reacción fue detenida con agua; la fase orgánica se separó, se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10% y se secó sobre sulfato de sodio. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla en crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco-amarillo (0.908 g, 3.38 mmol, 64% de rendimiento). Este intermedio se almacenó a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno. MS/ESI⁺ 268.0 - 270.0 [MH]⁺, Rt = 1.13 min (Método A).

Intermedio FA: 1-yodoindolizin-2-carboxilato de etilo

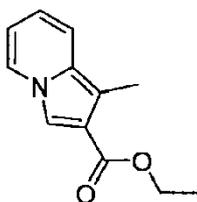
20



25 A una solución de 1-bromoindolizin-2-carboxilato de etilo F (0.700 g, 2.61 mmol) en DMF anhidro (7 ml), KI (1.299 g, 7.84 mmol) y CuI (1.490 g, 7.84 mmol) y la mezcla se agitó a 130°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con tiosulfato de sodio al 10% acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró; el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 98:2 a 95:5) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco-amarillo (0.595 g) que se almacenó a -20°C en atmósfera de nitrógeno. MS/ESI⁺ 316.1 [MH]⁺, Rt = 1.24 min (Método A).

Intermedio G: 1-metilindolizin-2-carboxilato de etilo

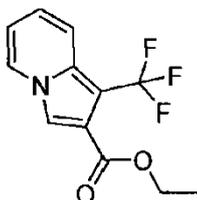
30



5 El 1-bromoindolizin-2-carboxilato de etilo F (1.156 g, 4.31 mmol) se dividió en tres viales; se agregaron trimetilboroxina (0.390 ml, 2.87 mmol), carbonato de potasio (0.597 g, 4.32 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.173 g 0.15 mmol) y 4.4 mL de dioxano/H₂O (10/1) en cada vial a temperatura ambiente, las mezclas se desgasificaron y luego se calentaron a 110°C durante la noche. Las mezclas se combinaron y se extrajeron con DCM; la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.396 g, 1.95 mmol, 45% de rendimiento). MS/ESI⁺ 204.1 [MH]⁺, Rt = 1.14 min (Método A).

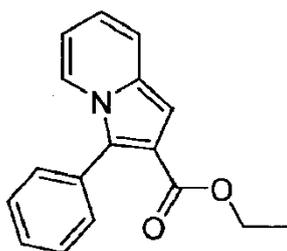
Intermedio GA: 1-(trifluorometil)indolizin-2-carboxilato de etilo

10



15 KF (0.369 g, 6.38 mmol) y CuI (1.214 g, 6.38 mmol) se mezclaron completamente en un tubo Schlenk y se calentó con llama con agitación suave a presión reducida hasta que apareció un color verdoso. Se añadieron 1-yodoindolizin-2-carboxilato de etilo FA (0.670 g), DMF anhidro (2.7 mL) y NMP (2.7 mL) seguido de trimetil(trifluorometil)silano (0.943 ml, 6.38 mmol) y la solución de la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con Et₂O, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.360 g, 1.4 mmol). MS/ESI⁺ 258.2 [MH]⁺, Rt = 1.17 min (Método A).

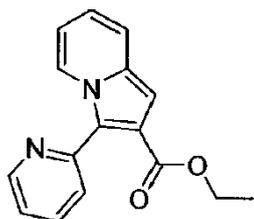
20 Intermedio H1: 3-fenilindolizin-2-carboxilato de etilo



25 Indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (0.500 g, 2.645 mmol), bromobenceno (0.338 mL, 3.175 mmol), KOAc (0.519 g, 5.29 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.093 g, 0.132 mmol) en NMP (5.3 mL) se hicieron reaccionar bajo nitrógeno a 100°C durante 10 minutos, luego se añadió agua (0.095 mL, 5.29 mmol) y la reacción se agitó adicionalmente durante 6.5 h. Se añadió bromobenceno adicional (0.170 mL, 1.59 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.045 g, 0.064 mmol) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante la noche. Se añadió más Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.045 g, 0.064 mmol) y el calentamiento continuó durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se sometió a partición entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó varias veces con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.477 g, 1.80 mmol, 68% de rendimiento) MS/ESI⁺ 266.1 [MH]⁺, Rt = 1.25 min (Método B).

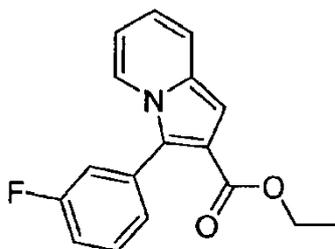
30

intermedio H2: 3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



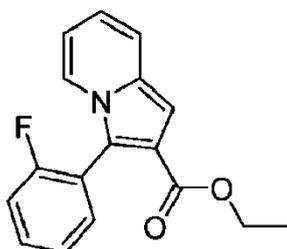
Una mezcla de indolizina-2-carboxilato de etilo B1 (0.567 g, 3.00 mmol), Pd(OAc)₂ (0.034 g, 0.15 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.098 g, 0.30 mmol) y Cs₂CO₃ (2.932 g, 9.00 mmol) se enjuagó con nitrógeno y se añadió tolueno (5.5 mL) seguido de 2-cloropiridina (0.568 mL, 6.00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se calentó a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ adicional (0.034 g, 0.15 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.098 g, 0.30 mmol) a temperatura ambiente seguido de 2-cloropiridina (0.085 mL, 0.9 mmol) y la reacción se calentó a 130°C durante 24 h más. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 85:15) produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo (0.555 g, 2.08 mmol, 69% de rendimiento). MS/ESI⁺ 267.1 [MH]⁺, Rt = 0.91 min (Método A).

Intermedio H3: 3-(3-fluorofenil)indolizina-2-carboxilato de etilo



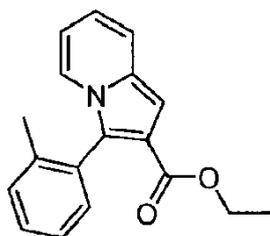
Preparado de manera similar al intermedio H2 a partir de indolizina-2-carboxilato de etilo B1 (0.200 g, 1.06 mmol), Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.053 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.035 g, 0.106 mmol), Cs₂CO₃ (1.036 g, 3.18 mmol), tolueno (3 mL) y 1-bromo-3-fluorobenceno (0.236 mL, 2.12 mmol), a 130°C durante 20 h. Se agregaron tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina adicional (0.035 g, 0.106 mmol), Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.053 mmol) y 1-bromo-3-fluorobenceno (0.080 mL, 0.716 mmol) y la reacción se calentó a la misma temperatura durante otras 4 h. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.255 g, 0.900 mmol, 85% de rendimiento). MS/ESI⁺ 284.1 [MH]⁺, Rt = 1.26 min (Método B).

Intermedio H4: 3-(2-fluorofenil)indolizina-2-carboxilato de etilo



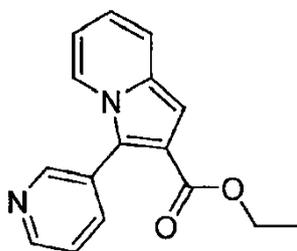
Preparado de manera similar al intermedio H2, usando indolizina-2-carboxilato de etilo B1 (0.500 g, 2.643 mmol), Pd(OAc)₂ (0.030 g, 0.132 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.086 g, 0.265 mmol), Cs₂CO₃ (2.583 g, 7.935 mmol), tolueno (5.2 mL) y 1-cloro-2-fluorobenceno (0.555 mL, 5.29 mmol), a 130°C durante 40 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.640 g, 2.26 mmol, 85% de rendimiento). MS/ESI⁺ 284.1 [MH]⁺, Rt = 1.22 min (Método A).

Intermedio H5: 3-(2-metilfenil)indolizina-2-carboxilato de etilo



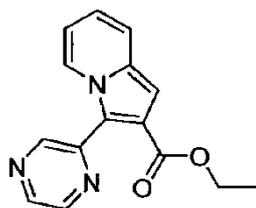
5 Preparado de manera similar al intermedio H2, usando indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (0.500 g, 2.645 mmol), Pd(OAc)₂ (0.030 g, 0.132 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.086 g, 0.265 mmol), Cs₂CO₃ (2.583 g, 7.935 mmol), tolueno (5.2 mL) y 2-clorotolueno (0.618 mL, 5.29 mmol), a 130°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.770 g). MS/ESI⁺ 280.2 [MH]⁺, Rt = 1.32 min (Método A).

Intermedio H6: 3-(piridin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



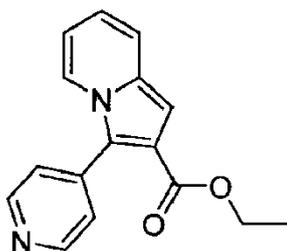
10 Se preparó H2 intermedio de manera similar, usando indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (0.300 g, 1.585 mmol), Pd(OAc)₂ (0.018 g, 0.079 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.052 g, 0.158 mmol), Cs₂CO₃ (1.549 g, 4.755 mmol), tolueno (1.8 mL) y 3-cloropiridina (0.302 mL, 3.171 mmol), a 130°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.346 g, 1.299 mmol, 82% de rendimiento). MS/ESI⁺ 267.1 [MH]⁺, Rt = 0.81 min (Método A).

Intermedio H7: 3-(pirazin-2-il) indolizin-2-carboxilato de etilo



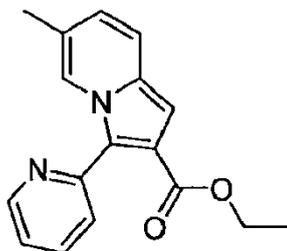
20 Preparado de manera similar al intermedio H2, usando indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (0.300 g, 1.585 mmol), Pd(OAc)₂ (0.018 g, 0.079 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.052 g, 0.158 mmol), Cs₂CO₃ (1.549 g, 4.755 mmol), tolueno (3 mL) y 2-cloropirazina (0.283 mL, 3.171 mmol), a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ adicional (0.018 g, 0.079 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.052 g, 0.158 mmol) y 2-cloropirazina (0.283 mL, 3.171 mmol) continuando el calentamiento durante 24 h más. Se añadieron Pd(OAc)₂ adicional (0.018 g, 0.079 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.052 g, 0.158 mmol) y 2-cloropirazina (0.283 mL, 3.171 mmol) calentando a la misma temperatura durante 48 h más. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.100 g, 0.374 mmol, 24% de rendimiento). MS/ESI⁺ 268.1 [MH]⁺, Rt = 0.98 min (Método A).

30 Intermedio H8: 3-(piridin-4-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



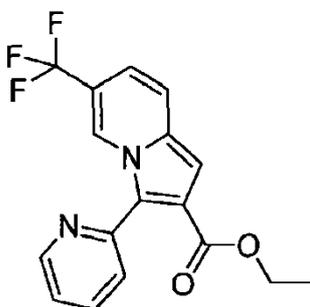
Preparado de manera similar al intermedio H2, usando indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (0.250 g, 1.32 mmol), Pd(OAc)₂ (0.015 g, 0.066 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.043 g, 0.132 mmol), Cs₂CO₃ (1.290 g, 3.96 mmol), tolueno (2.5 mL) y 4-cloropiridina (0.300 g, 2.64 mmol), a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ adicional (0.015 g, 0.066 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.043 g, 0.132 mmol) continuando el calentamiento durante otras 24 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.250 g, 0.939 mmol, 71% de rendimiento). MS/ESI⁺ 267.2 [MH]⁺, Rt = 0.66 min (Método A).

10 Intermedio H9: 6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



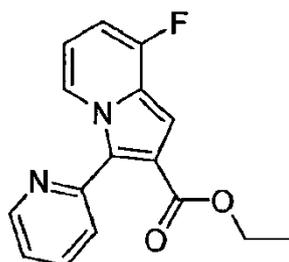
Preparado de manera similar al intermedio H2, usando 6-metilindolizin-2-carboxilato de etilo B2 (0.410 g, 2.01 mmol), Pd(OAc)₂ (0.045 g, 0.201 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.131 g, 0.402 mmol), Cs₂CO₃ (1.964 g, 6.03 mmol), tolueno (3.5 mL) y 2-cloropiridina (0.380 mL, 4.02 mmol), a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ adicional (0.045 g, 0.201 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.131 g, 0.402 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 130°C durante 2 h más. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.115 g, 0.41 mmol, 20% de rendimiento). MS/ESI⁺ 281.2 [MH]⁺, Rt = 1.00 min (Método A).

Intermedio H10: 3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-carboxilato de etilo



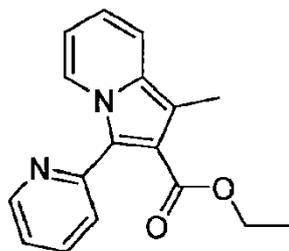
Preparado de manera similar al intermedio H2, usando 6-(trifluorometil)indolizin-2-carboxilato de etilo B3 (0.240 g, 0.933 mmol), Pd(OAc)₂ (0.011 g, 0.047 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.030 g, 0.093 mmol), Cs₂CO₃ (0.912 g, 2.800 mmol), tolueno (1.5 mL) y 2-cloropiridina (0.177 mL, 1.866 mmol), a 130°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.255 g, 0.763 mmol, 82% de rendimiento). MS/ESI⁺ 335.2 [MH]⁺, Rt = 1.24 min (Método A).

30 Intermedio H11: 8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



Preparado de manera similar al intermedio H2, usando 8-fluoroindolizin-2-carboxilato de etilo B4 (0.458 g, 2.21 mmol), Pd(OAc)₂ (0.025 g, 0.11 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.073 g, 0.22 mmol), Cs₂CO₃ (2.160 g, 6.63 mmol), tolueno (3 mL) y 2-cloropiridina (0.418 mL, 4.42 mmol), a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ adicional (0.050 g, 0.22 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.146 g, 0.44 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 130°C durante otras 24 h. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 85:15); se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM: EtOAc = 98:2) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.140 g, 0.49 mmol, 22% de rendimiento). MS/ESI⁺ 285.1 [MH]⁺, Rt = 1.05 min (Método A).

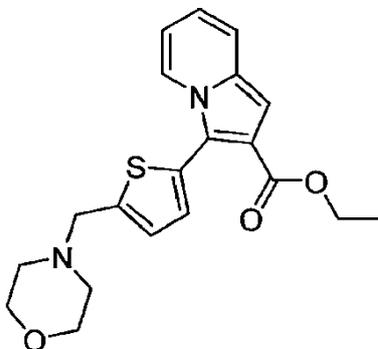
Intermedio H12: 1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



Preparado de manera similar al intermedio H2, usando 1-metilindolizin-2-carboxilato de etilo G (0.206 g, 0.96 mmol), Pd(OAc)₂ (0.011 g, 0.048 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.031 g, 0.096 mmol), Cs₂CO₃ (0.938 g, 2.88 mmol), tolueno (1.76 mL) y 2-cloropiridina (0.181 mL, 1.91 mmol), a 130°C durante 48 h. Se añadieron Pd(OAc)₂ adicional (0.011 g, 0.048 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.031 g, 0.096 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 130°C durante 48 h más. Después del tratamiento, el crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.088 g, 0.31 mmol, 32% de rendimiento). MS/ESI⁺ 281.2 [MH]⁺, Rt = 0.98 min (Método A).

Intermedio H13: 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo

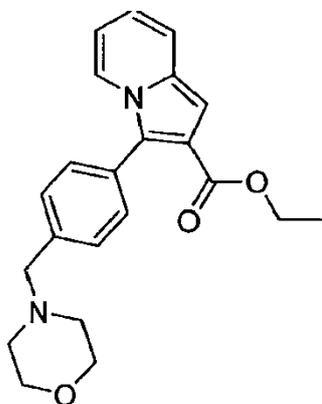
0305]



A una solución de 3-cloroindolizin-2-carboxilato de etilo C (0.400 g, 1.79 mmol) en dioxano (14 mL) y agua (1.79 mL), se agregaron (éster de pinacol del ácido 5-(morfolinometil)-2-tiofenborónico (1.217 g 3.93 mmol), fosfato de potasio monobásico (0.487 g, 3.58 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.759 g, 3.58 mmol) y PdCl₂(dtbpf), (0.233 g, 0.358 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, la mezcla fue se desgasificó y la reacción se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-

NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.569 g, 1.53 mmol, 86%) MS/ESI⁺ 371.2 [MH]⁺, Rt = 0.67 min (Método A).

Intermedio H14: 3-[4-morfolin-4-ilmetil]fenil]indolizin-2-carboxilato de etilo

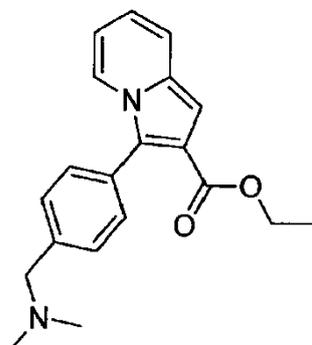


5

Se preparó de manera similar al intermedio H13, a partir de 3-cloroindolizin-2-carboxilato de etilo C (0.300 g, 1.34 mmol) y éster de pinacol de ácido 4-(4-morfolinometil)fenilborónico (0.894 g, 2.95 mmol), a 65°C por 18 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.488 g, 1.34 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 365.3 [MH]⁺, Rt = 0.66 min (Método A).

10

Intermedio H15: 3-{4-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-carboxilato de etilo

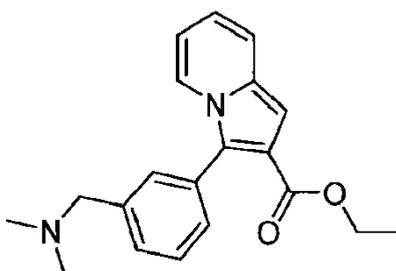


Preparado de manera similar al intermedio H13, a partir de 3-cloroindolizin-2-carboxilato de etilo C (0.300 g, 1.34 mmol) y dimetil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-amina (0.769 g, 2.95 mmol), a 65°C durante la noche. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.421 g, 1.30 mmol, 97%). MS/ESI⁺ 323.3 [MH]⁺, Rt = 0.65 min (Método A).

15

Intermedio H16: 3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-carboxilato de etilo

20

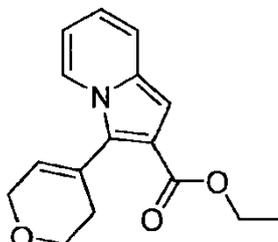


Preparado de manera similar al intermedio H13, a partir de 3-cloroindolizin-2-carboxilato de etilo C (0.400 g, 1.79 mmol) y dimetil-({3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil]metil}amina (1.027 g, 3.93 mmol), a 65°C durante la noche.

El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.457 g, 1.42 mmol, 79% de rendimiento). MS/ESI⁺ 323.3 [MH]⁺, Rt = 0.67 min (Método A).

Intermedio H17: 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-carboxilato de etilo

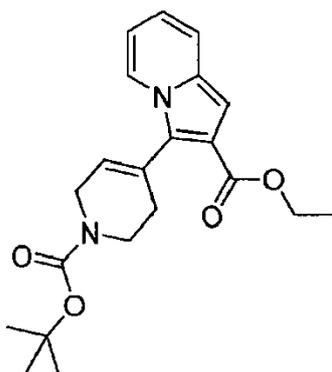
5



Preparado de manera similar al intermedio H13 a partir de 3-cloroindolizin-2-carboxilato de etilo C (0.150 g, 0.67 mmol) y éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (0.309 g 1.47 mmol), a 65°C durante la noche. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.106 g, 0.39 mmol, 58%). MS/ESI⁺ 272.1 [MH]⁺, Rt = 1.10 min (Método A).

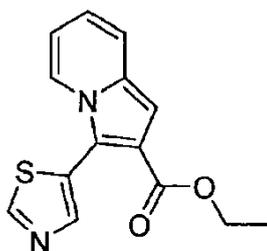
10

Intermedio H18: 3-{1-[(tert-butoxi)carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}indolizin-2-carboxilato de etilo



15 Preparado de manera similar al intermedio H13 a partir de 3-cloroindolizin-2-carboxilato C (0.300 g, 1.34 mmol) y éster de pinacol de ácido N-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0.912 g 2.95 mmol), a 65°C durante 18 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.254 g, 0.68 mmol, 51%). MS/ESI⁺ 371.3 [MH]⁺, Rt = 1.34 min (Método A).

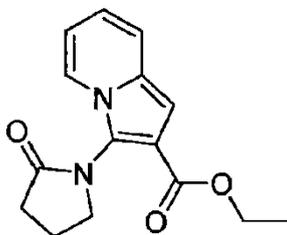
20 Intermedio H19: 3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



25 A una solución de 3-yodoindolizin-2-carboxilato D (0.346 g, 1.1 mmol) en dioxano (4.1 ml) se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.077 g, 0.11 mmol) y 5-(tributylestanil)-1,3-tiazol (0.617 g, 1.65 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 65°C durante la noche. Se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.077 g, 0.11 mmol) y 5-(tributylstanil)-1,3-tiazol (0.205 g, 0.55 mmol) adicionales y el calentamiento continuó a 65°C durante 6 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a

ciclohexano:EtOAc = 80:20) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (0.169 g, 0.62 mmol, 57%). MS/ESI⁺ 273.1 [MH]⁺, Rt = 1.04 min (Método A).

Intermedio H20: 3-(2-oxopirrolidin-1-il)indolizin-2-carboxilato de etilo

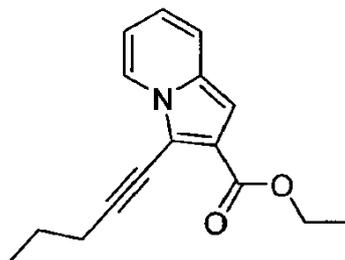


5

Se cargó un tubo sellado con CuI (0.010 g, 0.053 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (0.009 g 0.107 mmol), 2-pirrolidinona (0.127 g 1.49 mmol) y Cs₂CO₃ (0.488 g, 1.49 mmol); se añadieron 3-yodoindolizin-2-carboxilato de etilo D (0.337 g, 1.07 mmol) y DMF anhidro (2.1 mL) y la reacción se calentó a 65°C durante la noche. Se añadieron yoduro de CuI adicional (0.010 g, 0.053 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0.009 g 0.107 mmol) y la reacción se calentó a 65°C durante 24 h más. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.127 g, 0.47 mmol, 43% de rendimiento). MS/ESI⁺ + 273,2 [MH]⁺, Rt = 0,88 min (Método A).

10

15 Intermedio H21: 3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-carboxilato de etilo

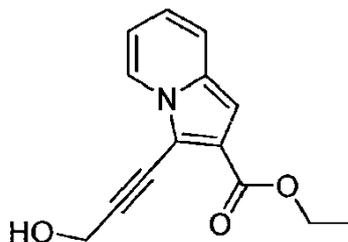


20

Se desgasificó una mezcla de 3-yodoindolizin-2-carboxilato de etilo D (0.626 g, 1.98 mmol), 1-pentino (0.674 g, 9.9 mmol), CuI (0.132 g, 0.693 mmol) y dietilamina (2.23 mL, 21.58 mmol) en DMF (7.9 mL), se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.236 g, 0.336 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®; el filtrado se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5). Se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en fase reversa en un cartucho Biotage C18 (H₂O + 0.1% HCOOH: CH₃CN + 0.1% HCOOH = 95:5 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.263 g, 1.03 mmol, 52% de rendimiento). MS/ESI⁺ 256.2 [MH]⁺, Rt = 1.34 min (Método A).

25

Intermedio H22: 3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



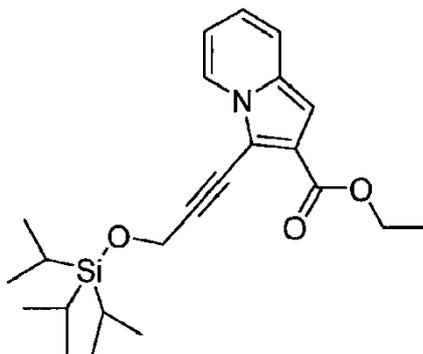
30

Se preparó de manera similar al intermedio H21, a partir de 3-yodoindolizin-2-carboxilato de etilo D (0.688 g, 2.18 mmol) y alcohol propargílico (0.611 g, 10.9 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a

ES 2 750 791 T3

ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.332 g, 1.36 mmol, rendimiento del 63%). MS/ESI⁺ 243.9 [MH]⁺, Rt = 0.90 min (Método A).

Intermedio H23: 3-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]etil)prop-1-in-1-il)indolizin-2-carboxilato de etilo

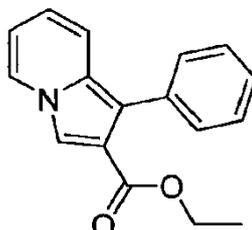


5

A una mezcla agitada de 3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H22 (0.332 g, 1.36 mmol) e imidazol (0.231 g, 3.40 mmol) en DMF (1.6 mL), se añadió cloruro de triisopropilsililo (0.270 g, 1.40 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.501 g, 1.25 mmol, 92% de rendimiento). MS/ESI⁺ 400.3 [MH]⁺, Rt = 1.71 min (Método C).

10

Intermedio H24: 1-fenilindolizin-2-carboxilato de etilo

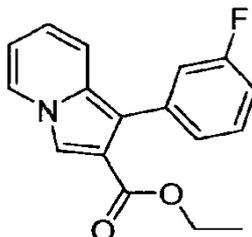


15

A una solución de 1-bromoindolizin-2-carboxilato de etilo F (0.780 g, 2.9 mmol) en dioxano/H₂O = 10/1 (22.6 mL), se añadieron ácido fenilborónico (0.780 g, 6.38 mmol), fosfato de potasio monobásico (0.790 g, 5.8 mmol), fosfato de potasio tribásico (1.23 g, 5.8 mmol) y PdCl₂(dtbpf), (0.378 g 0.6 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se desgasificó y la reacción se calentó a 65°C durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio; el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional (0.475 g, 1.79 mmol, 62% de rendimiento). MS/ESI⁺ 266.1 [MH]⁺, Rt = 1.25 min (Método A).

20

Intermedio H25: 1-(3-fluorofenil)indolizin-2-carboxilato de etilo

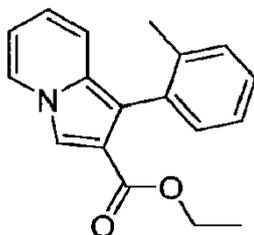


25

Preparado de manera similar al intermedio H24, usando 1-bromoindolizin-2-carboxilato de etilo F (0.700 g, 2.6 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (0.400 g 2.86 mmol), a 65°C durante 18 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:15)

para dar el compuesto del título que se usó sin ninguna purificación adicional (0.585 g, 2.06 mmol, 70% de rendimiento). MS/ESI⁺ 284.1 [MH]⁺, Rt = 1.25 min (Método A).

Intermedio H26: 1-(2-metilfenil)indolizin-2-carboxilato de etilo

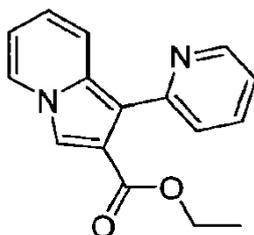


5

Preparado de manera similar al intermedio H24, usando 1-bromoindolizin-2-carboxilato de etilo F (0.500 g, 1.86 mmol de intermedio) y ácido (2-metilfenil)borónico (0.556 g 4.09 mmol), a 65°C durante 18 h y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5) para producir el compuesto del título que se usó sin ninguna purificación adicional (0.350 g, 1.25 mmol, 67% de rendimiento). MS/ESI⁺ 280.1 [MH]⁺, Rt = 1.30 min (Método A).

10

Intermedio H27: 1-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



15

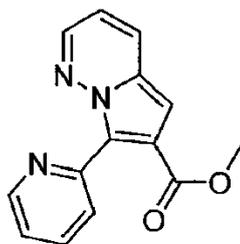
A una solución de 1-bromoindolizin-2-carboxilato de etilo F (1.4 g, 5.22 mmol) en tolueno/MeOH = 20/1 (25.27 ml), se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.090 g, 0.078 mmol) y 2-(tributilstnil)piridina (2.53 ml, 7.83 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó a reflujo durante 24 h.

20

En un matraz diferente, a una solución de 1-bromoindolizin-2-carboxilato de etilo F (0.100 g, 0.37 mmol) en tolueno/MeOH = 20/1 (1.84 mL), se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0.0043 g, 0.0037 mmol) y 2-(tributilstnil) piridina (0.121 ml, 0.37 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Las dos mezclas se enfriaron a temperatura ambiente, se diluyeron con EtOAc, se combinaron y se filtraron a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 96:4). Se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice-SN (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 60:40) para proporcionar el compuesto del título (0.446 g, 1.67 mmol, 32% de rendimiento). MS/ESI⁺ 267.1 [MH]⁺, Rt = 0.49 min (Método A).

25

Intermedio H28: 7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo

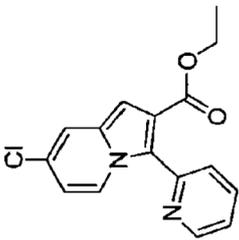
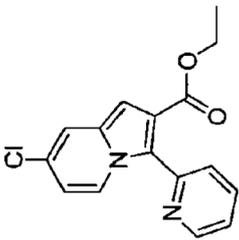
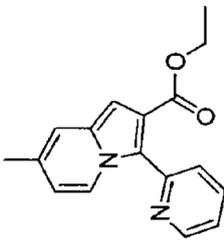
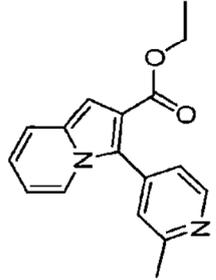
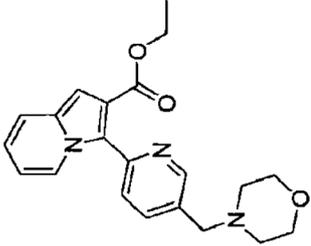


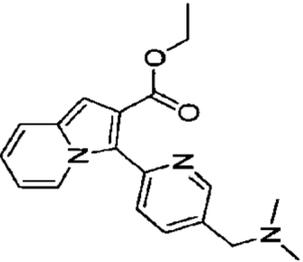
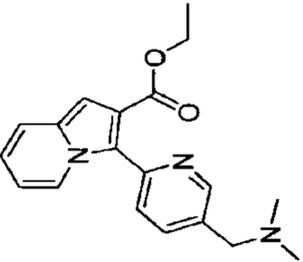
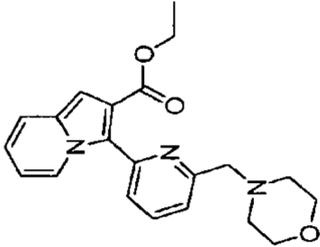
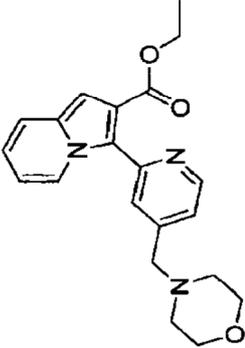
30

A una mezcla de 7-bromopirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo E (0.425 g, 1.66 mmol) en dioxano (6.15 mL), se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.116 g, 0.16 mmol) y 2-(tributilstnil)piridina (0.806 mL, 2.5 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (0.287 g, 1.13 mmol, 68% de rendimiento). MS/ESI⁺ 254.2 [MH]⁺, Rt = 0.52 min (Método A).

ES 2 750 791 T3

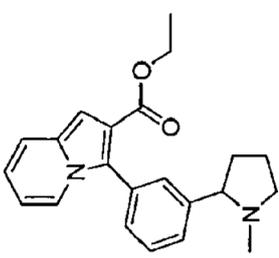
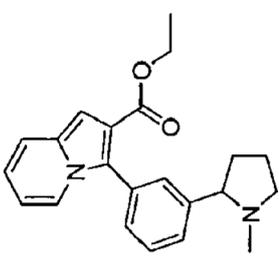
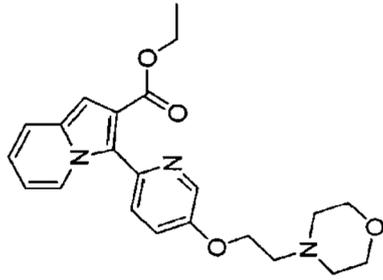
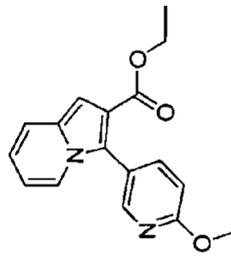
Los intermedios H29 - 51 que se encuentran en la tabla a continuación pueden prepararse a partir de intermedios adecuados reportados a continuación, siguiendo procedimientos similares a los del compuesto H2.

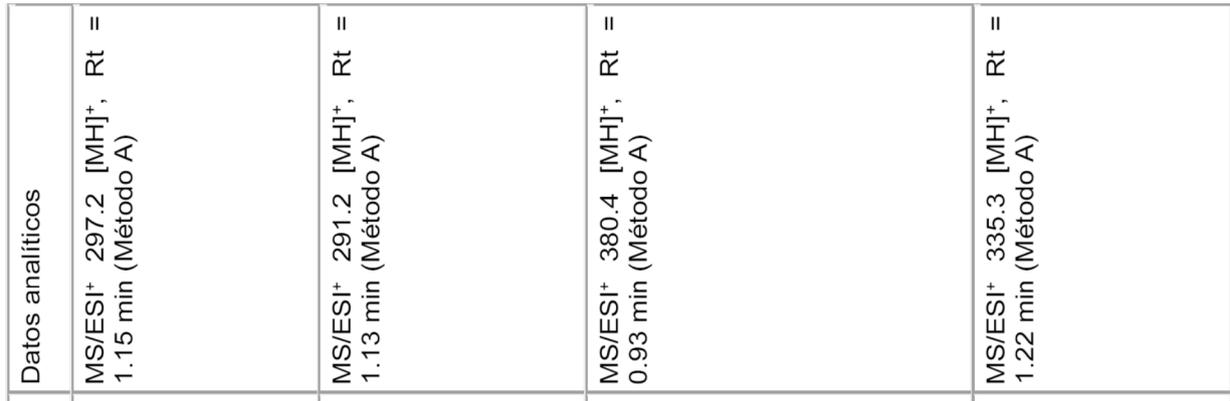
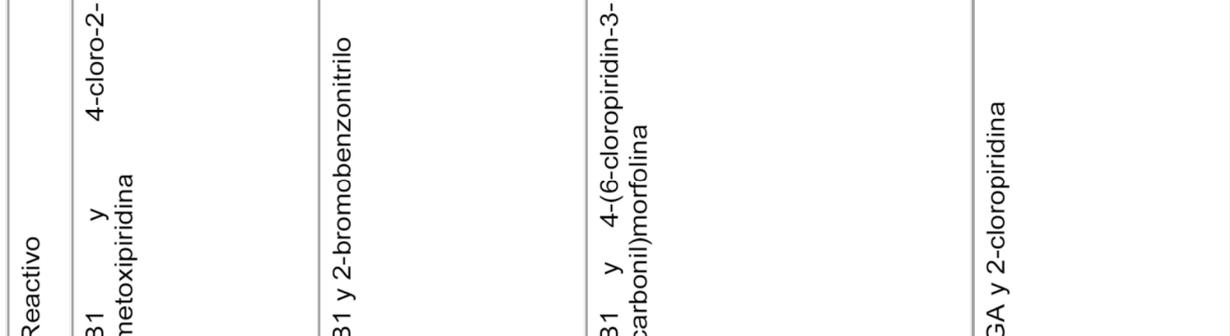
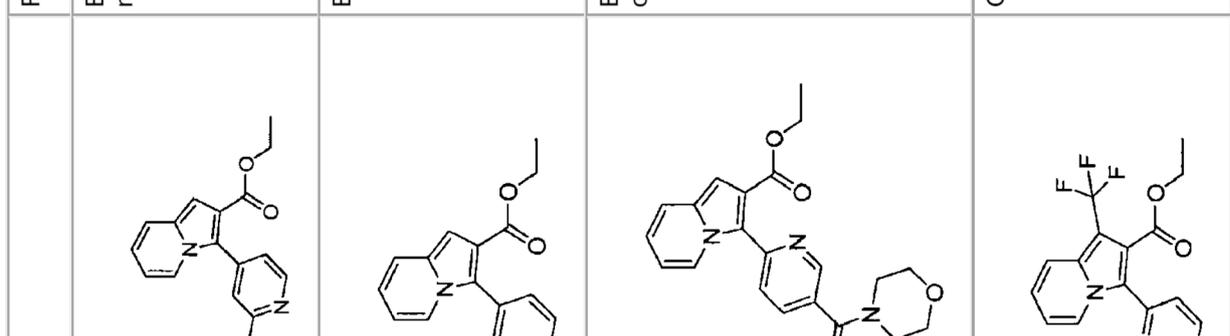
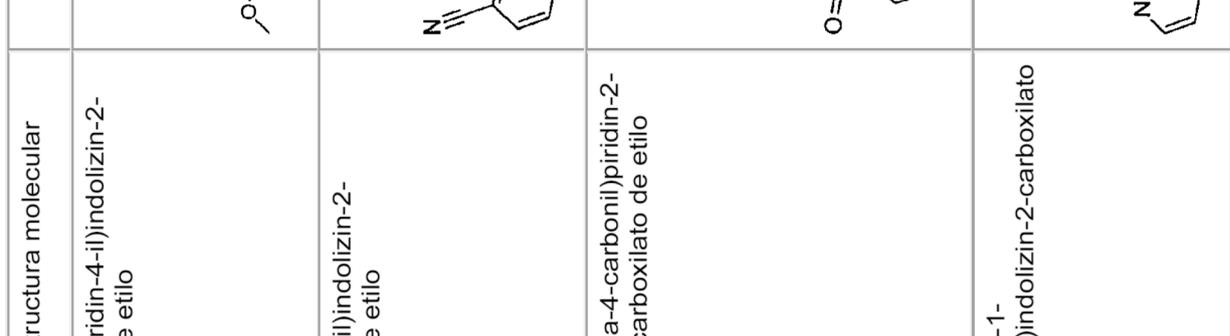
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
H29	7-cloro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo		B10 y 2-cloropiridina	MS/ESI ⁺ 301.1 [MH] ⁺ , Rt = 1.17 min (Método A).
H30	7-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo		B11 y 2-cloropiridina	MS/ESI ⁺ 281.2 [MH] ⁺ , Rt = 1.03 min (Método A)
H31	3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 4-cloro-2-metilpiridina	MS/ESI ⁺ 281.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.61 min (Método A)
H32	3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 4-[6-cloropiridin-3-il)metil]morfolina	MS/ESI ⁺ 366.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.58 min (Método A)

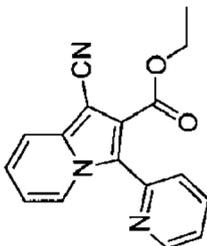
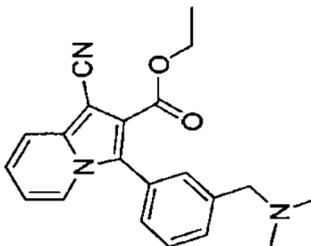
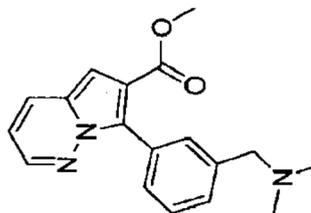
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
H33	3-[5-((dimetilamino)metil)piridin-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y (6-cloropiridin-3-il)metil]dimetilamino	MS/ESI ⁺ 324.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.56 min (Método A)
H34	3-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 4-[(6-cloropiridin-2-il)metil]morfolina BA1	MS/ESI ⁺ 366.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.61 min (Método A)
H35	3-[4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 4-[(2-cloropiridin-4-il)metil]morfolina BA2	MS/ESI ⁺ 366.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.59 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
H36	3-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y [(2-cloropiridin-4-il)metil]dimetilamina BA3	MS/ESI ⁺ 324.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.55 min (Método A)
H37	3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina BA4	MS/ESI ⁺ 350.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.59 min (Método A)
H38	3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-metilpiperazina BA5	MS/ESI ⁺ 379.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.57 min (Método A)

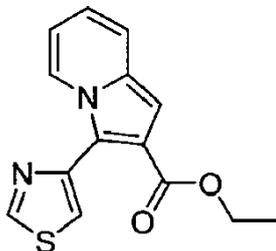
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
H39	3-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 1-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-4-metilpiperazina BA6	MS/ESI ⁺ 379.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.59 min (Método A)
H40	3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4-metilpiperazina BA7	MS/ESI ⁺ 379.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.54 min (Método A)
H41	3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 2-cloro-5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)metil]piridina BA8	MS/ESI ⁺ 612.6 [MH] ⁺ , Rt = 1.29 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
H42	3-[3-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 2-(3-bromofenil)-1-metilpirrolidina BA9	MS/ESI ⁺ 349.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.68 min (Método A)
H43	3-[5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 4-[2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etil]morfolina BA10	MS/ESI ⁺ 396.5 [MH] ⁺ , Rt = 1.08 min (Método J).
H44	3-(6-metoxipiridin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y metoxipiridina	MS/ESI ⁺ 297.3 [MH] ⁺ , Rt = 1.17 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
H45	3-(2-metoxipiridin-4-il)indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 4-cloro-2-metoxipiridina	MS/ESI ⁺ 297.2 [MH] ⁺ , Rt = 1.15 min (Método A)
H46	3-(2-cianofenil)indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 2-bromobenzonitrilo	MS/ESI ⁺ 291.2 [MH] ⁺ , Rt = 1.13 min (Método A)
H47	3-[5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo		B1 y 4-(6-cloropiridin-3-carbonil)morfolina	MS/ESI ⁺ 380.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.93 min (Método A)
H48	3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-carboxilato de etilo		GA y 2-cloropiridina	MS/ESI ⁺ 335.3 [MH] ⁺ , Rt = 1.22 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
H49	1-ciano-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo 		1-cianoindolizin-2-carboxilato (preparado como se informa en Journal of the Chemical Society, 1965, 2948-2951) y 2-cloropiridina	MS/ESI ⁺ 292.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.95 min (Método A)
H50	1-ciano-3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-carboxilato de etilo 		1-cianoindolizin-2-carboxilato (preparado como se informa en Journal of the Chemical Society, 1965, 2948-2951) y [(3-clorofenil)metil]dimetilamina BA11	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.92-7.96 (m, 1 H), 7.73-7.77 (m, 1 H), 7.45-7.54 (m, 2 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 1 H), 6.95-7.00 (m, 1 H), 4.13 (q, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 2.17 (s, 6 H), 1.06 (t, 3 H).
H51	7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo 		B9 y [(3-clorofenil)metil]dimetilamina BA11	MS/ESI ⁺ 310.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.54 min (Método A)

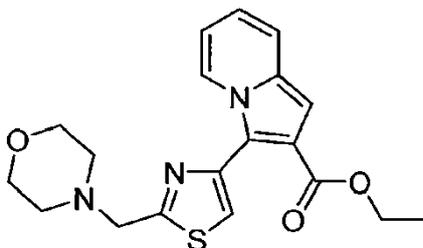
Intermedio H52: 3-(1,3-tiazol-4-il)indolizin-2-carboxilato de etilo



Preparado de manera similar al intermedio H19 a partir de 3-yodoindolizin-2-carboxilato D (1.00 g) y 4-(tributilstanil)-1,3-tiazol (1.78 g, 4.76 mmol) a 65°C durante la noche; se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 4-(tributilstanil)-1,3-tiazol (0.220 g) adicionales y la mezcla se calentó a 65°C durante la noche. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 85:15) para proporcionar el compuesto del título (0.200 g, 0.734 mmol) como un sólido marrón. MS/ESI⁺ 273.3 [MH]⁺, Rt = 1.08 min (Método A).

Intermedio H53: 3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]indolizin-2-carboxilato de etilo

10

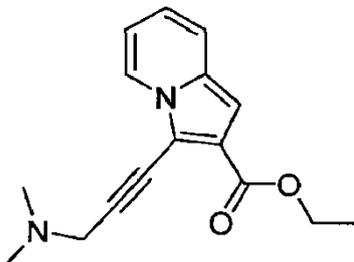


Preparado de manera similar al intermedio H19 a partir de 3-yodoindolizin-2-carboxilato D (1.097 g + 0.236 g) y 4-[[4-(trimetilstanil)-1,3-tiazol-2-il]metil]morfolina BB1 (1.943 g, 5.6 mmol + 0.432 g, 1.24 mmol), a 65°C durante la noche. Se agregaron Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 4-[[4-(trimetilstanil)-1,3-tiazol-2-il]metil]morfolina XX12 adicionales (0.230 g, 0.66 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante otras 48 h. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10); el producto obtenido se disolvió en EtOAc, se añadió KF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida; el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.485 g). MS/ESI⁺ 372.3 [MH]⁺, Rt = 0.76 min (Método A).

15

20

Intermedio H54: 3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]indolizin-2-carboxilato de etilo

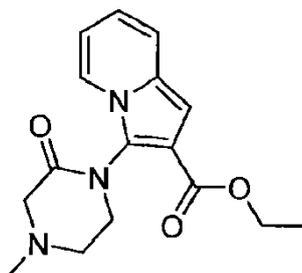


Se preparó de manera similar al intermedio H21, partiendo de 3-yodoindolizin-2-carboxilato de etilo D (0.800 g, 2.54 mmol) y 3-dimetilamino-1-propino (1.37 mL, 12.69 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título en crudo como un aceite amarillo oscuro (0.687 g) que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 271.2 [MH]⁺, Rt = 0.61 min (Método A).

25

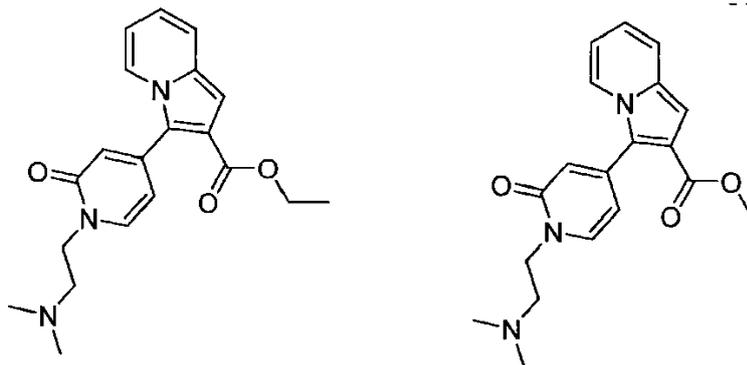
Intermedio H55: 3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)indolizin-2-carboxilato de etilo

30

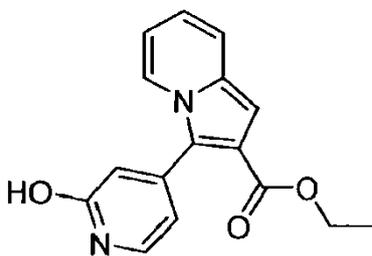


Un matraz se cargó con 3-yodoindolizina-2-carboxilato D (1.641 g), 1-metil-3-oxopiperazina (0.594 g, 5.2 mmol), K_3PO_4 (2.207 g, 10.4 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.050 g, 0.26 mmol), y el matraz se purgó y se volvió a llenar con N_2 . Se añadió DMF anhidro (4.9 ml), seguido de N,N'-dimetiletilendiamina (0.056 ml, 0.52 mmol) y la suspensión se calentó a 65°C durante la noche. Se añadieron yoduro de cobre(I) adicional (0.050 g, 0.26 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (0.056 mL, 0.52 mmol) y la reacción se calentó a 65°C durante 24 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.694 g). MS/ESI⁺ 302.2 [MH]⁺, Rt = 0.51 min (Método A).

Intermedio H56: 3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}indolizina-2-carboxilato de etilo y 3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}indolizina-2-carboxilato de metilo



15 Paso 1: 3-(2-hidroxipiridin-4-il)indolizina-2-carboxilato de etilo H56a



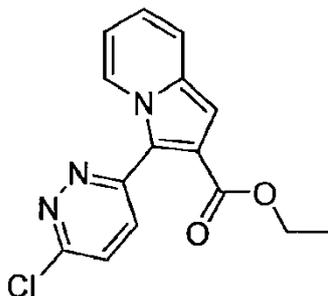
20 Se añadió yodotrimetilsilano (4.00 ml, 28.6 mmol) a una solución de 3-(2-metoxipiridin-4-il)indolizina-2-carboxilato de etilo H45 (1.00 g, 3.37 mmol) en acetonitrilo seco (59 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 h. Luego, a esa temperatura, se añadió MeOH (59 ml) y se agitó durante 15 minutos más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa de $Na_2S_2O_5$ y luego con salmuera. La fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.951 g, 3.37 mmol, 100% de rendimiento). MS/ESI⁺ 283.3 [MH]⁺, Rt = 0.85 min (Método A).

25 Paso 2: 3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}indolizina-2-carboxilato de etilo y 3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}indolizina-2-carboxilato de metilo H56[0350] Se añadió K_2CO_3 (1.78 g, 12.88 mmol) a una solución de 3-(2-hidroxipiridin-4-il)indolizina-2-carboxilato de etilo H56a (0.800 g, 2.8 mmol) en acetona (42.0 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (1.209 g, 8.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 50°C. Se añadieron

5 K_2CO_3 adicional (1.16 g, 8.4 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0.806 g, 5.6 mmol), y la reacción se dejó agitar a la misma temperatura durante 24 h más. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y los disolventes se eliminaron; se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 80:20) para proporcionar una mezcla de 3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}indolizin-2-carboxilato de etilo y 3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il} indolizin-2-carboxilato de metilo (\approx Relación 1:1) (0.621 g) que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 354.3 y 340.3 [MH]⁺, Rt = 0.59 min y 0.53 min (Método A).

Intermedio H57: 3-(6-cloropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo

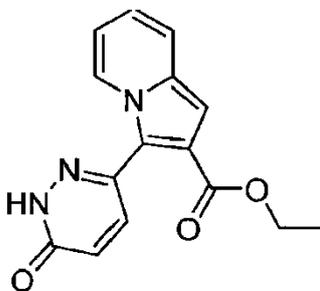
10



15 Se añadió $AlCl_3$ (0.990 g, 7.42 mmol) a una solución de 3,6-dicloropiridazina (1.105 g, 7.42 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (1.00 g, 5.3 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó y el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.425 g, 1.41 mmol, 26% de rendimiento). MS/ESI⁺ 302.2 [MH]⁺, Rt = 1.09 min (Método A).

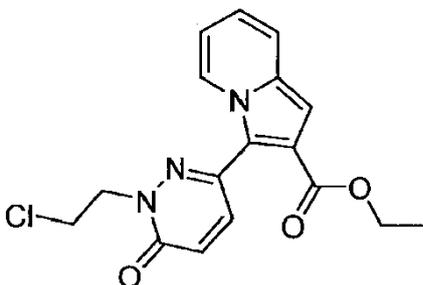
Intermedio H58: 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo

20



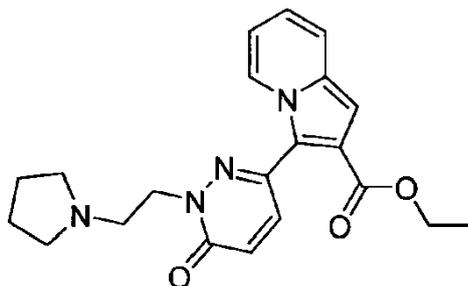
25 A una solución de 3-(6-cloropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H57 (0.425 g, 1.4 mmol) en 22 ml de ácido acético, se añadió acetato de sodio (0.231 g, 2.81 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja pálido que se usó sin ninguna purificación adicional (0.395 g). MS/ESI⁺ 284.2 [MH]⁺, Rt = 0.85 min (Método A).

Intermedio H59: 3-[1-(2-cloroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]indolizin-2-carboxilato de etilo



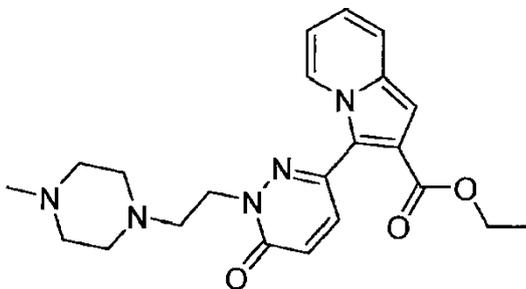
Se disolvió 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H58 (0.175 g) en 2 ml de DMF, se añadió K_2CO_3 (0.389 g, 1.85 mmol) seguido por 1-bromo-2-cloroetano (0.154 ml, 1.85 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, el sólido se filtró y el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó y el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.134 g). MS/ESI⁺ 346.3 [MH]⁺, Rt = 1.08 min (Método A).

Intermedio H60: 3-{6-oxo-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,6-dihidropiridazin-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo



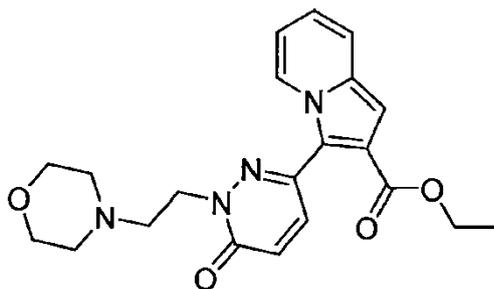
A una solución de 3-[1-(2-cloroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]indolizin-2-carboxilato de etilo H59 (0.134 g) en acetonitrilo (7 ml), se añadieron KI (69.4 mg, 0.42 mmol) y K_2CO_3 (0.157 g, 1.14 mmol) seguido de pirrolidina (0.64 ml, 0.77 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, el sólido se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad; el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.114 g, 0.3 mmol). MS/ESI⁺ 381.2 [MH]⁺, Rt = 0.60 min (Método A).

Intermedio H61: 3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo



Preparado de manera similar al intermedio H60 a partir de 3-[1-(2-cloroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]indolizin-2-carboxilato de etilo H59 (0.193 g) y 1-metilo piperazina (0.125 ml, 1.12 mmol), a 85°C durante 5 h, y purificada por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.179 g, 0.43 mmol). MS/ESI⁺ 410.4 [MH]⁺, Rt = 0.59 min (Método A).

Intermedio H62: 3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo

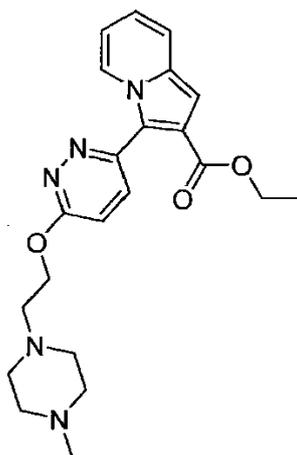


El 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H58 (0.202 g + 0.043 g) se disolvió en 9.5 ml (+2 mL) de DMF, se añadió K_2CO_3 (0.3435 g, 2.48 mmol + 0.0725 g, 0.52 mmol) seguido de clorhidrato de 4-(2-

ES 2 750 791 T3

5 cloroetil)morfolina (0.1725 g, 0.92 mmol + 0.0335 g, 0.18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, el sólido se filtró y el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.265 g, 0.67 mmol en 2 lotes). MS/ESI⁺ 397.3 [MH]⁺, Rt = 0.60 min (Método A).

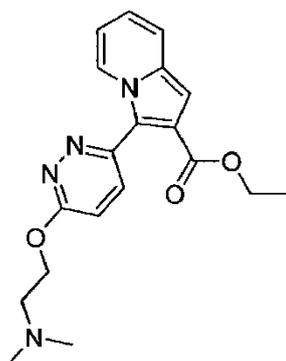
Intermedio H63: 3-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo



10 Se disolvió 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol (0.2676 g, 1.85 mmol) en 5.5 ml de THF, se añadió tert-butoxido de potasio (0.309 g, 2.76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 3-(6-cloropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H57 (0.280 g 0.92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título (0.187 g, 0.45 mmol, 49% de rendimiento). MS/ESI⁺ 410.4 [MH]⁺, Rt = 0.57 min (Método A).

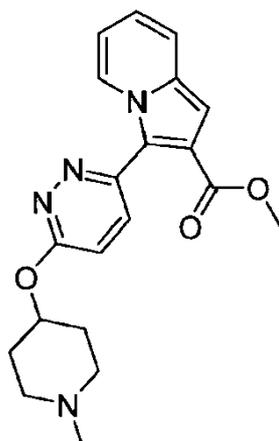
15

Intermedio H64: 3-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo



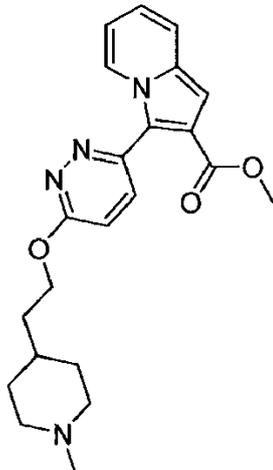
20 Preparado de forma similar al intermedio H63 a partir de 3-(6-cloropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H57 (0.500 g 1.65 mmol) y 2-dimetilaminoetanol (0.333 ml, 3.30 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título (0.341 g). MS/ESI⁺ 355.3 [MH]⁺, Rt = 0.62 min (Método A).

Intermedio H65: 3-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridazin-3-il}indolizin-2-carboxilato de metilo



5 Se disolvieron 3-(6-cloropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H57 (0.255 g, 0.84 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ol (0.390 g 3.38 mmol) en 10.5 ml de THF; se añadió tert-butoxido de potasio (0.380 g, 3.38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se sometió a partición entre acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la capa acuosa se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (25 mL), se añadió ácido sulfúrico concentrado (10 gotas) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ (pH = 8). Las fases se separaron y las capas acuosas se extrajeron tres veces con una solución de DCM/MeOH = 9/1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.110 g, 0.3 mmol, 35% de rendimiento). MS/ESI⁺ 367.4 [MH]⁺, Rt = 0.58 min (Método A).

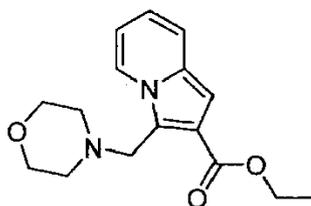
Intermedio H66: 3-{6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-carboxilato de metilo



15 Preparado de manera similar al intermedio H65 a partir de 3-(6-cloropiridazin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H57 (0.510 g, 1.69 mmol) y 2-(1-metilpiperidin-4-il)etan-1-ol (0.970 g, 6.77 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.140 g). MS/ESI⁺ 395.4 [MH]⁺, Rt = 0.64 min (Método A).

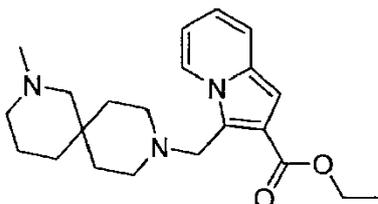
Intermedio H67: 3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-carboxilato de etilo

20



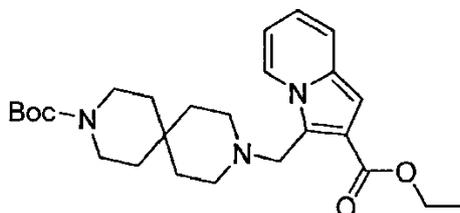
5 A una solución de 3-formilindolizín-2-carboxilato de etilo DA1 (1.05 g, 4.83 mmol + 0.100 g, 0.46 mmol) en DCM (19.3 mL + 1.84 mL), se añadieron morfolina (0.63 mL, 7.25 mmol + 0.060 mL, 0.69 mmol) y 21 gotas (+ 2) de AcOH. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se añadió Na(OAc)₃BH (1.536 g, 7.25 mmol + 0.146 g, 0.69 mmol). Después de 6 h, la mezcla se enfrió con NaHCO₃ saturado (20 mL + 2 mL); la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el título como un aceite amarillo pálido (1.218 g, 4.2 mmol, 79% de rendimiento en dos lotes). MS/ESI⁺ 289.3 [MH]⁺, Rt = 0.51 min (Método A).

10 Intermedio H68: 3-((2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)indolizín-2-carboxilato de etilo



15 Preparado de manera similar al intermedio H67 a partir de 3-formilindolizín-2-carboxilato de etilo DA1 (0.786 g, 3.62 mmol) y 2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecano (0.730 g, 4.34 mmol, obtenido de la sal de diclorhidrato disponible comercialmente después del tratamiento SCX y elución con amoniaco acuoso) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título (1.10 g, 2.98 mmol, 82% de rendimiento). MS/ESI⁺ 370.4 [MH]⁺, Rt = 0.39 min (Método A).

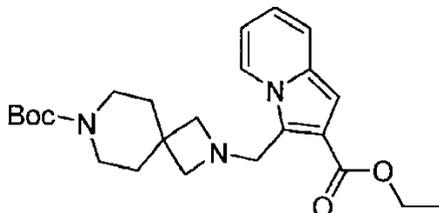
Intermedio H69: 9-([2-(etoxicarbonil)indolizín-3-il]metil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo



20 Preparado de forma similar al intermedio H67 a partir de 3-formilindolizín-2-carboxilato de etilo DA1 (0.610 g, 2.81 mmol) y 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo (1 g, 3.93 mmol) y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.975 g, 2.14 mmol, 76% de rendimiento). MS/ESI⁺ 456.6 [MH]⁺, Rt = 0.79 min (Método A).

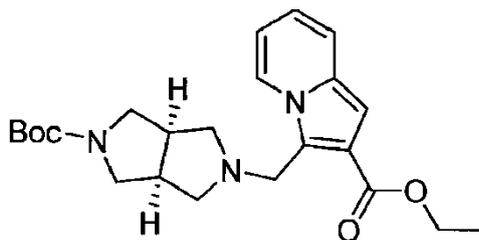
Intermedio H70: 2-([2-(etoxicarbonil)indolizín-3-il]metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tert-butilo

25



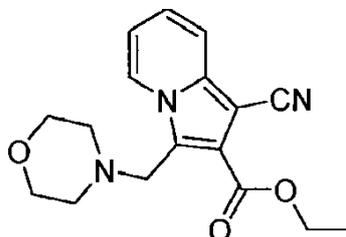
30 Preparado de manera similar al intermedio H67 a partir de 3-formilindolizín-2-carboxilato de etilo DA1 (0.600 g, 2.72 mmol) y 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tert-butilo (obtenido de 1 g, 3.8) mmol de sal de hidrocloreuro disponible en el mercado después de la filtración a través de cartuchos PL-HCO₃ (3x1 g)) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 45:55) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (0.537 g, 1.25 mmol, 46%). MS/ESI⁺ 428.2 [MH]⁺, Rt = 0.74 min (Método A).

Intermedio H71: 3-([(3aR, 6aS)-5-((tert-butoxi)carbonil)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metil)indolizín-2-carboxilato de etilo



- 5 Preparado de manera similar al intermedio H67 a partir de 3-formilindolizin-2-carboxilato de etilo DA1 (0.500 g, 2.3 mmol) y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de meso-tert-butilo (0.733 g, 3.45 mmol) y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.951 g, 2.3 mmol, 100%). MS/ESI⁺ 414.5 [MH]⁺, Rt = 0.71 min (Método A).

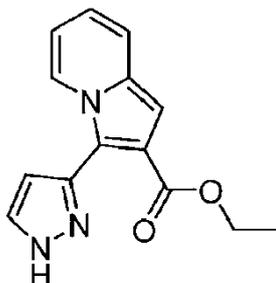
Intermedio H72: 1-ciano-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-carboxilato de etilo



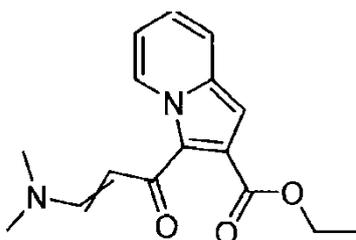
- 10 Preparado de manera similar al intermedio H67 a partir de 1-ciano-3-formilindolizin-2-carboxilato de etilo DA2 (0.605 g, 2.49 mmol) y morfolina (0.436 ml, 4.98 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 99:1) para proporcionar el compuesto del título (0.750 g, 2.39 mmol, 96% de rendimiento). MS/ESI⁺ 314.3 [MH]⁺, Rt = 0.54 min (Método A).

Intermedio H73: 3-(1H-pirazol-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo

15



Paso 1: 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]indolizin-2-carboxilato de etilo H73a

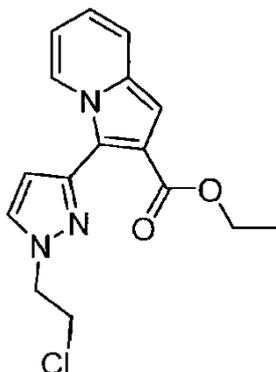


- 20 A una solución de 3-acetilindolizin-2-carboxilato de etilo DB (1.780 g, 7.7 mmol) en tolueno (30 ml), se añadió tert-butoxibis(dimetilamino)metano (3.18 ml, 15.4 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 60:40 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2.120 g, 7.4 mmol, 96% rendimiento). MS/ESI⁺ 287.3 [MH]⁺, Rt = 0.89 min (Método A).

Paso 2: 3-(1H-pirazol-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H73

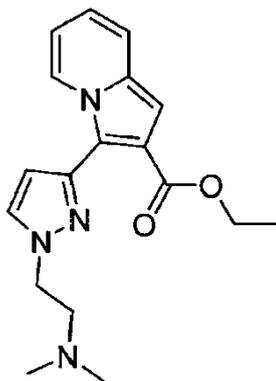
A una solución de 3-[3-(dimetilamino)prop-2-enil]indolizin-2-carboxilato de etilo H73a (1.580 g, 5.5 mmol) en etanol (14 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (0.267 ml, 5.5 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1.165 g, 4.5 mmol, 83% de rendimiento). MS/ESI⁺ 256.2 [MH]⁺, Rt = 0.95 min (Método A).

Intermedio H74: 3-[1-(2-cloroetil)-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-carboxilato de etilo



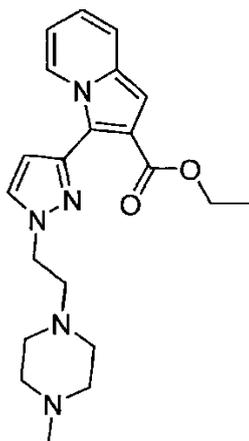
Se disolvió 3-(1H-pirazol-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H73 (1.165 g, 4.5 mmol) en 11 ml de DMF, se añadió K₂CO₃ (1.897 g, 13.5 mmol) seguido de 1-bromo-2-cloroetano (1.12 ml, 13.5 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, el sólido se filtró y el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (DCM a DCM: EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.995 g, 3.13 mmol, 69% de rendimiento). MS/ESI⁺ 317.9 [MH]⁺, Rt = 1.15 min (Método A).

Intermedio H75: 3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo



A una solución de 3-[1-(2-cloroetil)-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-carboxilato de etilo H74 (0.300 g, 0.94 mmol) acetonitrilo (24 mL), se añadieron KI (0.312 g, 1.88 mmol) y K₂CO₃ (0.391 g, 2.83 mmol) seguidos de dimetilamina 2M en THF (1.41 ml, 2.83 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 48 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, el sólido se filtró y el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó y el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (DCM:MeOH = 99:1 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.212 g, 0.65 mmol, 70% de rendimiento). MS/ESI⁺ 327.3 [MH]⁺, Rt = 0.61 min (Método A).

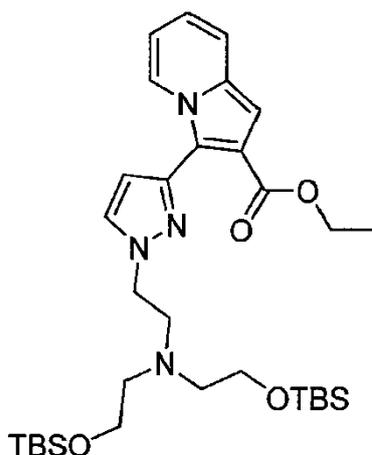
Intermedio H76: 3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo



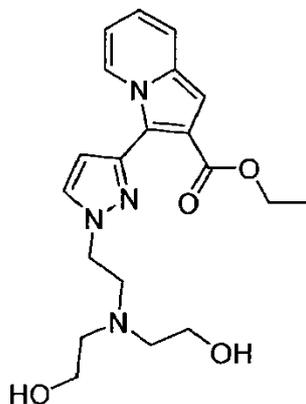
Preparado de manera similar al intermedio H75 a partir de 3-[1-(2-cloroetil)-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-carboxilato de etilo H74 (0.300 g, 0.94 mmol + 0.025 mg, 0.078 mmol), KI (0.234 g, 1.41 mmol + 0.014 g, 0.086 mmol), K_2CO_3 (0.390 g, 2.82 mmol + 0.032 g, 0.234 mmol) y 1-metil piperazina (0.208 ml, 1.88 mmol + 0.017 mL, 0.15 mmol) a 85°C durante 24 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.316 g, 0.82 mmol, 81% de rendimiento). MS/ESI⁺ 382.4 [MH]⁺, Rt = 0.61 min (Método A).

Intermedio H77: 3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-dislatridecan-7-ilo)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo

10



Paso 1: 3-(1-[2-[bis(2-hidroxi)etil]amino]etil)-1H-pirazol-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H77a



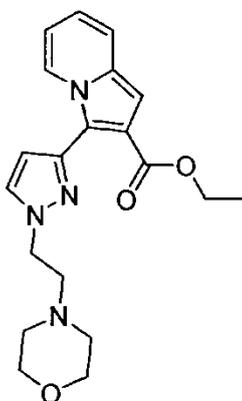
Preparado de manera similar al intermedio H75 a partir de 3-[1-(2-cloroetil)-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-carboxilato de etilo H74 (0.200 g, 0.63 mmol), KI (0.314 g, 1.89 mmol), K_2CO_3 (0.348 g, 2.52 mmol) y 2-[(2-hidroxi)etil]amino]etan-1-

ol (0.181 ml, 1.89 mmol) a 85°C durante 24 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en sílice Biotage cartucho de gel (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.076 g, 0.19 mmol, 31% de rendimiento). MS/ESI⁺ 387.4 [MH]⁺, Rt = 0.59 min (Método A).

5 Paso 2: 3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxo-7-aza-3,11-disitridecan-7-ilo)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo H77

10 El 3-(1-{2-[bis(2-hidroxi)etil]amino}etil)-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo H77a (0.121 g, 0.31 mmol) se disolvió en DCM (3 mL); se añadieron imidazol (0.1055 g, 1.55 mmol) y tert-butil(cloro)dimetilsilano (0.117 g, 0.77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con agua, luego con salmuera, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en columna Biotage de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 95:5) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (0.165 g, 0.27 mmol, rendimiento del 86%). MS/ESI⁺ 615.6 [MH]⁺, Rt = 1.25 min (Método A).

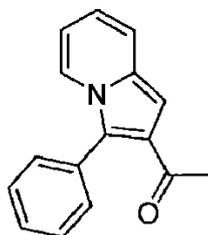
Intermedio H78: 3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carboxilato de etilo



15 Se disolvió 3-(1H-pirazol-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H73 (567.4 mg, 1.54 mmol) en 8 ml de THF, se añadió K₂CO₃ (0.866 g, 6.16 mmol) seguido de 4-(2-cloroetil)morfolina clorhidrato (0.573 g, 3.08 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, el sólido se filtró y el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.068 g, 0.18 mmol). MS/ESI⁺ 369.4 [MH]⁺, Rt = 0.65 min (Método A).

20

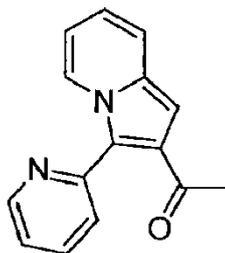
Intermedio I1: 1-(3-fenilindolizin-2-il)etan-1-ona



25 Una mezcla de 1-(indolizin-2-il)etan-1-ona (0.250 g, 1.57 mmol disponible en el mercado), Pd(OAc)₂ (0.018 g, 0.0785 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.051 g, 0.157 mmol) y Cs₂CO₃ (1.530 g, 4.71 mmol) se enjuagó con nitrógeno y se añadió tolueno (3 mL) seguido de clorobenceno (0.320 mL, 3.52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se calentó a 130°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite[®]. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice SNAP (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 93:7) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.095 g, 0.40 mmol, 26% de rendimiento). MS/ESI⁺ 236.1 [MH]⁺, Rt = 1.11 min (Método A).

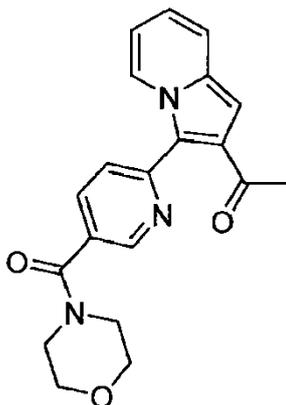
30

Intermedio I2: 1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etan-1-ona



Una mezcla de 1-(indolizin-2-il)etan-1-ona (0.250 g, 1.57 mmol), Pd(Oac)₂ (0.018 g, 0.0785 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.051 g, 0.157 mmol) y Cs₂CO₃ (1.535 g, 4.71 mmol) se enjuagó con nitrógeno y se agregó tolueno (3 mL) seguido de 2-cloropiridina (0.223 mL, 2.36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se calentó a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(Oac)₂ adicional (0.018 g, 0.0785 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.051 g, 0.157 mmol) a temperatura ambiente seguidos de 2-cloropiridina (0.148 mL, 1.57 mmol) y la mezcla se calentó a 130°C durante 24 h. Se añadieron Pd(Oac)₂ adicional (0.018 g, 0.0785 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.051 g, 0.157 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 130°C durante 8 h más. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.055 g, 0.233 mmol, 15% de rendimiento). MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺, Rt = 0.66 min (Método A).

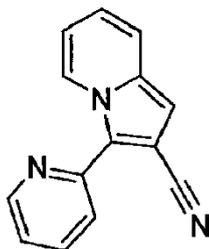
Intermedio I3: 1-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etan-1-ona



A una solución de N,N'-dimetiletilendiamina (0.250 mL, 2.32 mmol + 0.062 mL, 0.580 mmol) en tolueno (6 mL + 1.5 mL) enfriada a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, una solución 2M de trimetilaluminio en tolueno (3.27 mL, 6.54 mmol + 0.817 mL, 1.63 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Una solución de 3-[5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il]indolizin-2-carboxilato de etilo H47 (0.800 g, 2.11 mmol + 0.200 g, 0.527 mmol) en tolueno (6 mL + 1.5 mL) se añadió y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución acuosa de HCl IN y se extrajo con EtOAc; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.

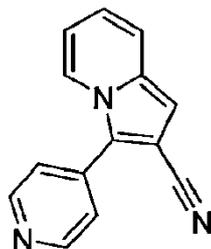
El crudo combinado se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (0.140 g, 0.401 mmol, 15% de rendimiento). MS/ESI⁺ 350.2 [MH]⁺, Rt = 0.78 min (Método A).

Intermedio J1: 3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbonitrilo



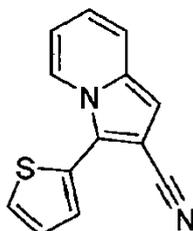
Una mezcla de indolizin-2-carbonitrilo B5 (1.3 g, 9.14 mmol), Pd(OAc)₂ (0.102 g, 0.46 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.298 g, 0.914 mmol) y Cs₂CO₃ (8.93 g, 27.42 mmol) se enjuagó con nitrógeno y se añadió tolueno (5 mL) seguido de 2-cloropiridina (1.7 mL, 18.28 mmol). La reacción se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite®; el filtrado se evaporó hasta sequedad y el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano: DCM = 61:39) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1.226 g, 5.59 mmol, 61% de rendimiento) MS/ESI⁺ 220.1 [MH]⁺, Rt = 1.05 min (Método A).

Intermedio J2: 3-(piridin-4-il)indolizin-2-carbonitrilo



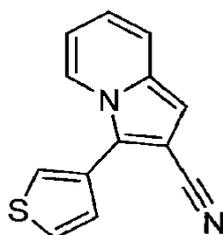
Preparado de manera similar al intermedio J1, a partir de indolizin-2-carbonitrilo B5 (0.150 g, 1.05 mmol), Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.053 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.034 g, 0.105 mmol), Cs₂CO₃ (1.026 g, 3.15 mmol), tolueno (1.8 mL) y 4-cloropiridina (0.240 g, 2.11 mmol), calentando a 130°C durante la noche. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM a DCM: EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.095 g, 0.433 mmol, 41% de rendimiento). MS/ESI⁺ 220.1 [MH]⁺, Rt = 0.53 min (Método A).

Intermedio J3: 3-(tiofen-2-il)indolizin-2-carbonitrilo



Preparado de manera similar al intermedio J1, partiendo de indolizin-2-carbonitrilo B5 (0.150 g, 1.05 mmol), Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.053 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.034 g, 0.105 mmol), Cs₂CO₃ (1.026 g, 3.15 mmol), tolueno (2 mL) y 2-clorotiofeno (0.195 mL, 2.11 mmol), a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.053 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.034 g, 0.105 mmol) y 2-clorotiofeno (0.195 mL, 2.11 mmol) adicionales calentando a la misma temperatura durante 24 h más. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5); se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano: DCM = 95:5 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título (0.072 g). MS/ESI⁺ 225.0 [MH]⁺, Rt = 1.13 min (Método A).

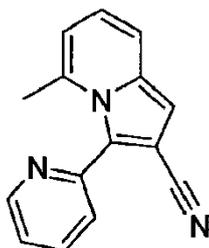
Intermedio J4: 3-(tiofen-3-il)indolizin-2-carbonitrilo



Preparado de manera similar al intermedio J1, partiendo de indolizin-2-carbonitrilo B5 (0.150 g, 1.05 mmol), Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.053 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.034 g, 0.105 mmol), Cs₂CO₃ (1.026 g, 3.15 mmol),

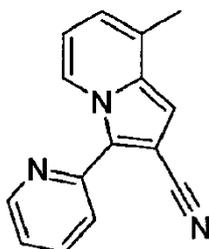
- 5 tolueno (2 mL) y 3-clorotiofeno (0.196 mL, 2.11 mmol), a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ adicional (0.012 g, 0.053 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.034 g, 0.105 mmol) y 3-clorotiofeno (0.195 mL, 2.11 mmol) calentando a la misma temperatura durante 24 h más. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional (0.097 g). MS/ESI⁺ 225.0 [MH]⁺, Rt = 1.12 min (Método A).

Intermedio J5: 5-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbonitrilo



- 10 Preparado de manera similar al intermedio J1, a partir de 5-metilindolizin-2-carbonitrilo B6 (0.567 g, 3.63 mmol), Pd(OAc)₂ (0.081 g, 0.363 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.236 g, 0.726 mmol), Cs₂CO₃ (3.55 g, 10.89 mmol), tolueno (7 mL) y 2-cloropiridina (0.687 mL, 7.26 mmol), a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ (0.0081 g, 0.363 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.236 g, 0.726 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 130°C durante 48 h más. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 90:10) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.084 g, 0.036 mmol, 10% de rendimiento). MS/ESI⁺ 234.1 [MH]⁺, Rt = 0.95 min (Método A).

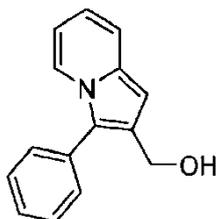
Intermedio J6: 8-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbonitrilo



- 20 Preparado de manera similar al intermedio J1, a partir de 8-metilindolizin-2-carbonitrilo B7 (0.245 g, 1.57 mmol), Pd(OAc)₂ (0.035 g, 0.157 mmol), tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.102 g, 0.314 mmol), Cs₂CO₃ (1.530 g, 4.71 mmol) y 2-cloropiridina (0.296 mL, 3.13 mmol), a 130°C durante la noche. Se añadieron Pd(OAc)₂ (0.035 g, 0.157 mmol) y tetrafluoroborato de triciclopentilfosfina (0.102 g, 0.314 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 130°C durante otras 12 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5). Se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano: DCM = 50:50 a 100% de DCM) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.164 g, 0.70 mmol, 45% de rendimiento). MS/ESI⁺ 234.1 [MH]⁺, Rt = 1.16 min (Método A).

Intermedio K1: (3-fenilindolizin-2-il)metanol

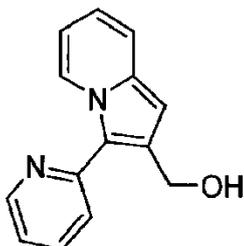
30



A una solución de 3-fenilindolizin-2-carboxilato de etilo H1 (0.475 g, 1.79 mmol) en DCM (19 mL) enfriada a -78°C bajo nitrógeno, una solución de DIBAL 1M en tolueno (5.37 mL, 5.37 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos y la

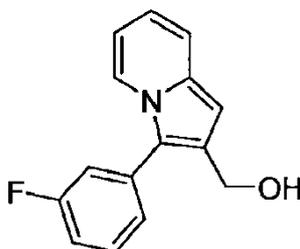
- 5 reacción se agitó a -78°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción fue detenida mediante la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro de amonio y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo varias veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un tubo separador de fases que se lava con DCM, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido fluorescente de color verde amarillo (0.360 g, 1.61 mmol, 90% de rendimiento). MS/ESI⁺ 224.1 [MH]⁺, Rt = 0.99 min (Método A).

Intermedio K2: [3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol



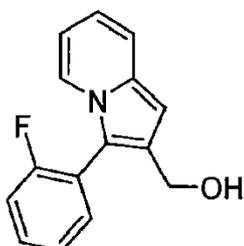
- 10 Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato H2 (0.554 g, 2.08 mmol), agitando durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.402 g, 1.79 mmol, 86% de rendimiento). MS/ESI⁺ 225.1 [MH]⁺, Rt = 0.54 min (Método A).

- 15 Intermedio K3: [3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol



- 20 Preparado de manera similar al intermedio K1, a partir de 3-(3-fluorofenil)indolizin-2-carboxilato de etilo H3 (0.674 g, 2.38 mmol), agitando durante 1.5 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.400 g, 1.66 mmol, 70% de rendimiento). MS/ESI⁺ 242.1 [MH]⁺, Rt = 1.01 min (Método A).

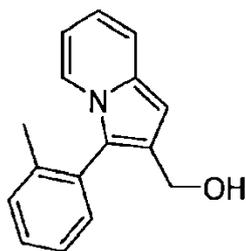
Intermedio K4: [3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol



- 25 Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(2-fluorofenil)indolizin-2-carboxilato de etilo H4 (0.638 g, 2.25 mmol), agitando durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde pálido (0.448 g, 1.857 mmol, 82% de rendimiento). MS/ESI⁺ 242.1 [MH]⁺, Rt = 0.96 min (Método B).

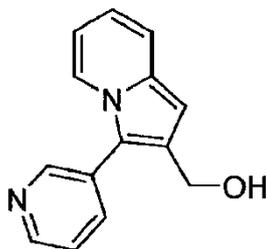
Intermedio K5: [3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanol

- 30



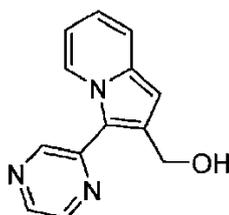
5 Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(2-metilfenil)indolizin-2-carboxilato de etilo H5 (2.65 mmol), agitando durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano): EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde pálido fluorescente (0.443 g, 1.867 mmol, 71% de rendimiento). MS/ESI⁺ 238.2 [MH]⁺, Rt = 1.05 min (Método A).

Intermedio K6: [3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]metanol



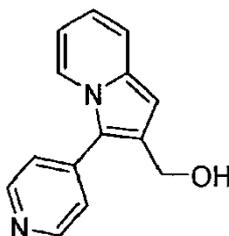
10 Preparado de manera similar al intermedio K1, a partir de 3-(piridin-3-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H6 (0.344 g, 1.29 mmol), agitando durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.234 g, 1.04 mmol, 81% de rendimiento). MS/ESI⁺ 225.1 [MH]⁺, Rt = 0.48 min (Método A).

Intermedio K7: [3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]metanol



15 Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(pirazin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H7 (0.098 g, 0.367 mmol), agitando durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM a DCM: EtOAc = 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.042 g, 0.186 mmol, 51% de rendimiento). MS/ESI⁺ 226.1 [MH]⁺, Rt = 0.74 min (Método A).

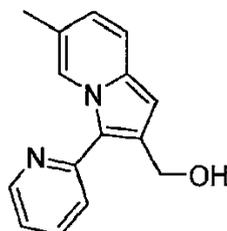
20 Intermedio K8: [3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]metanol



Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(piridin-4-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H8 (0.250 g, 0.939 mmol), agitando durante 2 h, y la reacción fue detenida mediante la adición gota a gota de una solución saturada

de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el compuesto del título crudo se usó sin ninguna purificación adicional (0.200 g, 0.892 mmol, 95% de rendimiento). MS/ESI⁺ 225.1 [MH]⁺, Rt = 0.38 min (Método A).

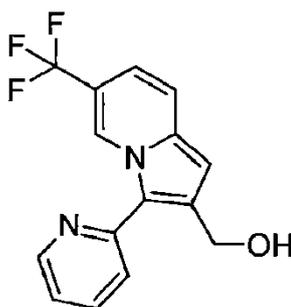
Intermedio K9: [6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol



5

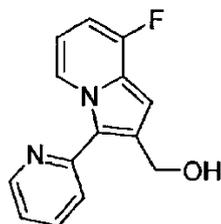
Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H9 (0.197 g, 0.70 mmol), agitando durante 30 minutos, y la reacción fue detenida mediante adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el compuesto del título crudo se usó sin ninguna purificación adicional (0.136 g, 0.57 mmol, 81% de rendimiento). MS/ESI⁺ 239.2 [MH]⁺, Rt = 0.63 min (Método A).

10 Intermedio K10: [3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]metanol



15 Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-carboxilato de etilo H10 (0.255 g, 0.763 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción se detiene mediante la adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el compuesto del título crudo, obtenido como un sólido amarillo pálido, se usó sin ninguna purificación adicional (0.197 g, 0.674 mmol, 88% de rendimiento). MS/ESI⁺ 239.3 [MH]⁺, Rt = 1.02 min (Método A).

Intermedio K11: [8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol

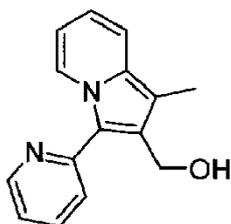


20

Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H11 (0.140 g, 0.49 mmol), agitando durante 1 h, y el compuesto del título en crudo (0.120 g, 0.49 mmol, rendimiento cuantitativo) se utilizó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 243.1 [MH]⁺, Rt = 0.71 min (Método A).

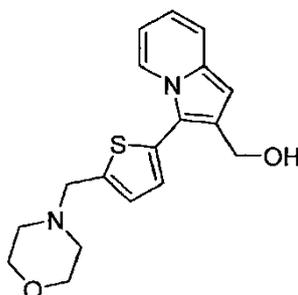
Intermedio K12: [1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol

25



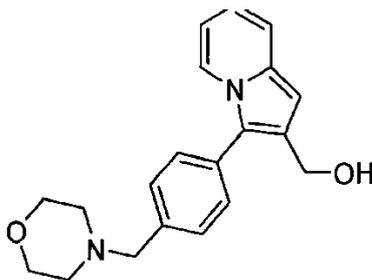
- 5 Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 1-metil-3-(piridin-4-il)indolizín-2-carboxilato de etilo H12 (0.088 g, 0.314 mmol), agitando durante 2 h, y la reacción fue detenida mediante adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el compuesto del título crudo se usó sin ninguna purificación adicional (0.061 g, 0.256 mmol, 82% de rendimiento). MS/ESI⁺ 239.1 [MH]⁺, Rt = 0.60 min (Método A).

Intermedio K13: {3-[5-(morfolín-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizín-2-il}metanol



- 10 Se preparó de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-[5-(morfolín-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizín-2-carboxilato de etilo H13 (0.569 g, 1.53 mmol), agitando durante 1 hora, y la reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.364 g, 1.11 mmol, 72% de rendimiento). MS/ESI⁺ 328.2 [MH]⁺, Rt = 0.50 min (Método A).

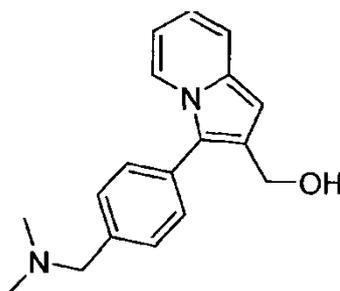
- 15 Intermedio K14: {3-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]indolizín-2-il}metanol



- 20 Se preparó de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-[4-(morfolín-4-ilmetil)fenil]indolizín-2-carboxilato de etilo H14 (0.488 g, 1.34 mmol), agitando durante 3 h, y la reacción fue detenida mediante la adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro (0.271 g, 0.84 mmol, 63% de rendimiento). MS/ESI⁺ 323.3 [MH]⁺, Rt = 0.50 min (Método A).

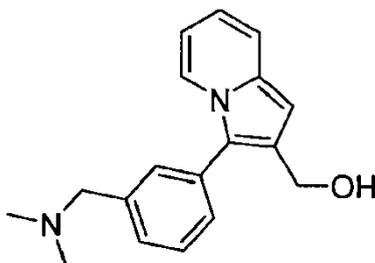
Intermedio K15: (3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizín-2-il)metanol

25



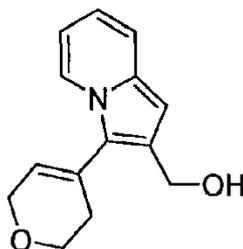
Se preparó de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-carboxilato de etilo H15 (0.421 g, 1.30 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción fue detenida mediante adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.235 g, 0.83 mmol, 64% de rendimiento). MS/ESI⁺ 281.2 [MH]⁺, Rt = 0.49 min (Método A).

Intermedio K16: (3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)metanol



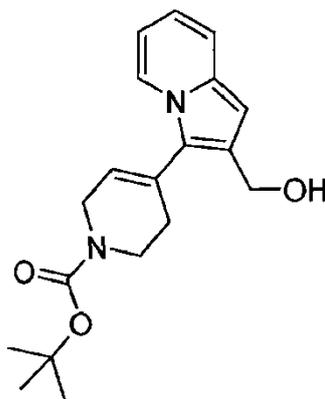
0448] Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-carboxilato de etilo H16 (0.457 g, 1.42 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción fue detenida mediante adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.285 g, 1.02 mmol, 71% de rendimiento). MS/ESI⁺ 281.3 [MH]⁺, Rt = 0.52 min (Método A).

Intermedio K17: [3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]metanol



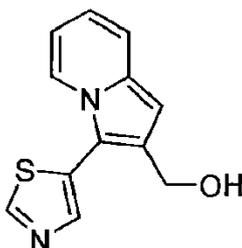
Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H17 (0.134 g, 0.49 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.078 g, 0.34 mmol, 70% de rendimiento). MS/ESI⁺ 230.1 [MH]⁺, Rt = 0.79 min (Método A).

Intermedio K18: 4-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo



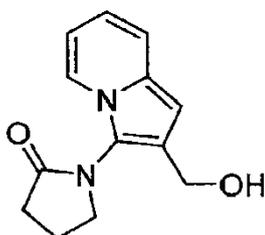
Preparado de manera similar al intermedio K1, a partir de 3-(1-((tert-butoxi)carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)indolizín-2-carboxilato de etilo H18 (0.370 g, 0.91 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción fue detenida mediante la adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.194 g, 0.59 mmol, 65% de rendimiento). MS/ESI⁺ 329.3 [MH]⁺, Rt = 1.08 min (Método A).

Intermedio K19: [3-(1,3-tiazol-5-il)indolizín-2-il]metanol



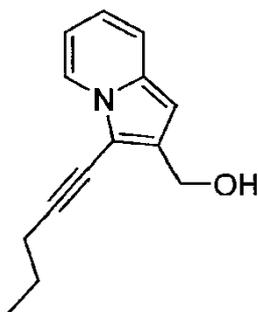
Se preparó de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(1,3-tiazol-5-il) indolizín-2-carboxilato de etilo H19 (0.169 g, 0.62 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción fue detenida mediante adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el compuesto del título crudo se usó sin ninguna purificación adicional (0.143 g, 0.62 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 231.1 [MH]⁺, Rt = 0.75 min (Método A).

Intermedio K20: 1-[2-(hidroximetil)indolizín-3-il]pirrolidin-2-ona



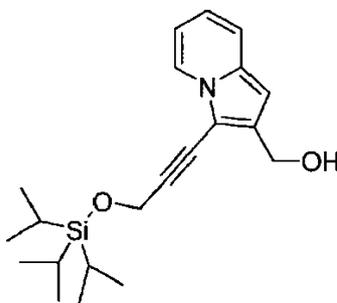
Se preparó de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(2-oxopirrolidin-1-il) indolizín-2-carboxilato de etilo H20 (0.315 g, 1.16 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción fue detenida mediante la adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.057 g, 0.27 mmol, 21% de rendimiento). MS/ESI⁺ 231.2 [MH]⁺, Rt = 0.61 min (Método A).

Intermedio K21: [3-(pent-1-in-1-il)indolizín-2-il]metanol



Se preparó de manera similar al intermedio K1, partiendo de 3-(pent-1-in-1-il) indolizin-2-carboxilato H21 (0.260 g, 1.02 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción fue detenida gota a gota mediante la adición de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de sodio y potasio; el compuesto del título crudo se usó sin ninguna purificación adicional (0.217 g, 1.02 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 214.2 [MH]⁺, Rt = 1.09 min (Método A).

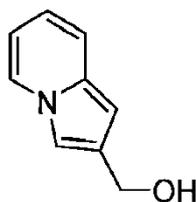
Intermedio K22: [3-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi prop-1-in-1-il)indolizin-2-il]metanol



Preparado de manera similar al intermedio K1, a partir de 3-(3-[[tris(propan-2-il) silil]oxi]prop-1-in-1-il) indolizin-2-carboxilato de etilo H23 (0.501 g, 1.25 mmol), agitando durante 1 h, y la reacción fue detenida mediante la adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio; el compuesto del título crudo se usó sin ninguna purificación adicional (0.393 g, 1.10 mmol, 88% de rendimiento). MS/ESI⁺ 358.1 [MH]⁺, Rt = 1.55 min (Método A).

Intermedio K23: indolizin-2-ilmetanol

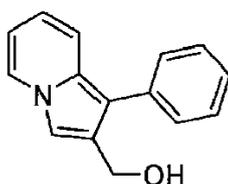
15



Preparado de manera similar al intermedio K1, a partir de indolizin-2-carboxilato de etilo B1 (0.500 g, 2.642 mmol), agitando durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.334 g, 2.269 mmol, 86% de rendimiento). MS/ESI⁺ 148.0 [MH]⁺, Rt = 0.30 min. (Método A).

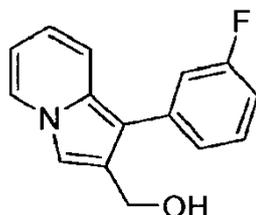
20

Intermedio K24: (1-fenilindolizin-2-il)metanol



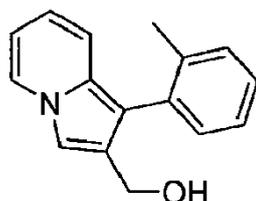
Preparado de forma similar al intermedio K1, a partir de 1-fenilindolizin-2-carboxilato de etilo H24 (0.475 g, 1.79 mmol), agitando durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM: ciclohexano = 90:10 a 100% DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.230 g, 1.03 mmol, 57% de rendimiento). MS/ESI⁺ 224.1 [MH]⁺, Rt = 0.97 min (Método A).

5 Intermedio K25: [1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol



10 Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 1-(3-fluorofenil) indolizin-2-carboxilato de etilo H25 (0.585 g, 2.06 mmol), agitando durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM: ciclohexano = 90:10 a 100% DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite azul (0.330 g, 1.36 mmol, 66.3% de rendimiento). MS/ESI⁺ 242.1 [MH]⁺, Rt = 1.02 min (Método A).

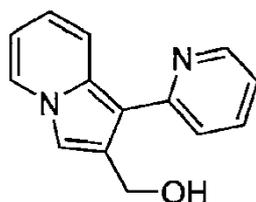
Intermedio K26 [1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanol



15 Preparado de manera similar al intermedio K1, partiendo de 1-(2-metilfenil)indolizin-2-carboxilato de etilo H26 (0.547 g, 1.95 mmol), agitando durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM: ciclohexano = 90:10 a 100% DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.230 g, 0.96 mmol, 50% de rendimiento). MS/ESI⁺ 238.1 [MH]⁺, Rt = 0.99 min (Método A).

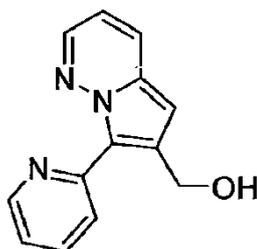
Intermedio K27: [1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol

20



25 Preparado de manera similar al intermedio K1, a partir de 1-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H27 (0.446 g, 1.67 mmol), agitando durante 15 minutos, y el compuesto del título crudo obtenido después del tratamiento se usó sin ninguna purificación adicional (0.358 g, 1.59 mmol, 96% de rendimiento). MS/ESI⁺ 225.1 [MH]⁺, Rt = 0.38 min (Método A).

Intermedio K28: [7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]metanol

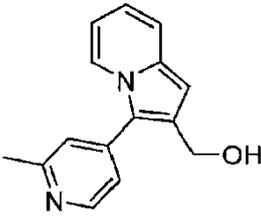
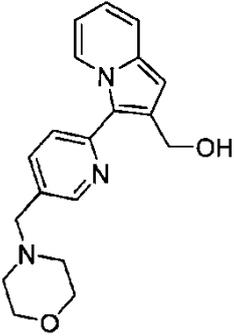
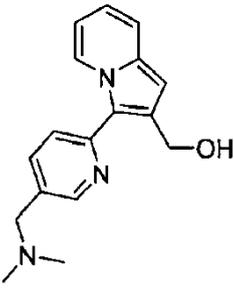
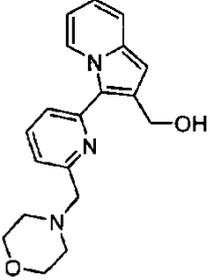


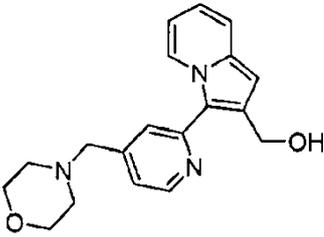
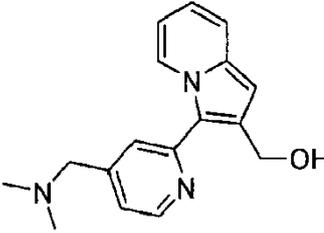
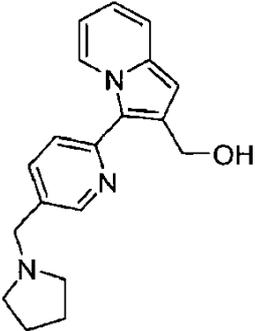
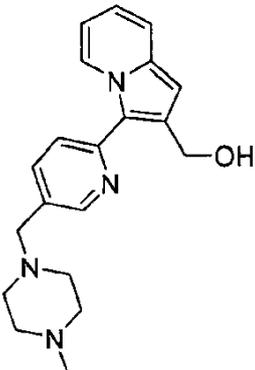
5 A una solución de 7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo H28 (0.120 g, 0.47 mmol) en DCM (3.7 mL) enfriado a -78°C bajo nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de DIBALH 1M en tolueno (0.95 ml, 0.95 mmol) durante 10 minutos y la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió DIBAL 1M adicional en tolueno
 10 (0.23 ml, 0.23 mmol) gota a gota durante 10 minutos. y la reacción se agitó a -78°C durante 1 h más. La mezcla de reacción fue detenida mediante la adición gota a gota de solución saturada de cloruro de amonio y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un tubo separador de fases, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.078 g, 0.35 mmol, 74% de rendimiento). MS/ESI⁺ 226.1 [MH]⁺, Rt = 0.39 min (Método A).

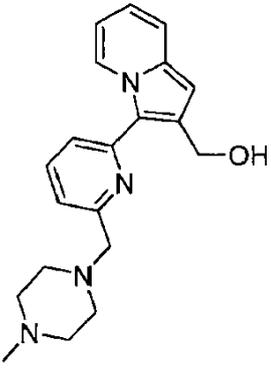
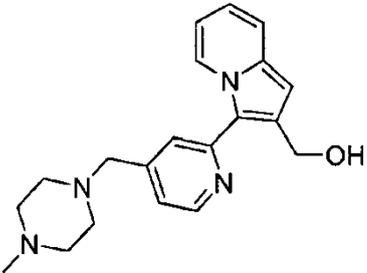
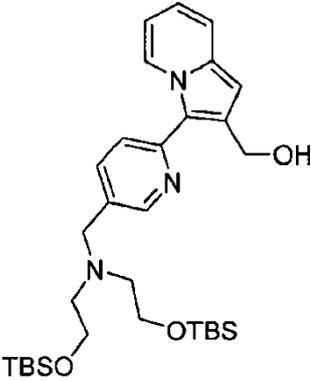
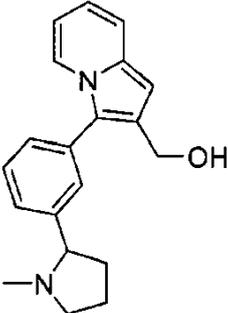
Los intermedios K29 - 45, K47, K50 - 52, K54 - 66 y K-68 - 71 que se encuentran en la tabla a continuación pueden prepararse a partir de intermedios adecuados reportados a continuación, siguiendo procedimientos similares a los del compuesto K1.

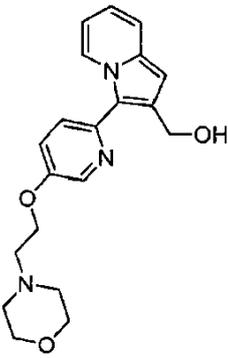
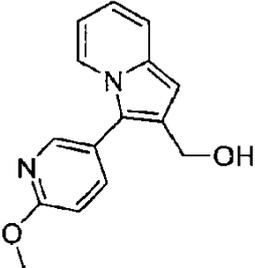
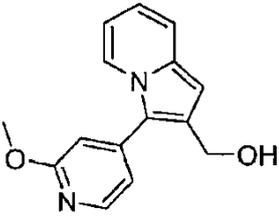
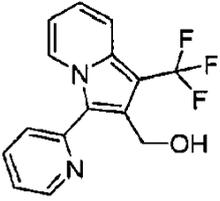
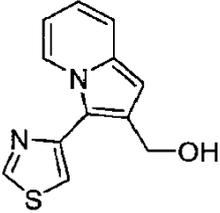
15

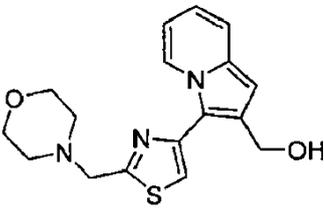
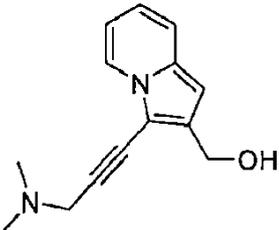
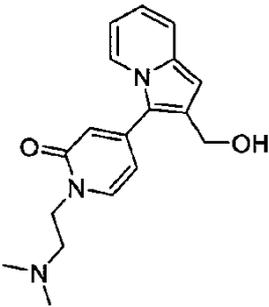
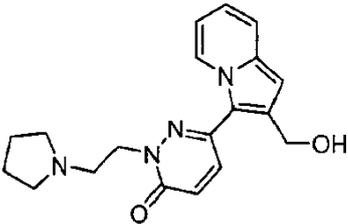
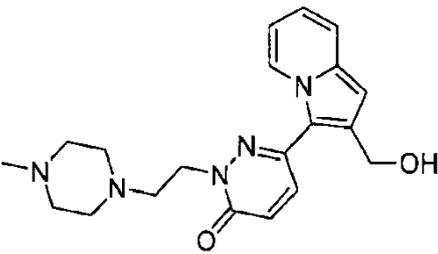
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
K29	[7-cloro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol		H29	MS/ESI ⁺ 259.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.85 min (Método A)
K30	[7-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol		H30	MS/ESI ⁺ 239.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.63 min (Método A)
K31	[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]metanol		H31	MS/ESI ⁺ 239.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.40 min (Método A)

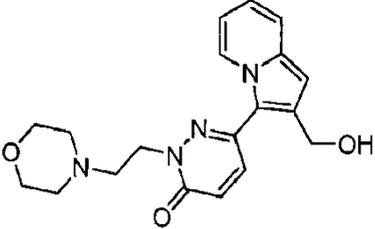
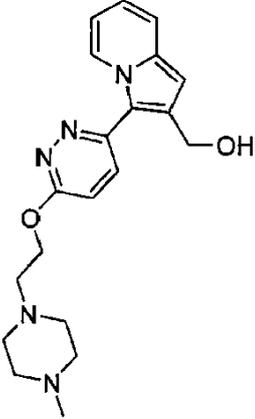
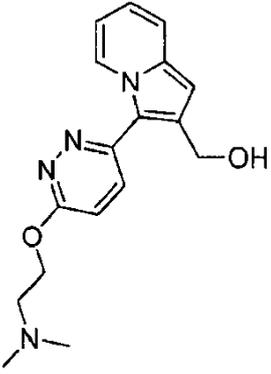
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
				
K32	{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}metanol		H32	MS/ESI ⁺ 324.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.42 min (Método A)
K33	(3-[5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il)metanol		H33	MS/ESI ⁺ 282.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.40 min (Método A)
K34	{3-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}metanol		H34	MS/ESI ⁺ 324.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46 min (Método A)
K35	{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}metanol		H35	MS/ESI ⁺ 324.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.44 min (Método A)

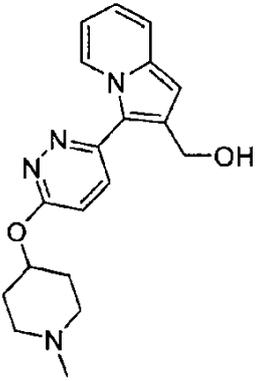
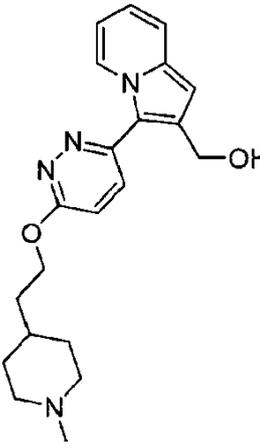
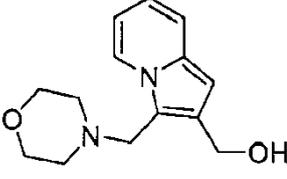
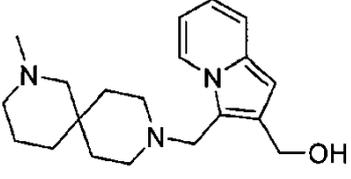
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
				
K36	(3-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)metanol		H36	MS/ESI ⁺ 282.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.43 min (Método A)
K37	{3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}metanol		H37	MS/ESI ⁺ 308.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.44 min (Método A)
K38	(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)metanol		H38	MS/ESI ⁺ 337.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.38 - 0.40 min (Método A)
K39	(3-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)metanol		H39	MS/ESI ⁺ 337.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.44 min (Método A)

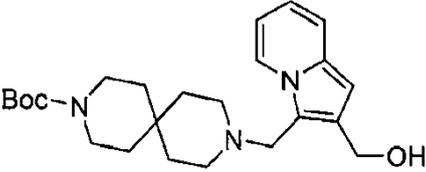
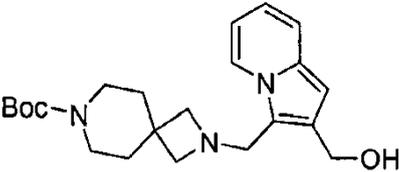
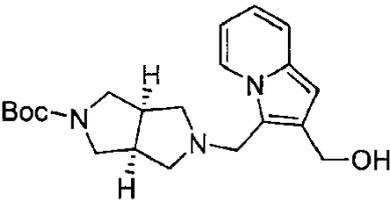
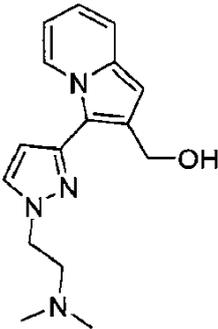
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
				
K40	(3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)metanol		H40	MS/ESI ⁺ 337.5 [MH] ⁺ , Rt = 0.36 min (Método A)
K41	(3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatrídecán-7-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)metanol		H41	MS/ESI ⁺ 570.5 [MH] ⁺ , Rt = 1.16 min (Método A)
K42	{3-[3-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]indolizin-2-il}metanol		H42	MS/ESI ⁺ 307.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.53 min (Método A)

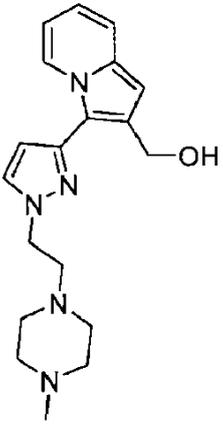
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
K43	(3-{5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-2-il}indolizin-2-il)metanol		H43	MS/ESI ⁺ 354.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.82 min (Método C)
K44	[3-(6-metoxipiridin-3-il)indolizin-2-il]metanol		H44	MS/ESI ⁺ 255.0 [MH] ⁺ , Rt = 0.88 min (Método A)
K45	[3-(2-metoxipiridin-4-il)indolizin-2-il]metanol		H45	MS/ESI ⁺ 255.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.80 min (Método A)
K47	[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]metanol		H48	MS/ESI ⁺ 293.2 [MH] ⁺ , Rt = 1.00 min (Método A)
K50	[3-(1,3-tiazol-4-il)indolizin-2-il]metanol		H52	MS/ESI ⁺ 231.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.82 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
K51	{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]indolizin-2-il}metanol		H53	MS/ESI ⁺ 330.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.49 min (Método A)
K52	{3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]indolizin-2-il}metanol		H54	MS/ESI ⁺ 228.8 [MH] ⁺ , Rt = 0.39 min (Método A)
K54	1-[2-(dimetilamino)etil]-4-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona		H56	MS/ESI ⁺ 312.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.45 min (Método A)
K55	6-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		H60	MS/ESI ⁺ 339.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.41 - 0.44 min (Método A)
K56	6-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		H61	MS/ESI ⁺ 368.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.43 min (Método A)

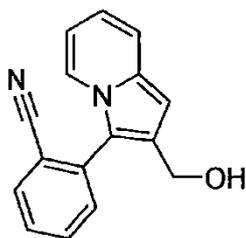
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
K57	6-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		H62	MS/ESI ⁺ 355.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.42 min (Método A)
K58	(3-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)metanol		H63	MS/ESI ⁺ 368.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.41 - 0.43 min (Método A)
K59	(3-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)metanol		H64	MS/ESI ⁺ 313.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46 min (Método A)
K60	(3-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)metanol		H65	MS/ESI ⁺ 339.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.45 - 0.47 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
				
K61	(3-{6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)metanol		H66	MS/ESI ⁺ 367.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.53 min (Método A)
K62	[3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-il]metanol		H67	MS/ESI ⁺ 160.2 encontrado, Rt = 0.75 min (Método C)
K63	[3-({2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il}metil)indolizin-2-il]metanol		H68	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.09 - 8.13 (m, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 6.63 - 6.69 (m, 1 H), 6.51 - 6.57 (m, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 4.91 (t, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.25 - 2.37 (m, 4 H), 2.11 - 2.23 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 1.98 - 2.10

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
				(m, 2 H), 1.16 - 1.51 (m, 8 H)
K64	9-[[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo		H69	MS/ESI ⁺ 414.5 [MH] ⁺ , Rt = 0.67 min (Método A)
K65	2-[[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tert-butilo		H70	MS/ESI ⁺ 386.5 [MH] ⁺ , Rt = 0.60 min (Método A)
K66	(3aR,6aS)-5-[[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]metil]-octahidropirrol[3,4-c]pirrolo-2-carboxilato de tert-butilo		H71	MS/ESI ⁺ 372.3 [MH] ⁺ , Rt = 1.09 min (Método C)
K68	(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)metanol		H75	MS/ESI ⁺ 285.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.44 min (Método A)
K69	(3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)metanol		H76	MS/ESI ⁺ 340.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular	Reactivo	Datos analíticos
			
K70	(3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)metanol	H77	MS/ESI ⁺ 573.5 [MH] ⁺ , Rt = 1.11 min (Método A)
K71	(3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)metanol	H78	MS/ESI ⁺ 327.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.50 min (Método A)

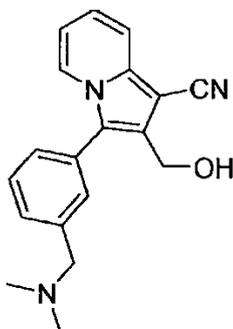
Intermedio K46: 2-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]benzonitrilo



5 A una solución agitada de 3-(2-cianofenil)indolizin-2-carboxilato de etilo H46 (0.240 g, 0.827 mmol) en THF (12 mL), se añadieron solución de LiBH_4 2M en THF (0.83 mL, 1.654 mmol) y MeOH (0.4 mL) y la reacción se agitó a 50°C durante 2 h. Se añadió solución adicional de 2M LiBH_4 en THF (0.83 mL, 1.654 mmol) y la solución se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O . La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 60:40) para proporcionar el compuesto del título (0.140 g, 0.56 mmol, 68% de rendimiento). MS/ESI⁺ 249.2 [MH]⁺, Rt = 0.89 min (Método A).

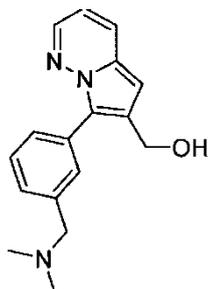
Intermedio K48: 3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-(hidroximetil)indolizin-1-carbonitrilo

10



15 Preparado de manera similar al intermedio K28, a partir de 1-ciano-3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-carboxilato de etilo H50 (2.7 g, 7.77 mmol) y la reacción fue detenida por adición gota a gota de una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio, para proporcionar el compuesto del título en crudo que se usó sin ninguna purificación adicional (7.77 mmol teóricos, rendimiento considerado cuantitativo). MS/ESI⁺ 306.3 [MH]⁺, Rt = 0.97 min (Método J).

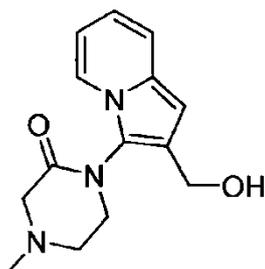
Intermedio K49: (7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol



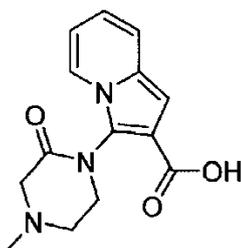
20 Preparado de manera similar al intermedio K28, a partir de 7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo H51 (0.713 g, 2.3 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título (0.530 g, 1.88 mmol, 82% de rendimiento). MS/ESI⁺ 282.3 [MH]⁺, Rt = 0.42 – 0.44 min (Método A).

Intermedio K53: 1-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona

25



Paso 1: ácido 3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)indolizin-2-carboxílico K53a

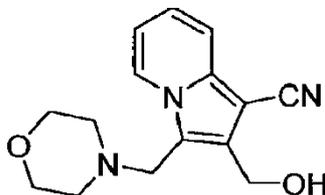


5 El 3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H55 (0.694 g, 2.3 mmol) se disolvió en THF (11.4 mL) y agua (5.5 mL), se añadió hidróxido de litio (0.110 g, 4.6 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 24 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1N y se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La fase acuosa se evaporó y el residuo se recogió con DCM y MeOH y se filtró; la solución filtrada se evaporó a presión reducida. Las dos fracciones se combinaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0.598 g). MS/ESI⁺ 274.2 [MH]⁺, Rt = 0.35 min (Método A).

Paso 2: 1-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona K53

15 Se añadió NaBH₄ (0.166 g, 4.4 mmol) a THF seco (4 mL), y la mezcla se enfrió a 10°C antes de que se añadiera gota a gota BF₃·Et₂O (0.70 mL, 5.72 mmol). Luego se añadió cuidadosamente una solución de ácido 3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)indolizin-2-carboxílico K53a (0.598 g) en THF (2.6 mL), y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 4 h. La reacción se sofocó con metanol; se añadió HCl acuoso al 10% y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a neutralidad con NaOH acuoso al 50% y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 99:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.122 g) que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 260.2 [MH]⁺, Rt = 0.31 min (Método A).

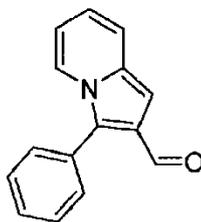
Intermedio K67: 2-(hidroximetil)-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-1-carbonitrilo



25 A una solución de 1-ciano-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-carboxilato de etilo H72 (0.382 g, 1.21 mmol) en THF (24 mL) enfriada a 0°C bajo nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de LiAlH₄ 1M en THF (0.30 mL, 0.3 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió LiAlH₄ 1M adicional en THF (0.12 mL, 0.12 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una nueva porción de LiAlH₄ 1M en THF (0.12 mL, 0.12 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos más. La mezcla de reacción fue detenida mediante la adición en porciones de sulfato de sodio decahidrato, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.145 g, 0.53 mmol, 44% de rendimiento).

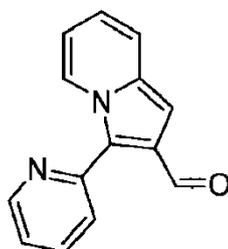
35 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.18 - 8.23 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.66 - 3.72 (m, 4 H), 2.47 - 2.53 (m, 4 H).

Intermedio L1: 3-fenilindolizin-2-carbaldehído



5 A una solución de (3-fenilindolizin-2-il)metanol K1 (0.227 g, 1.016 mmol) en DCM (5 mL), se agregó MnO_2 (1.061 g, 12.20 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C por 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.189 g, 0.854 mmol, 85% de rendimiento). MS/ESI⁺ 222.1 [MH]⁺, Rt = 1.11 min (Método A).

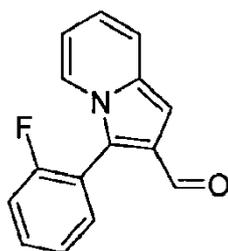
Intermedio L2: 3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído



10 Se preparó de manera similar al intermedio L1 a partir de [3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol K2 (0.185 g, 0.825 mmol) y MnO_2 (1.08 g, 12.37 mmol) y se añadió la mezcla calentado a 50°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.170 g, 0.765 mmol, 93% de rendimiento). MS/ESI⁺ 223.1 [MH]⁺, Rt = 0.84 min (Método A).

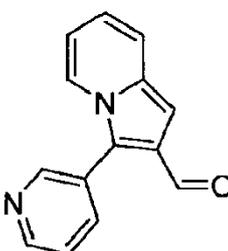
15 A).

Intermedio L3: 3-(2-fluorofenil)indolizin-2-carbaldehído



20 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol K4 (0.202 g, 0.837 mmol) y MnO_2 (1.111 g, 12.813 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.169 g, 0.706 mmol, 84% de rendimiento). MS/ESI⁺ 240.1 [MH]⁺, Rt = 1.11 min (Método A).

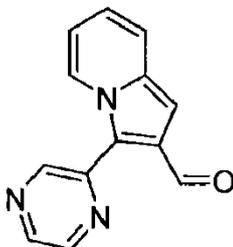
Intermedio L4: 3-(piridin-3-il)indolizin-2-carbaldehído



Preparado de forma similar al intermedio L1, a partir de [3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]metanol K6 (0.200 g, 0.892 mmol) y MnO_2 (0.930 g, 10.70 mmol), a 50°C durante 2 h, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.168 g, 0.756 mmol, 85% de rendimiento). MS/ESI⁺ 223.1 [MH]⁺, Rt = 0.67 min (Método A).

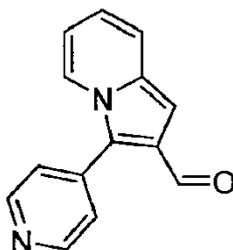
Intermedio L5: 3-(pirazin-2-il)indolizin-2-carbaldehído

5



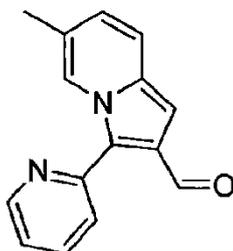
Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]metanol K7 (0.042 g, 0.186 mmol) y MnO_2 (0.194 g, 2.232 mmol), a 50°C durante 2 h, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.037 g, 0.165 mmol, 89% de rendimiento). MS/ESI⁺ 224.0 [MH]⁺, Rt = 0.79 min (Método A).

10 Intermedio L6: 3-(piridin-4-il)indolizin-2-carbaldehído



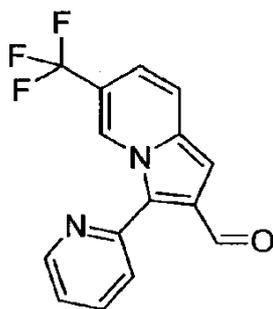
15 Preparado de forma similar al intermedio L1, a partir de [3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]metanol K8 (0.130 g, 0.580 mmol) y MnO_2 (0.762 g, 8.70 mmol), a 50°C por 4 h; después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice 10 g (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.100 g, 0.450 mmol, 78% de rendimiento). MS/ESI⁺ 223.1 [MH]⁺, Rt = 0.51 min (Método A).

Intermedio L7: 6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído



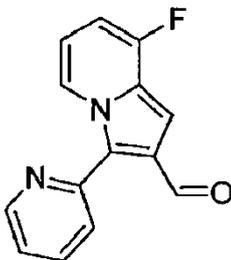
20 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol K9 (0.136 g, 0.57 mmol) y MnO_2 (0.744 g, 8.56 mmol), a 50°C durante 1 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.127 g, 0.53 mmol, 94% de rendimiento). MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺, Rt = 0.93 min (Método A).

Intermedio L8: 3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-carbaldehído



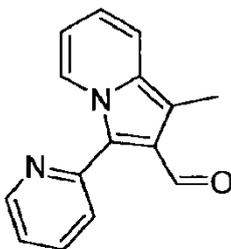
Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]metanol K10 (0.197 g, 0.674 mmol) y MnO_2 (0.879 g, 10.11 mmol), a 50°C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.150 g, 0.517 mmol, 77% de rendimiento). MS/ESI⁺ 291.3 [MH]⁺, Rt = 1.12 min. (Método A).

5 Intermedio L9: 8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído



10 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol K11 (0.120 g, 0.49 mmol) y MnO_2 (0.521 g, 6.00 mmol), a 50°C durante 3 h, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.103 g, 0.43 mmol, 85% de rendimiento). MS/ESI⁺ 241.1 [MH]⁺, Rt = 0.93 min (Método A).

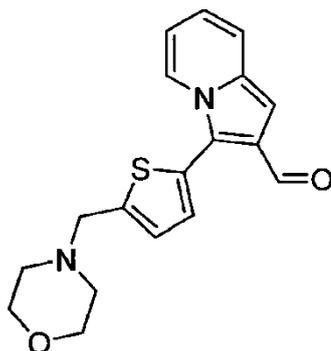
Intermedio L10: 1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído



15 A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0.033 mL) en DCM (1.5 mL) a -78°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente DMSO (0.055 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se añadió lentamente una solución de [1-metil-3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]metanol K12 (0.061 g, 0.256 mmol) en DCM (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h, luego se añadió gota a gota TEA (0.107 mL, 0.768 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más a -78°C . Se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin ninguna purificación adicional (0.046 g, 0.195 mmol, 76% de rendimiento). MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺, Rt = 0.94 min (Método A).

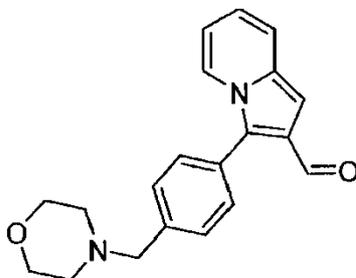
20

Intermedio L11: 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-carbaldehído



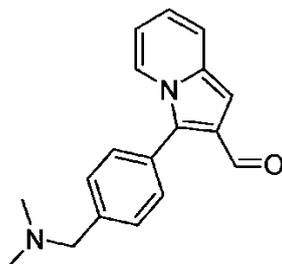
Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de {3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-il}metanol K13 (0.364 g, 1.11 mmol) y MnO_2 (1.447 g, 16.65 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.337 g, 1.03 mmol, 93% de rendimiento). MS/ESI⁺ 327.2 [MH]⁺, Rt = 0.54 min (Método A).

5 Intermedio L12: 3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-carbaldehído



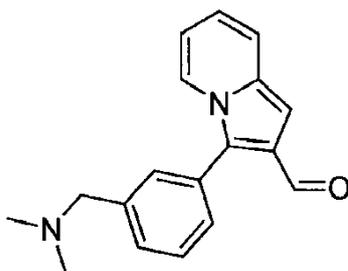
10 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de {3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-il}metanol K14 (0.271 g, 0.84 mmol) y MnO_2 (1.095 g, 12.6 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro (0.240 g, 0.75 mmol, 89% de rendimiento). MS/ESI⁺ 321.2 [MH]⁺, Rt = 0.54 min (Método A).

Intermedio L13: 3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-carbaldehído



15 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de (3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-il)metanol K15 (0.235 g, 0.83 mmol) y MnO_2 (1.082 g, 12.45 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.196 g, 0.70 mmol, 84% de rendimiento). MS/ESI⁺ 279.2 [MH]⁺, Rt = 0.53 min (Método A).

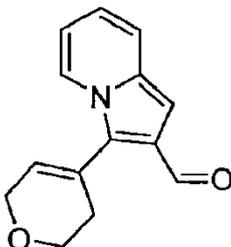
Intermedio L14: 3-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-carbaldehído



Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de 3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)metanol K16 (0.285 g, 1.02 mmol) y MnO_2 (1.330 g, 15.3 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.199 g, 0.71 mmol, 70% de rendimiento). MS/ESI⁺ 279.2 [MH]⁺, Rt = 0.55 min (Método A).

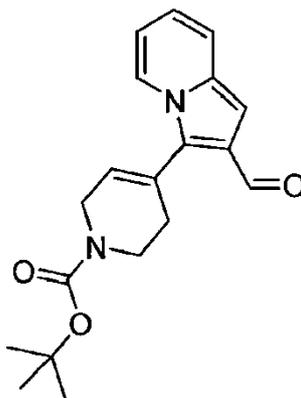
Intermedio L15: 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-carbaldehído

5



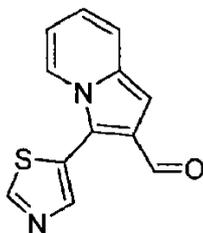
Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]metanol K17 (0.078 g, 0.34 mmol) y MnO_2 (0.440 g, 5.06 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.057 g, 0.25 mmol, 74% de rendimiento). MS ESI⁺ 228.1 [MH]⁺, Rt = 0.89 min (Método A).

10 Intermedio L16: 4-(2-formilindolizin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo



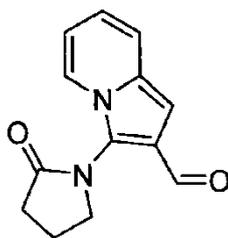
15 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de 4-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo K18 (0.193 g, 0.58 mmol) y MnO_2 (0.888 g, 10.21 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.135 g, 0.41 mmol, 71% de rendimiento). MS/ESI⁺ 327.3 [MH]⁺, Rt = 1.17 min (Método A).

Intermedio L17: 3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-carbaldehído



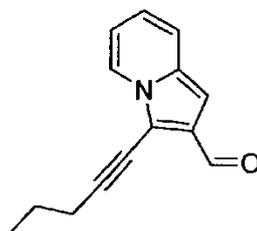
20 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-il]metanol K19 (0.143 g, 0.62 mmol) y MnO_2 (0.808 g, 9.3 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (0.097 g, 0.42 mmol, 68% de rendimiento). MS/ESI⁺ 229.1 [MH]⁺, Rt = 0.83 min (Método A).

Intermedio L18: 3-(2-oxopirrolidin-1-il)indolizin-2-carbaldehído



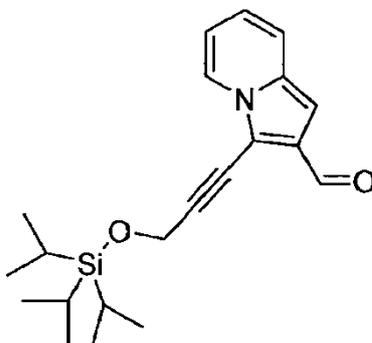
Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de 1-[2-(hidroximetil)indolizin-3-il]pirrolidin-2-ona K20 (0.057 g, 0.25 mmol) y MnO_2 (0.326 g, 3.75 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.036 g, 0.16 mmol, 63% de rendimiento). MS/ESI⁺ 229.1 [MH]⁺, Rt = 0.70 min (Método A).

5 Intermedio L19: 3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-carbaldehído



10 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de {{3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-il]metanol K21 (teórico 1.02 mmol) y MnO_2 (1.330 g, 15.3 mmol), a 50°C durante 4 h. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.158 g, 0.74 mmol, 73%). MS/ESI⁺ 212.1 [MH]⁺, Rt = 1.22 min (Método A).

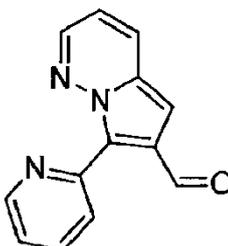
Intermedio L20: 3-(3-{{tris(propan-2-il)silil}oxi}prop-1-in-1-il)indolizin-2-carbaldehído



15 Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [3-(3-{{tris(propan-2-il)silil}oxi}prop-1-il-1-il)indolizin-2-il]metanol K22 (0.392 g, 1.09 mmol) y MnO_2 (1.09 g, 16.35 mmol), a 50°C durante 4 h, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro (0.332 g, 0.93 mmol, 86% de rendimiento). MS/ESI⁺ 356.1 [MH]⁺, Rt = 1.66 min (Método A).

Intermedio L21: 7-(piridm-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carbaldehído

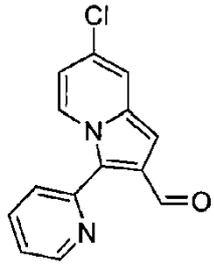
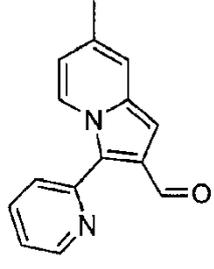
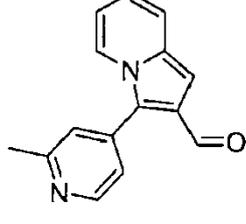
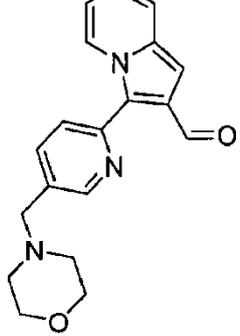
20

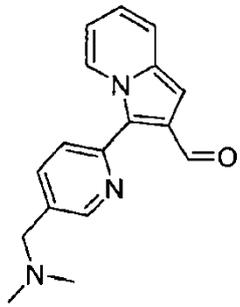
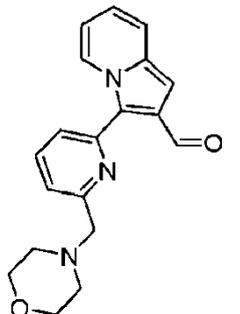
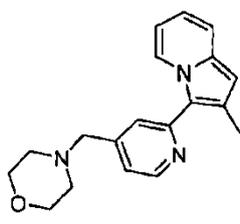
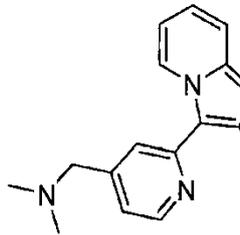


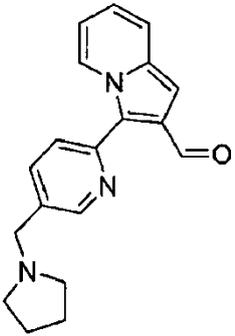
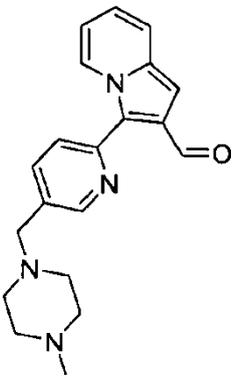
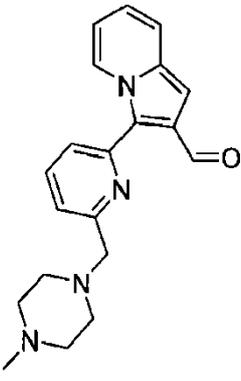
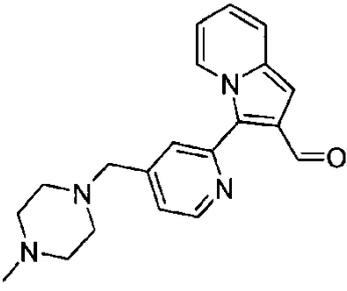
ES 2 750 791 T3

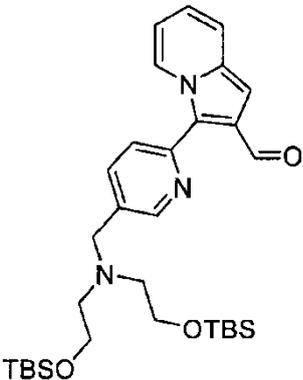
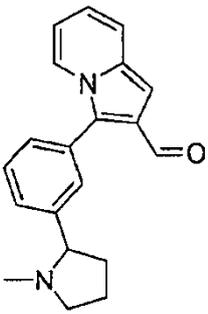
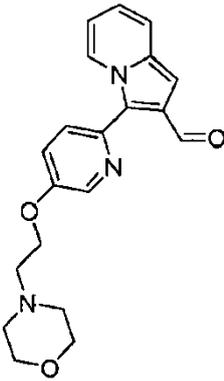
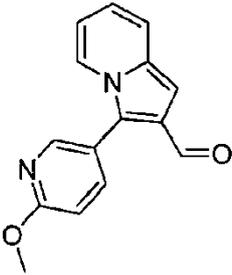
Preparado de manera similar al intermedio L1, a partir de [7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]metanol K28 (0.078 g, 0.35 mmol) y MnO₂ (0.456 g, 5.25 mmol), a 50°C durante 1 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.072 g, 0.32 mmol, 92% de rendimiento). MS/ESI⁺ 224.2 [MH]⁺, Rt = 0.63 min (Método A).

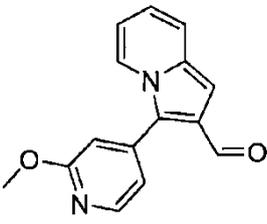
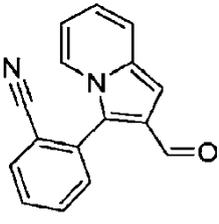
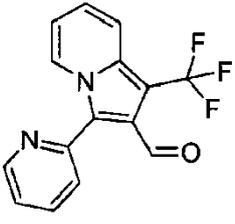
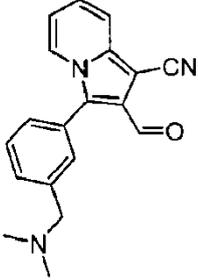
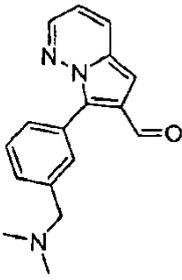
5 Los intermedios L22 - 40 y L42 - 65 encontrados en la tabla a continuación pueden prepararse a partir de intermedios adecuados reportados a continuación siguiendo procedimientos similares a los del compuesto L1.

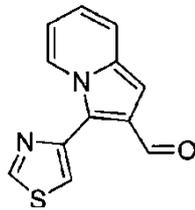
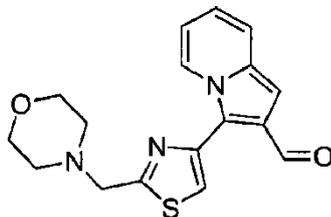
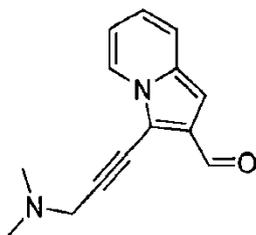
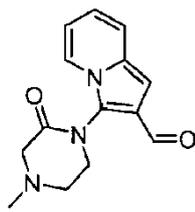
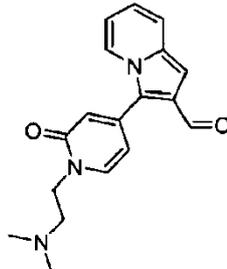
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
L22	7-cloro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído		K29	MS/ESI ⁺ 257.1 [MH] ⁺ , Rt = 1.04 min (Método A)
L23	7-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído		K30	MS/ESI ⁺ 237.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.96 min (Método A)
L24	3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-carbaldehído		K31	MS/ESI ⁺ 237.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.47 min (Método A)
L25	3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-carbaldehído		K32	MS/ESI ⁺ 322.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.45 min (Método A)

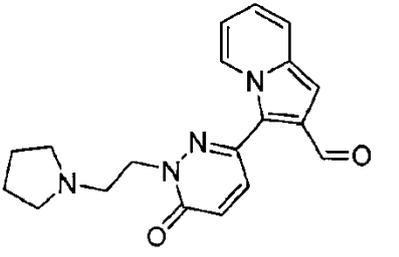
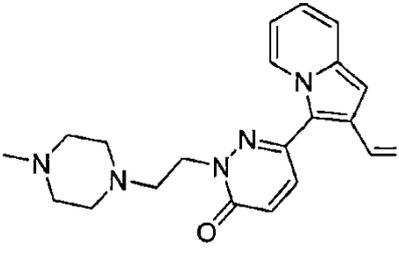
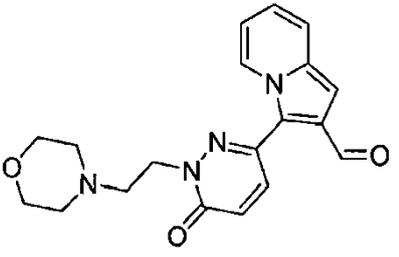
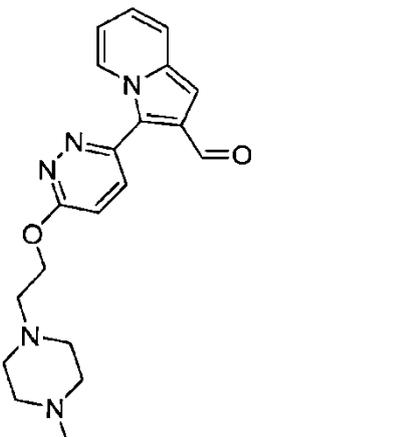
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
L26	3-{5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carbaldehído		K33	MS/ESI ⁺ 280.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.43 min (Método A)
L27	3-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-carbaldehído		K34	MS/ESI ⁺ 322.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)
L28	3-[4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-carbaldehído		K35	MS/ESI ⁺ 322.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)
L29	3-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carbaldehído		K36	MS/ESI ⁺ 280.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.45 min (Método A)
L30	3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-carbaldehído		K37	MS/ESI ⁺ 306.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.47 min (Método A)

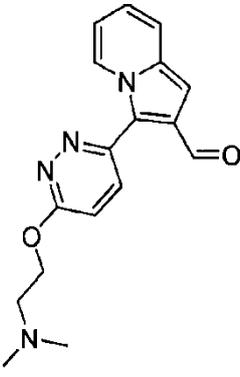
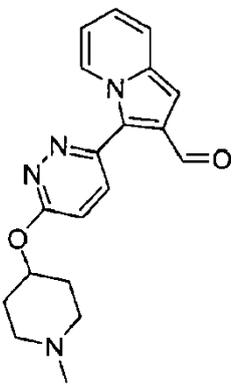
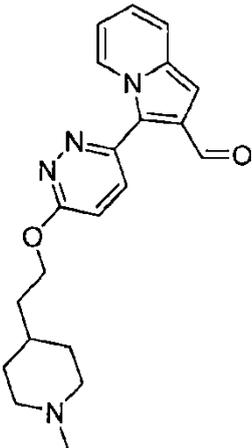
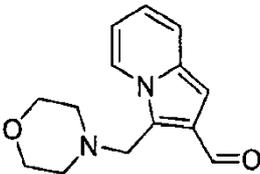
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
L31	3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carbaldehído		K38	MS/ESI ⁺ 335.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)
L32	3-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carbaldehído		K39	MS/ESI ⁺ 335.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.49 min (Método A)
L33	3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-carbaldehído		K40	MS/ESI ⁺ 335.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.47 min (Método A)

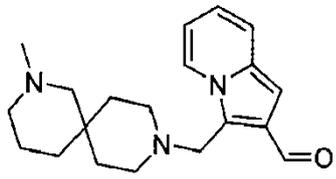
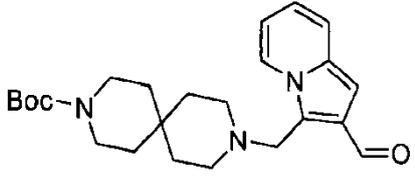
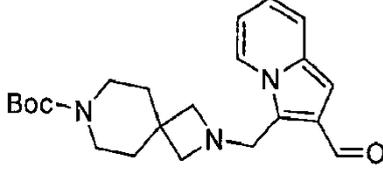
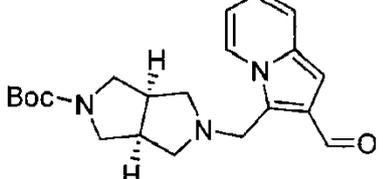
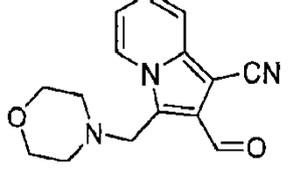
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
L34	3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatrídecán-7-il)metil]piridin-2-il}indolizín-2-carbaldehído		K41	MS/ESI ⁺ 568.5 [MH] ⁺ , Rt = 1.21 min (Método A)
L35	3-[3-(1-metilpirrolidín-2-il)fenil]indolizín-2-carbaldehído		K42	MS/ESI ⁺ 305.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.55 min (Método A)
L36	3-{5-[2-(morfolín-4-il)etoxi]piridin-2-il}indolizín-2-carbaldehído		K43	MS/ESI ⁺ 352.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.88 min (Método C)
L37	3-(6-metoxipiridin-3-il)indolizín-2-carbaldehído		K44	MS/ESI ⁺ 253.2 [MH] ⁺ , Rt = 1.00 min (Método A)

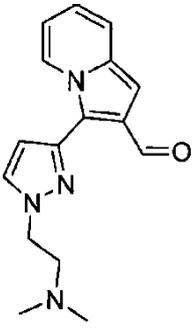
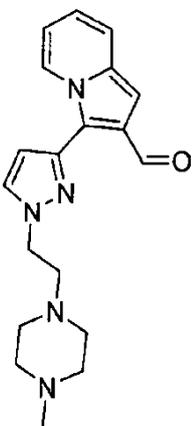
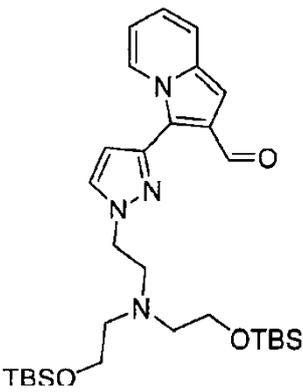
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
L38	3-(2-metoxipiridin-4-il)indolizin-2-carbaldehído		K45	MS/ESI ⁺ 253.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.99 min (Método A)
L39	2-(2-formilindolizin-3-il)benzonitrilo		K46	MS/ESI ⁺ 247.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.97 min (Método A).
L40	3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-carbaldehído		K47	MS/ESI ⁺ 291.2 [MH] ⁺ , Rt = 1.07 min (Método A)
L42	3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-formilindolizin-1-carbonitrilo		K48	MS/ESI ⁺ 304.3 [MH] ⁺ , Rt = 1.02 min (Método J)
L43	7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carbaldehído		K49	MS/ESI ⁺ 280.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.43 - 0.47 min (Método A)

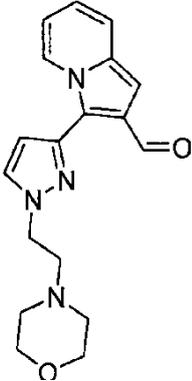
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
L44	3-(1,3-tiazol-4-il)indolizin-2-carbaldehído		K50	MS/ESI ⁺ 229.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.89 min (Método A)
L45	3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]indolizin-2-carbaldehído		K51	MS/ESI ⁺ 328.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.63 min (Método A)
L46	3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]indolizin-2-carbaldehído		K52	MS/ESI ⁺ 226.9 [MH] ⁺ , Rt = 0.43 min (Método A)
L47	3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)indolizin-2-carbaldehído		K53	MS/ESI ⁺ 258.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.35 min (Método A)
L48	3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}indolizin-2-carbaldehído		K54	MS/ESI ⁺ 310.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)
L49	3-{6-oxo-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,6-dihidropiridazin-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K55	MS/ESI ⁺ 337.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46 min

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				(Método A)
L50	3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K56	MS/ESI ⁺ 366.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.43 - 0.46 min (Método A)
L51	3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K57	MS/ESI ⁺ 353.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.41 - 0.44 min (Método A)
L52	3-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K58	MS/ESI ⁺ 366.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.74 min (Método J)
L53	3-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K59	MS/ESI ⁺ 311.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)

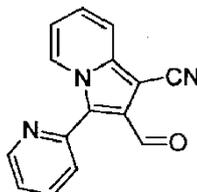
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
L54	3-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridazin-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K60	MS/ESI ⁺ 337.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.51 min (Método A)
L55	3-{6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K61	MS/ESI ⁺ 365.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.57 min (Método A)
L56	3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-carbaldehído		K62	MS/ESI ⁺ 245.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.86 min (Método C)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
L57	3-({2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil}indolizin-2-carbaldehído		K63	MS/ESI ⁺ 326.0 [MH] ⁺ , Rt = 1.30 min (Método J)
L58	9-[(2-formilindolizin-3-il)metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carboxilato de tert-butilo		K64	MS/ESI ⁺ 412.5 [MH] ⁺ , Rt = 0.70 min (Método A)
L59	2-[(2-formilindolizin-3-il)metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tert-butilo		K65	MS/ESI ⁺ 384.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.64 min (Método A)
L60	(3aR,6aS)-5-[(2-formilindolizin-3-il)metil]-octahidropirrol[3,4-c]pirrolo-2-carboxilato de tert-butilo		K66	MS/ESI ⁺ 370.4 [MH] ⁺ , Rt = 1.18 min (Método C)
L61	2-formil-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-1-carbonitrilo		K67	MS/ESI ⁺ 270.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.41 - 0.42 min (Método A)
L62	3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K68	MS/ESI ⁺ 283.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.47 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
L63	3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K69	MS/ESI ⁺ 338.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.49 min (Método A)
L64	3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatrídecán-7-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K70	MS/ESI ⁺ 571.5 [MH] ⁺ , Rt = 1.15 min (Método A)
L65	3-{1-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-carbaldehído		K71	MS/ESI ⁺ 325.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.52 min (Método A)

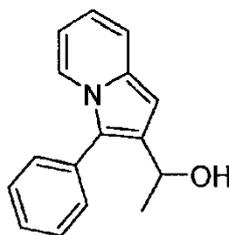
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				

Intermedio L41: 2-formil-3-(piridin-2-il)indolizin-1-carbonitrilo



- 5 A una solución de 1-ciano-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carboxilato de etilo H49 (0.100 g, 0.34 mmol) en DCM (3.5 mL) enfriado a -78°C bajo nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de DIBALH 1M en tolueno (1.02 mL, 1.02 mmol) durante 10 minutos y la reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue detenida mediante la adición en porciones de sulfato de sodio decahidrato, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la fase orgánica se concentró al vacío. La mezcla cruda se disolvió en DCM (3 ml), se añadió MnO_2 (0.295 g, 3.4 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (DCM: EtOAc = 98:2 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.033 g, 0.13 mmol, 40% de rendimiento) MS/ESI⁺ 248.2 [MH]⁺, Rt = 0.83 min (Método A).

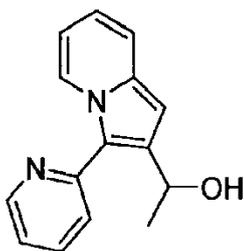
Intermedio M1: 1-(3-fenilindolizin-2-il)etan-1-ol



- 15 a una solución de 3-fenilindolizin-2-carbaldehído L1 (0.188 g, 0.850 mmol) en THF (8 mL) enfriado a 0°C , se agregó solución 3M de MeMgBr en Et_2O (0.420 mL, 1.27 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con 1 mL de MeOH, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con una mezcla de NH_4Cl acuoso saturado y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95: 5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde-marrón (0.190 g, 0.80 mmol, 94% rendimiento). MS/ESI⁺ 238.1 [MH]⁺, Rt = 1.07 min (Método A).

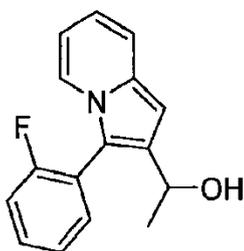
Intermedio M2: 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol

25



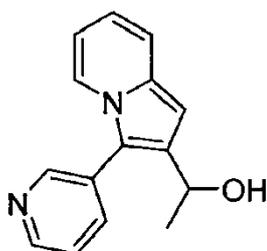
5 Preparado de manera similar como el intermedio M1, partiendo de 3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído L2 (0.990 g, 4.45 mmol), agitando a 0°C durante 30 min, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 65:35) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.02 g, 4.28 mmol, 96% de rendimiento). MS/ESI⁺ 239.2 [MH]⁺, Rt = 0.64 min (Método A).

Intermedio M3: 1-[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]etan-1-ol



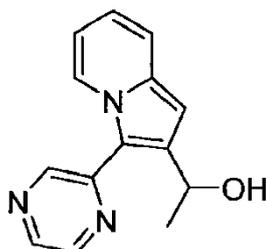
10 Preparado de manera similar al intermedio M1, partiendo de 3-(2-fluorofenil)indolizin-2-carbaldehído L3 (0.169 g, 0.706 mmol), agitando a 0°C durante 30 min, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.171 g, 0.669 mmol, 95% de rendimiento). MS/ESI⁺ 256.2 [MH]⁺, Rt = 1.09 min (Método A).

Intermedio M4: 1-[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



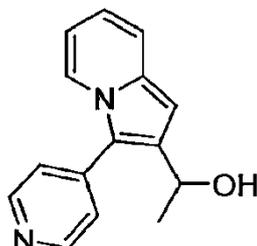
15 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-(piridin-3-il)indolizin-2-carbaldehído L4 (0.167 g, 0.751 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 50:50 a 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.179 g, 0.751 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 239.1 [MH]⁺, Rt = 0.50 min (Método A).

20 Intermedio M5: 1-[3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



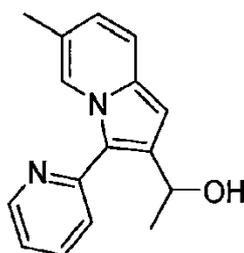
Preparado de manera similar al intermedio M1 a partir de 3-(pirazin-2-il)indolizin-2-carbaldehído L5 (0.037 g, 0.166 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM a DCM:EtOAc = 30:70) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.033 g, 0.138 mmol, 83% de rendimiento). MS/ESI⁺ 240.1 [MH]⁺, Rt = 0.78 min (Método A).

5 Intermedio M6: 1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



10 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-(piridin-4-il)indolizin-2-carbaldehído L6 (0.100 g, 0.450 mmol), agitando a 0°C durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-SN (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.100 g, 0.420 mmol, 93% de rendimiento). MS/ESI⁺ 239.2 [MH]⁺, Rt = 0.43 min (Método A).

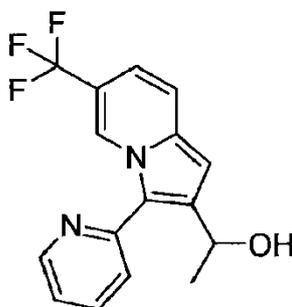
Intermedio M7: 1-[6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



15 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído L7 (0.127 g, 0.53 mmol), agitando a 0°C durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.092 g, 0.36 mmol, 70% de rendimiento). MS/ESI⁺ 253.1 [MH]⁺, Rt = 0.72 min (Método A).

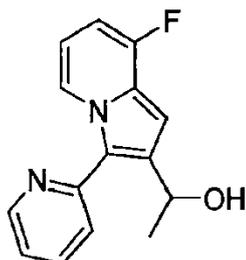
Intermedio M8: 1-[3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]etan-1-ol

20



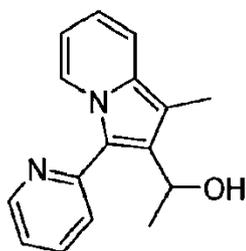
25 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-carbaldehído L8 (0.150 g, 0.517 mmol), agitando a 0°C durante 1 hora, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.145 g, 0.473 mmol, 92% de rendimiento). MS/ESI⁺ 307.3 [MH]⁺, Rt = 1.06 min (Método A).

Intermedio M9: 1-[8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



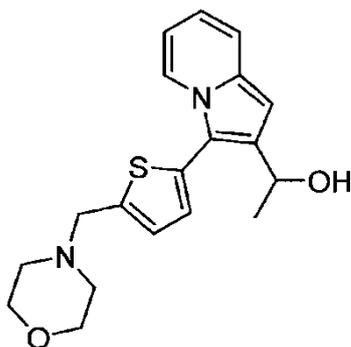
5 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído L9 (0.103 g, 0.43 mmol), agitando a 0°C durante 10 minutos, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.094 g, 0.37 mmol, 85% de rendimiento). MS/ESI⁺ 257.1 [MH]⁺, Rt = 0.78 min (Método A).

Intermedio M10: 1-[1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



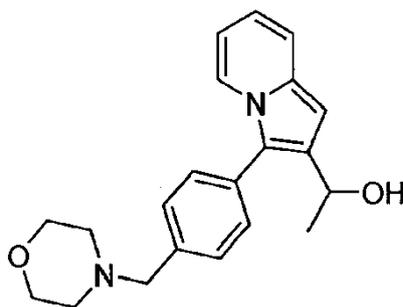
10 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbaldehído L10 (0.071 g, 0.30 mmol), agitando a 0°C durante 30 min, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.052 g, 0.21 mmol, 68% de rendimiento). MS/ESI⁺ 253.1 [MH]⁺, Rt = 0.63 min (Método A).

Intermedio M11: 1-[3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-il]etan-1-ol



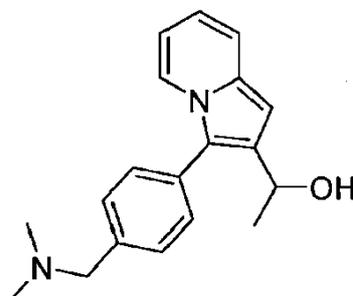
15 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-carbaldehído L11 (0.337 g, 1.03 mmol), agitando a 0°C durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-SN (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.342 g, 0.94 mmol, 92% de rendimiento). MS/ESI⁺ 343.3 [MH]⁺, Rt = 0.55 min (Método A).

20 Intermedio M12: 1-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-il]etan-1-ol



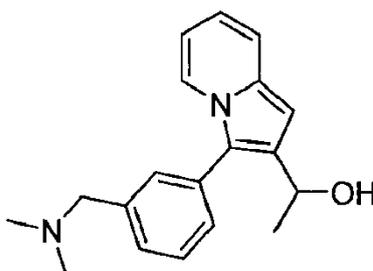
5 Se preparó de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-carbaldehído L12 (0.240 g, 0.75 mmol), agitando a 0°C durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.203 g, 0.60 mmol, 80% de rendimiento). MS/ESI⁺ 337.3 [MH]⁺, Rt = 0.54 min (Método A).

Intermedio M13: 1-(3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-il)etan-1-ol



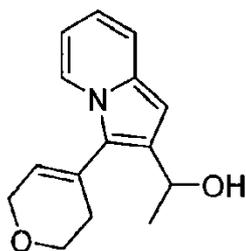
10 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-carbaldehído L13 (0.196 g, 0.70 mmol), agitando a 0°C durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.186 g, 0.63 mmol, 90% de rendimiento). MS/ESI⁺ 295.2 [MH]⁺, Rt = 0.53 min (Método A).

Intermedio M14: 1-(3-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-il)etan-1-ol



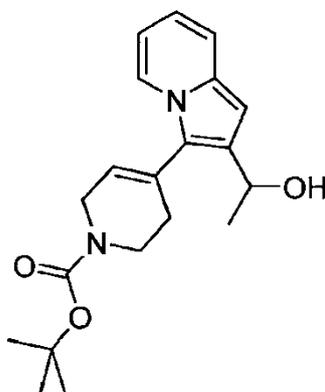
15 Preparado de forma similar al intermedio M1, a partir de 3-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-carbaldehído L14 (0.199 g, 0.71 mmol), agitando a 0°C durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.197 g, 0.67 mmol, 94% de rendimiento). MS/ESI⁺ 295.3 [MH]⁺, Rt = 0.56 min (Método A).

20 Intermedio M15: 1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



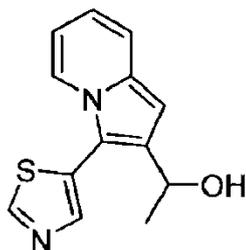
5 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-carbaldehído L15 (0.057 g, 0.25 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.043 g, 0.177 mmol, 71% de rendimiento). MS/ESI⁺ 244.2 [MH]⁺, Rt = 0.85 min (Método A).

Intermedio M16: 4-[2-(1-hidroxietyl)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo



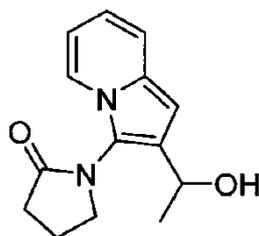
10 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 4-(2-formilindolizin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo L16 (0.134 g, 0.41 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.100 g, 0.29 mmol, 71%). MS/ESI⁺ 343.3 [MH]⁺, Rt = 1.13 min (Método A).

Intermedio M17: 1-[3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



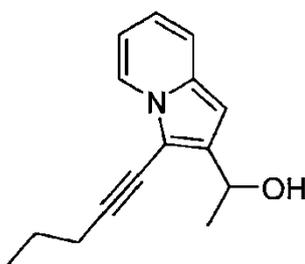
15 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-carbaldehído L17 (0.097 g, 0.42 mmol), agitando a 0°C durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.104 g, 0.42 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 245.1 [MH]⁺, Rt = 0.81 min (Método A).

20 Intermedio M18: 1-[2-(1-hidroxietyl)indolizin-3-il]pirrolidin-2-ona



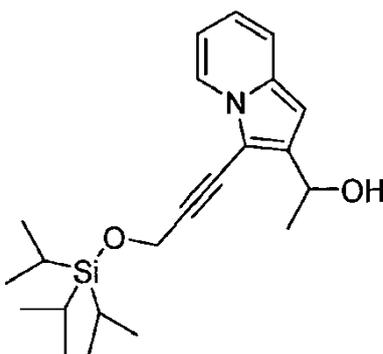
Preparado de manera similar al intermedio M1, partiendo de 3-(2-oxopirrolidin-1-il)indolizin-2-carbaldehído L18 (0.036 g, 0.15 mmol), agitando a 0°C durante 1 h; se añadió solución adicional de MeMgBr 3M en Et₂O (0.08 mL, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otras 5 h. Después del tratamiento, el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite oscuro (0.028 g, 0.11 mmol, 76% de rendimiento). MS/ESI⁺ 244.9 [MH]⁺, Rt = 0.65 min (Método A).

Intermedio M19: 1-[3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



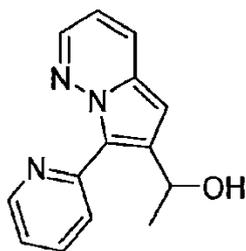
Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-carbaldehído L19 (0.156 g, 0.74 mmol), y el compuesto del título en crudo se usó sin ninguna purificación adicional (0.168 g, 0.74 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 228.2 [MH]⁺, Rt = 1.15 min (Método A).

Intermedio M20: 1-[3-(3-{[tris(propan-2-il)silil]oxil}prop-1-in-1-il)indolizin-2-il]etan-1-ol



Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 3-(3-{[tris(propan-2-il)silil]oxil}prop-1-in-1-il)indolizin-2-carbaldehído L20 (0.330 g, 0.93 mmol), agitando a 0°C durante 4 h, y el compuesto del título se usó sin ninguna purificación adicional (0.328 g, 0.88 mmol, 95% de rendimiento). MS/ESI⁺ 372.1 [MH]⁺, Rt = 1.60 min (Método A).

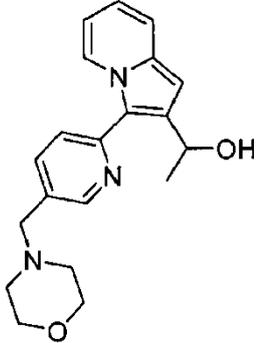
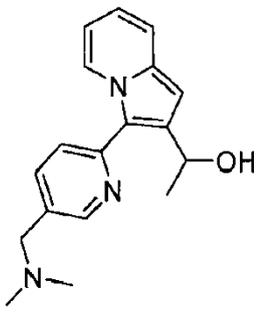
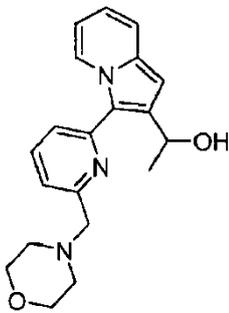
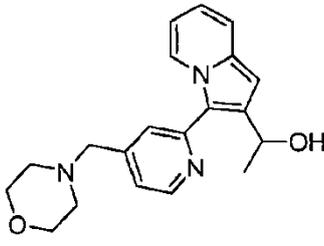
Intermedio M21: 1-[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]etan-1-ol

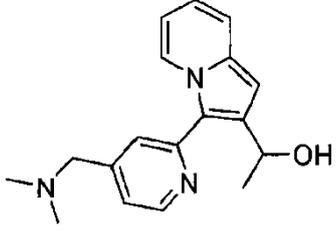
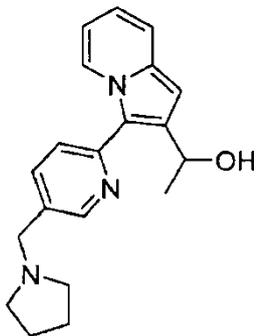
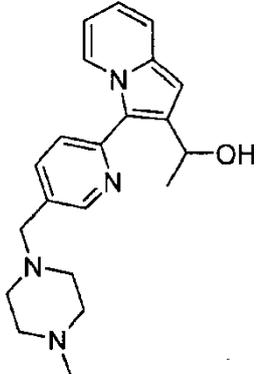
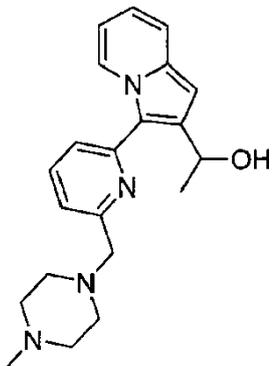


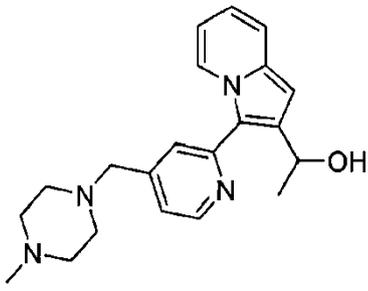
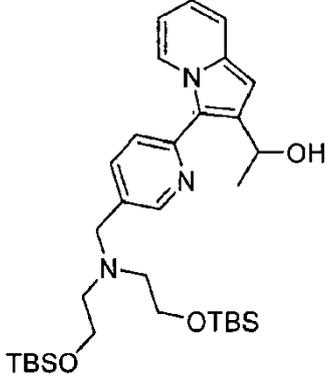
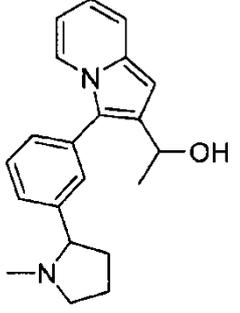
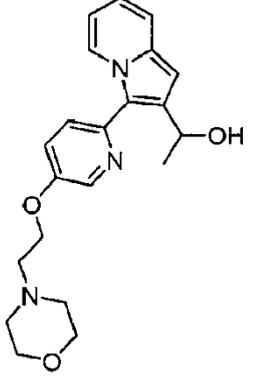
5 Preparado de manera similar al intermedio M1, a partir de 7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazina-6-carbaldehído L21 (0.072 g, 0.32 mmol), agitando a 0°C durante 15 min. y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.060 g, 0.25 mmol, 78% de rendimiento). MS/ESI⁺ 240.0 [MH]⁺, Rt = 0.47 min (Método A).

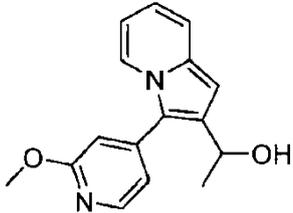
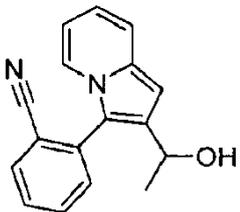
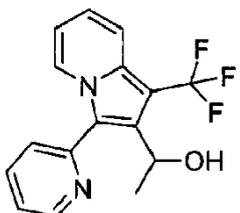
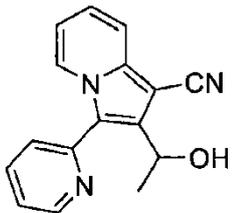
Los intermedios M22 - 39 y M41 - 66 encontrados en la tabla a continuación pueden prepararse a partir de intermedios adecuados reportados a continuación, siguiendo procedimientos similares a los del compuesto M1.

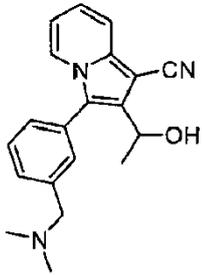
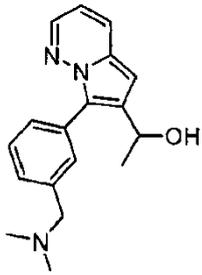
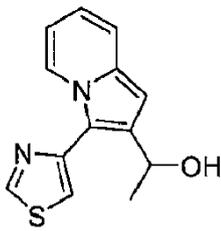
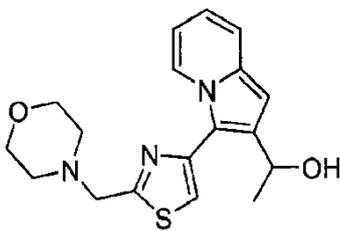
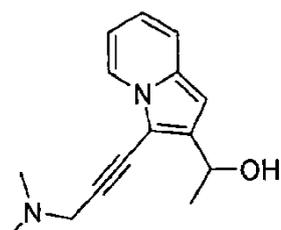
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
M22	1-[7-cloro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol		L22	MS/ESI ⁺ 273.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.88 min (Método A)
M23	1-[7-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol		L23	MS/ESI ⁺ 253.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.69 min (Método A)
M24	1-[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]etan-1-ol		L24	MS/ESI ⁺ 253.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.44 min (Método A)
M25	1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etan-1-ol		L25	MS/ESI ⁺ 338.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46 min (Método A)

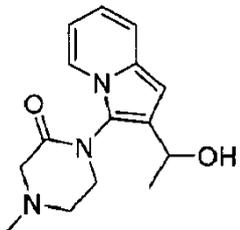
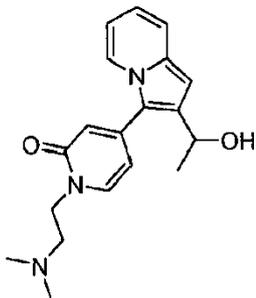
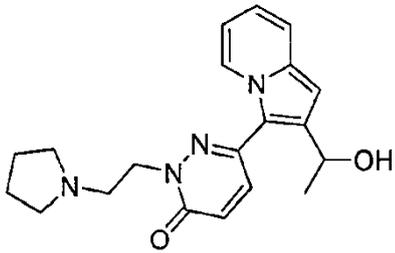
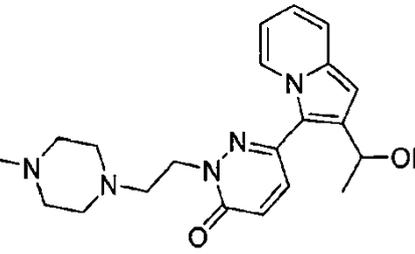
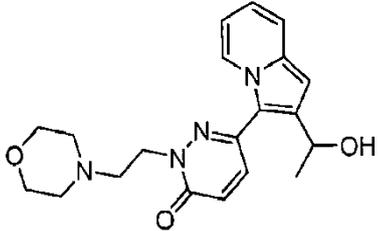
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
M26	1-(3-{5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L26	MS/ESI ⁺ 296.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.45 min (Método A)
M27	1-{3-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etan-1-ol		L27	MS/ESI ⁺ 338.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.50 min (Método A)
M28	1-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etan-1-ol		L28	MS/ESI ⁺ 338.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)
M29	1-(3-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L29	MS/ESI ⁺ 296.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46 min (Método A)

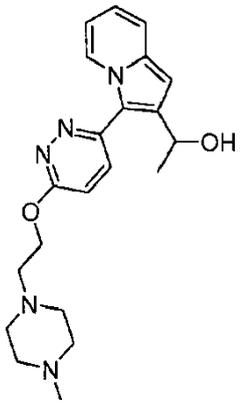
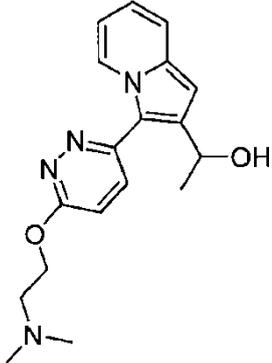
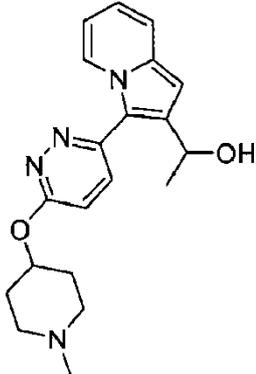
Intermedi o	Nombre y estructura molecular		Reactivo s	Datos analíticos
				
M30	1-{3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etan-1-ol		L30	MS/ESI ⁺ 304.1 [MH-H ₂ O] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)
M31	1-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L31	MS/ESI ⁺ 351.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.45 min (Método A)
M32	1-(3-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L32	MS/ESI ⁺ 351.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)

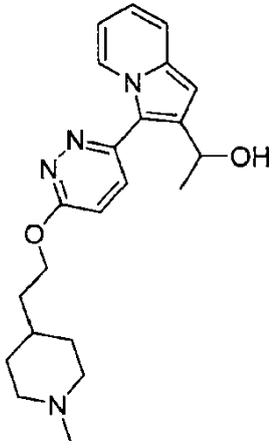
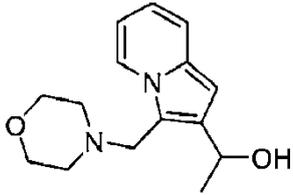
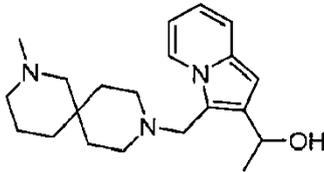
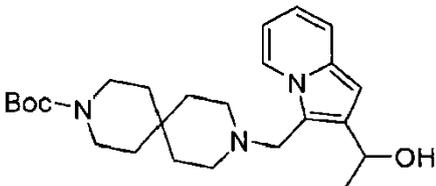
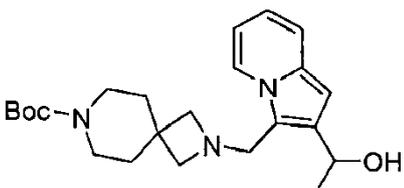
Intermedi o	Nombre y estructura molecular		Reactivo s	Datos analíticos
M33	1-(3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L33	MS/ESI ⁺ 351.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.43 min (Método A)
M34	1-(3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L34	MS/ESI ⁺ 584.6 [MH] ⁺ , Rt = 1.15 min (Método A)
M35	1-{3-[3-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]indolizin-2-il}etan-1-ol		L35	MS/ESI ⁺ 321.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.56 min (Método A)
M36	1-(3-{5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-2-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L36	MS/ESI ⁺ 368.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.87 min (Método C)

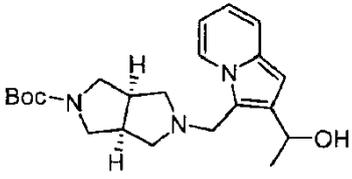
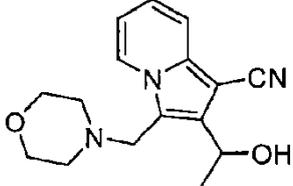
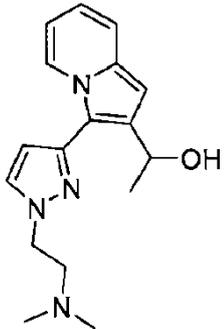
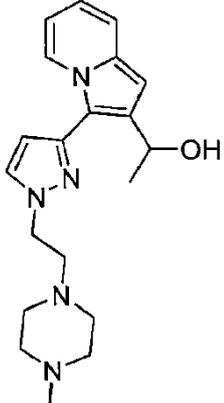
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
M37	1-[3-(6-metoxipiridin-3-il)indolizin-2-il]etan-1-ol		L37	MS/ESI ⁺ 269.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.96 min (Método A)
M38	1-[3-(2-metoxipiridin-4-il)indolizin-2-il]etan-1-ol		L38	MS/ESI ⁺ 269.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.90 min (Método A)
M39	2-[2-(1-hidroxietil)indolizin-3-il]benzoniitrilo		L39	MS/ESI ⁺ 263.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.92 y 0.97 min (mezcla de isómeros) (Método A)
M41	1-[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]etan-1-ol		L40	MS/ESI ⁺ 307.4 [MH] ⁺ , Rt = 1.01 min (Método A)
M42	2-(1-hidroxietil)-3-(piridin-2-il)indolizin-1-carbonitrilo		L41	MS/ESI ⁺ 264.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.79 min (Método A)
M43	3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-(1-hidroxietil)indolizin-1-carbonitrilo		L42	MS/ESI ⁺ 320.4 [MH] ⁺ , Rt =

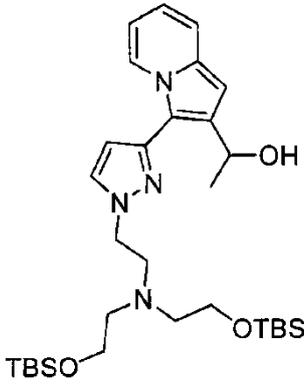
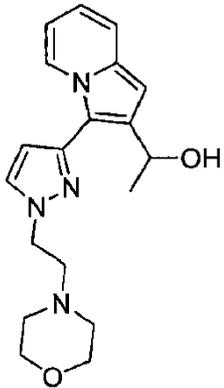
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				1.02 min (Método J)
M44	1-(7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il)etan-1-ol		L43	MS/ESI ⁺ 296.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46 - 0.48 min (Método A)
M45	1-[3-(1,3-tiazol-4-il)indolizin-2-il]etan-1-ol		L44	MS/ESI ⁺ 245.1 [MH] ⁺ , Rt = 0.88 min (Método A)
M46	1-{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]indolizin-2-il}etan-1-ol		L45	MS/ESI ⁺ 344.2 [MH] ⁺ , Rt = 0.54 min (Método A)
M47	1-{3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]indolizin-2-il}etan-1-ol		L46	MS/ESI ⁺ 243.8 [MH] ⁺ , Rt = 0.44 min (Método A)

Intermedi o	Nombre y estructura molecular		Reactivo s	Datos analíticos
M48	1-[2-(1-hidroxietil)indolizin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona		L47	MS/ESI ⁺ 274.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.34 - 0.37 min (Método A)
M49	1-[2-(dimetilamino)etil]-4-[2-(1-hidroxietil)indolizin-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona		L48	MS/ESI ⁺ 326.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.46 min (Método A)
M50	6-[2-(1-hidroxietil)indolizin-3-il]-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		L49	MS/ESI ⁺ 353.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.47 min (Método A)
M51	6-[2-(1-hidroxietil)indolizin-3-il]-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		L50	MS/ESI ⁺ 382.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.44 - 0.47 min (Método A)
M52	6-[2-(1-hidroxietil)indolizin-3-il]-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		L51	MS/ESI ⁺ 369.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.42 - 0.46 min (Método A)

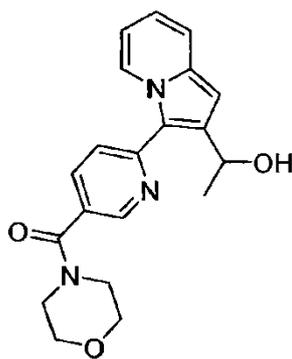
Intermedi o	Nombre y estructura molecular		Reactivo s	Datos analíticos
M53	1-(3-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L52	MS/ESI ⁺ 382.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.47 min (Método A)
M54	1-(3-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L53	MS/ESI ⁺ 327.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.44 - 0.47 min (Método A)
M55	1-(3-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L54	MS/ESI ⁺ 353.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.51 (Método A)
M56	1-(3-{6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L55	MS/ESI ⁺ 381.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.57 (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
M57	1-[3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-il]etan-1-ol		L56	MS/ESI ⁺ 174.2 encontrado , Rt = 0.83 min (Método C)
M58	1-[3-((2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)indolizin-2-il]etan-1-ol		L57	MS/ESI ⁺ 342.5 [MH] ⁺ , Rt = 1.25 min (Método J)
M59	9-{{2-(1-hidroxi-etil)indolizin-3-il}metil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carboxilato de tert-butilo		L58	MS/ESI ⁺ 428.5 [MH] ⁺ , Rt = 0.72 min (Método A)
M60	2-{{2-(1-hidroxi-etil)indolizin-3-il}metil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato de tert-butilo		L59	MS/ESI ⁺ 400.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.69 min (Método A)
M61	(3aR,6aS)-5-{{2-(1-hidroxi-etil)indolizin-3-il}metil}-		L60	MS/ESI ⁺ 386.4

Intermedi o	Nombre y estructura molecular		Reactivo s	Datos analíticos
	octahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2-carboxilato de tert-butilo			[MH] ⁺ , Rt = 1.15 min (Método C)
M62	2-(1-hidroxietil)-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-1-carbonitrilo (A/1734/55/1)		L61	MS/ESI ⁺ 286.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.39 min (Método A)
M63	1-(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L62	MS/ESI ⁺ 299.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.48 min (Método A)
M64	1-(3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L63	MS/ESI ⁺ 354.4 [MH] ⁺ , Rt = 0.50 min (Método A)
M65	1-(3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L64	MS/ESI ⁺ 587.6 [MH] ⁺ , Rt = 1.15 min (Método A)

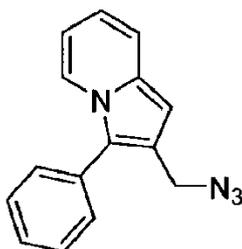
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
M66	1-(3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etan-1-ol		L65	MS/ESI ⁺ 341.3 [MH] ⁺ , Rt = 0.51 - 0.52 min (Método A)

Intermedio M40: 1-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etan-1-ol



- 5 A una solución de 1-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etan-1-ona 13 (0.140 g, 0.401 mmol) en MeOH (4.5 mL), enfriado a 0°C, se añadió NaBH₄ (0.030 g, 0.802 mmol) en dos porciones. Una vez completada la adición, la solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación (0.140 g, 0.398 mmol, 99% de rendimiento). MS/ESI⁺ 352.3 [MH]⁺, Rt = 0.76 min (Método A).

- 10 Intermedio N1: 2-(azidometil)-3-fenilindolizina



A una solución de (3-fenilindolizin-2-il)metanol K1 (0.150 g, 0.672 mmol, en THF (10 mL) bajo nitrógeno, se agregó DPPA (0.289 mL, 1.344 mmol) seguido de DBU (0.201 mL, 1.344 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, filtrado y evaporado.

En un matraz diferente, a una solución de (3-fenilindolizin-2-il)metanol K1 (0.050 g, 0.224 mmol, en THF (4 mL) bajo nitrógeno, se añadió DPPA (0.096 mL, 0.448 mmol) seguido mediante DBU (0.067 mL, 0.448 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó.

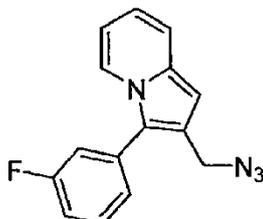
Los dos lotes se combinaron y purificaron por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.166 g, 0.668 mmol, 75% de rendimiento). MS/ESI⁺ 249.1 [MH]⁺, Rt = 1.33 min (Método A).

Intermedio N2: 2-(azidometil)-3-(piridin-2-il)indolizina



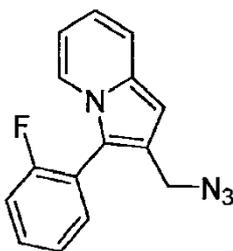
A una solución de [3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol K2 (0.245 g, 1.09 mmol) en THF (10 mL) bajo nitrógeno, se añadió DPPA (0.471 mL, 2.18 mmol) seguido de DBU (0.326 mL, 2.18 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.272 g, 1.09 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 250.2 [MH]⁺, Rt = 1.07 min (Método A).

Intermedio N3: 2-(azidometil)-3-(3-fluorofenil)indolizina



Preparado de manera similar al intermedio N2, partiendo de [3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol K3 (0.250 g, 1.04 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.250 g, 0.939 mmol, 90% de rendimiento). MS/ESI⁺ 267.2 [MH]⁺, Rt = 1.32 min (Método A).

Intermedio N4: 2-(azidometil)-3-(2-fluorofenil)indolizina



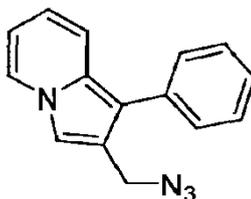
5 Preparado de manera similar al intermedio N2, a partir de [3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol K4 (0.293 g, 1.21 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano): EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.279 g, 1.05 mmol, 86% de rendimiento). MS/ESI⁺ 267.1 [MH]⁺, Rt = 1.28 min (Método A).

Intermedio N5: 2-(azidometil)-3-(2-metilfenil)indolizina



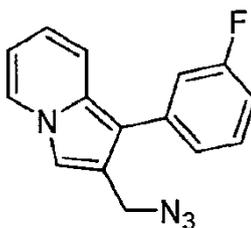
10 Preparado de manera similar al intermedio N2, a partir de [3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanol K5 (0.278 g, 1.17 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.262 g, 1.00 mmol, 85% de rendimiento). MS/ESI⁺ 263.2 [MH]⁺, Rt = 1.37 min (Método A).

Intermedio N6: 2-(azidometil)-1-fenilindolizina



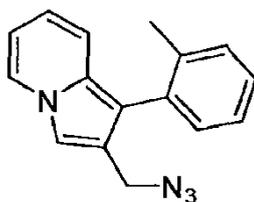
15 Se preparó de manera similar al intermedio N2, partiendo de (1-fenilindolizin-2-il)metanol K24 (0.180 g, 0.80 mmol), agitando durante 1.5 h, y el crudo se usó sin purificación. MS/ESI⁺ 249.1 [MH]⁺, Rt = 1.29 min (Método A).

Intermedio N7: 2-(azidometil)-1-(3-fluorofenil)indolizina



20 Se preparó de manera similar al intermedio N2, partiendo de [1-(3-fluorofenil) indolizin-2-il]metanol K25 (0.165 g, 0.68 mmol), agitando durante 1.5 h, y el crudo se usó sin purificación. MS/ESI⁺ 267.1 [MH]⁺, Rt = 1.30 min (Método A).

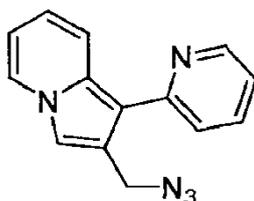
Intermedio N8: 2-(azidometil)-1-(2-metilfenil)indolizina



Se preparó de manera similar al intermedio N2, partiendo de [1-(2-metilfenil)indolizina-2-il]metanol K26 (0.100 g, 0.42 mmol), agitando durante 1.5 h, y el crudo se usó sin purificación. MS/ESI⁺ 263.1 [MH]⁺, Rt = 1.34 min (Método A).

Intermedio N9: 2-(azidometil)-1-(piridin-2-il)indolizina

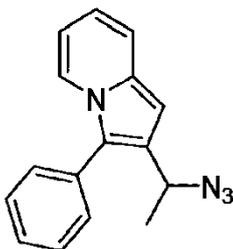
5



Preparado de manera similar al intermedio N2, a partir de [1-(piridin-2-il)indolizina-2-il]metanol K27 (0.200 g, 0.90 mmol), agitando durante 1.5 h, y el crudo se usó sin purificación. MS/ESI⁺ 250.1 [MH]⁺, Rt = 0.55 min (Método A).

Intermedio O1: 2-(1-azidoetil)-3-fenilindolizina

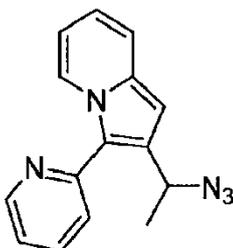
10



A una solución de 1-(3-fenilindolizina-2-il)etan-1-ol M1 (0.078 g, 0.329 mmol) en THF (3 mL) en nitrógeno, se añadió DPPA (0.142 mL, 0.657 mmol) seguido de DBU (0.098 mL, 0.657 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde pálido (0.050 g, 0.191 mmol, 56% de rendimiento). MS/ESI⁺ 263.1 [MH]⁺, Rt = 1.38 min (Método A).

15

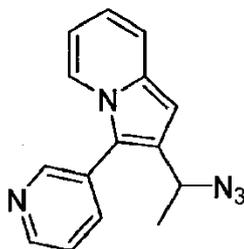
20 Intermedio O2: 2-(1-azidoetil)-3-(piridin-2-il)indolizina



Preparado de manera similar al intermedio O1, a partir de 1-[3-(piridin-2-il)indolizina-2-il]etan-1-ol M2 (0.085 g, 0.357 mmol), y el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.085 g, 0.332 mmol, 90% de rendimiento). MS/ESI⁺ 264.1 [MH]⁺, Rt = 1.16 min (Método A).

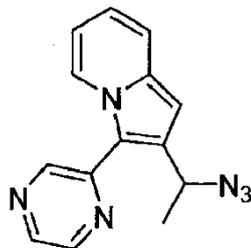
25

Intermedio O3: 2-(1-azidoetil)-3-(piridin-3-il)indolizina



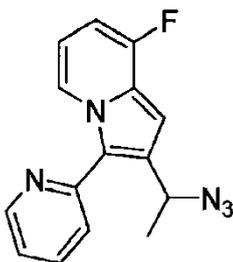
5 Preparado de manera similar al intermedio O1, a partir de 1-[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M4 (0.175 g, 0.734 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en sílice cartucho de gel Biotage SNAP (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde pálido (0.141 g, 0.535 mmol, 73% de rendimiento). MS/ESI⁺ 264.1 [MH]⁺, Rt = 0.97 min (Método A).

Intermedio O4: 2-(1-azidoetil)-3-(pirazin-2-il)indolizina



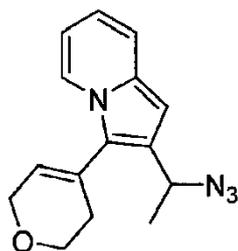
10 Preparado de manera similar al intermedio O1, a partir de 1-[3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M5 (0.033 g, 0.138 mmol); después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se requirió la adición de un equivalente adicional de DPPA y DBU, y la agitación continuó durante 24 h adicionales. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.030 g, 0.114 mmol, 82% de rendimiento). MS/ESI⁺ 265.1 [MH]⁺, Rt = 1.11 min (Método A).

Intermedio O5: 2-(1-azidoetil)-8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizina



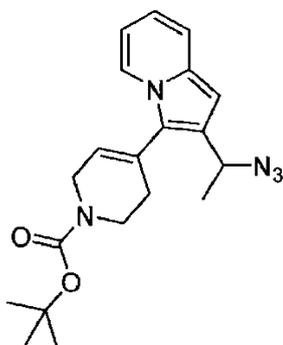
20 Preparado de manera similar al intermedio O1, a partir de 1-[8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M9 (0.094 g, 0.37 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 6 h, y el compuesto del título crudo se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 282.1 [MH]⁺, Rt = 1.23 min (Método A).

Intermedio O6: 2-(1-azidoetil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizina



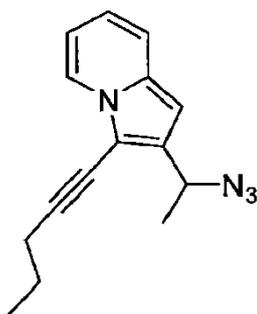
5 Preparado de manera similar al intermedio O1, a partir de 1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M15 (0.043 g, 0.177 mmol) y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.047 g, 0.177 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 269.2 [MH]⁺, Rt = 1.22 min (Método A).

Intermedio O7: 4-[2-(1-azidoetil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo



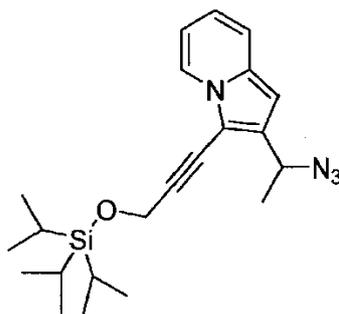
10 Preparado de manera similar al intermedio O1, a partir de 4-[2-(1-hidroxietil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo M16 (0.099 g, 0.29 mmol); después de agitar a temperatura ambiente durante la noche se añadieron 0.6 eq adicionales de DPPA y 0.6 eq de DBU y la agitación continuó durante 24 h más. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.106 g, 0.29 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 368.3 [MH]⁺, Rt = 1.43 min (Método A).

15 Intermedio O8: 2-(1-azidoetil)-3-(pent-1-in-1-il)indolizina



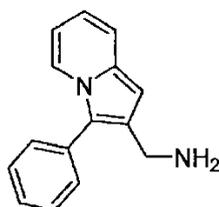
20 Preparado de manera similar al intermedio O1, a partir de 1-[3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M19 (0.168 g, 0.74 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.130 g, 0.51 mmol, 70% de rendimiento). MS/ESI⁺ 253.0 [MH]⁺, Rt = 1.46 min (Método A).

Intermedio O9: 2-(1-azidoetil)-3-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]prop-1-in-1-il)indolizina



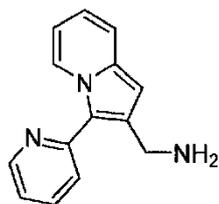
Preparado de manera similar al intermedio O1, a partir de 1-[3-(3-[[tris(propan-2-il) silil]oxi]prop-1-il-1-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M20 (0.328 g, 0.88 mmol), y se usa sin purificación (0.349 g, 0.88 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 397.2 [MH]⁺, Rt = 1.78 min (Método A).

5 Intermedio P1: (3-fenilindolizin-2-il)metanamina



10 A una solución de 2-(azidometil)-3-fenilindolizina N1 (0.166 g, 0.668 mmol) en THF (10 mL) en nitrógeno, se añadió PPh₃ (0.350 g, 1.336 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se añadió PPh₃ adicional (0.088 g, 0.334 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó en un cartucho SCX (2 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con amoníaco 1M en MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.148 g, 0.665 mmol, rendimiento cuantitativo). MS/ESI⁺ 223.2 [MH]⁺, Rt = 0.55 min (Método A).

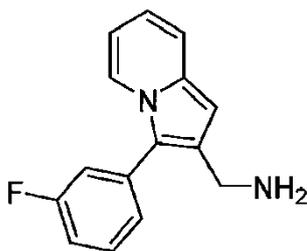
15 Intermedio P2: [3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanamina



20 A una solución de 2-(azidometil)-3-(piridin-2-il)indolizina N2 (0.272 g, 1.09 mmol) en THF (10 mL) bajo nitrógeno, se añadió PPh₃ (0.572 g, 2.18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó en un cartucho scx (5 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con amoníaco 1 M en MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.204 g, 0.914 mmol, 84% de rendimiento). MS/ESI⁺ 224.2 [MH]⁺, Rt = 0.42 min (Método A).

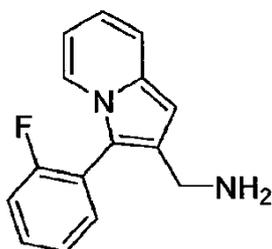
Intermedio P3: [3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanamina

25



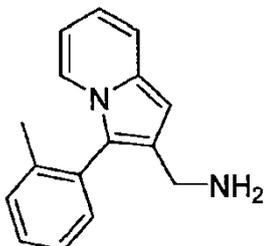
Preparado de manera similar al intermedio P2, a partir de 2-(azidometil)-3-(3-fluorofenil)indolizina N3 (0.248 g, 0.931 mmol), para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.217 g, 0.903 mmol, 97% rendimiento). MS/ESI⁺ 241.1 [MH]⁺, Rt = 0.58 min (Método A).

5 Intermedio P4: [3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il] metanamina



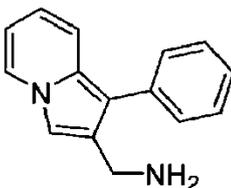
10 Preparado de manera similar al intermedio P2, a partir de 2-(azidometil)-3-(2-fluorofenil)indolizina N4 (0.277 g, 1.04 mmol,) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.250 g, 1.04 mmol, rendimiento cuantitativo) MS/ESI⁺ 241.1 [MH]⁺, Rt = 0.55 min (Método A).

Intermedio P5: [3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanamina



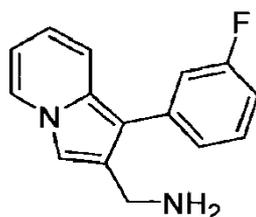
15 Preparado de manera similar al intermedio P2, a partir de 2-(azidometil)-3-(2-metilfenil)indolizina N5 (0.260 g, 0.991 mmol), para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.226 g, 0.956 mmol, 96% rendimiento). MS/ESI⁺ 237.0 [MH]⁺, Rt = 0.70 min (Método B).

Intermedio P6: (1-fenilindolizin-2-il)metanamina



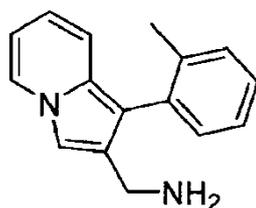
20 Preparado de manera similar al intermedio P2, partiendo de 2-(azidometil)-1-fenilindolizina N6 cruda (0.80 mmol), para dar el compuesto del título como un aceite azul (0.170 g, 0.76 mmol, 96% de rendimiento). MS/ESI⁺ 223.1 [MH]⁺, Rt = 0.56 min (Método A).

Intermedio P7: [1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanamina



Preparado de manera similar al intermedio P2, partiendo de 2-(azidometil)-1-(3-fluorofenil)indolizina N7 (0.68 mmol) crudo para dar el compuesto del título como un aceite verde (0.124 g, 0.51 mmol, 75% de rendimiento). MS/ESI⁺ 241.1 [MH]⁺, Rt = 0.59 min (Método A).

5 Intermedio P8: [1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanamina



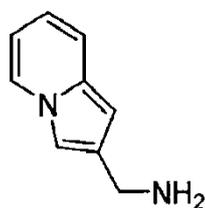
10 Preparado de manera similar al intermedio P2, a partir de 2-(azidometil)-1-(2-metilfenil)indolizina N8 (0.42 mmol) crudo para dar el compuesto del título como un aceite naranja (0.093 g, 0.39 mmol, rendimiento del 93%). MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺, Rt = 0.62 min (Método A).

Intermedio P9: [1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanamina



15 Preparado de manera similar al intermedio P2, a partir de 2-(azidometil)-1-(piridin-2-il)indolizina N9 (0.90 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0.088 g, 0.39 mmol, 44% de rendimiento). MS/ESI⁺ 224.1 [MH]⁺, Rt = 0.40 min (Método A).

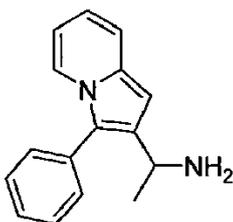
Intermedio P10: indolizin-2-ilmetanamina



20 A una solución de indolizin-2-carbonitrilo B5 (0.241 g, 1.7 mmol) en THF anhidro (17 mL), se agregó LiAlH₄ 1M en THF (2.55 mL, 2.55 mmol) a -25°C y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La reacción fue detenida mediante la adición gota a gota de agua (97 µl), seguido de NaOH acuoso al 15% (97 µl) y agua (291 µl), y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida; el residuo se combinó con el lote crudo descrito anteriormente y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 99:1.0) proporcionando el compuesto del título como un sólido rosa claro (0.139 g, 0.95 mmol, 46% rendimiento). MS/ESI⁺ 147.0 [MH]⁺, Rt = 0.27 min (Método A).

25

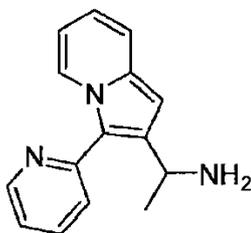
Intermedio Q1: 1-(3-fenilindolizin-2-il)etan-1-amina



5 A una solución de 2-(1-azidoetil)-3-fenilindolizina O1 (0.050 g, 1.191 mmol) en THF (3 mL) en nitrógeno, se añadió PPh₃ (0.100 g, 0.382 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió PPh₃ adicional (0.050 g, 0.191 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se calentó a 50°C durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó en un cartucho SCX (2 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con amoníaco 1M en MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.041 g, 0.174 mmol, 91% de rendimiento). MS/ESI⁺ 237.1 [MH]⁺, Rt = 0.60 min (Método A).

Intermedio Q2: 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina

10

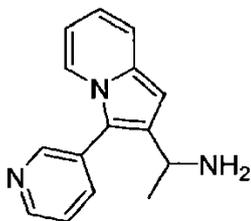


15 A una solución de 3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbonitrilo J1 (0.800 g, 3.6 mmol) en THF (10.8 mL) enfriada a 0°C, una solución de MeMgBr 3M en Et₂O (4.25 mL, 12.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió cuidadosamente a una solución recién preparada de NaBH₄ (0.272 g, 7.2 mmol) en MeOH (18 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó a sequedad.

20 En un matraz diferente a una solución de 3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbonitrilo J1 (0.100 g, 0.45 mmol) en THF (1.35 mL) enfriada a 0°C, una solución de 3M MeMgBr en Et₂O (0.525 mL, 1.575 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió cuidadosamente a una solución recién preparada de NaBH₄ (0.034 g, 0.9 mmol) en MeOH (2.25 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó a sequedad.

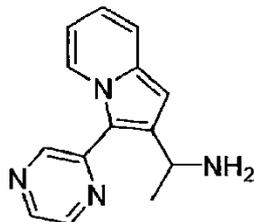
Los dos crudos se combinaron y purificaron por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98.5:1.5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.779 g, 3.3 mmol, 81% de rendimiento). MS/ESI⁺ 238.1 [MH]⁺, Rt = 0.47 min (Método A).

25 Intermedio Q3: 1-[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



30 A una solución de 2-(1-azidoetil)-3-(piridin-3-il)indolizina O3 (0.140 g, 0.532 mmol) en THF (5 mL) bajo nitrógeno, PPh₃ (0.279 g, 1.06 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió PPh₃ adicional (0.140 g, 0.532 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la reacción se calentó a 50°C durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM/MeOH y se purificó en un cartucho SXC (5 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con amoníaco 1M en MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón que se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional (0.130 g). MS/ESI⁺ 238.1 [MH]⁺, Rt = 0.37 min (Método A).

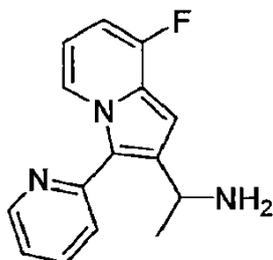
35 Intermedio Q4: 1-[3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



5 A una solución de 2-(1-azidoetil)-3-(pirazin-2-il)indolizina O4 (0.030 g, 0.114 mmol) en THF (2.5 mL) bajo nitrógeno, se añadió PPh₃ (0.060 g, 0.227 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la reacción se calentó a 50°C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM/MeOH y se purificó en un cartucho SCX (1 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 1M en MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón que se usó sin ninguna purificación adicional (0.030 g). MS/ESI⁺ 239.1 [MH]⁺, Rt = 0.43 min (Método A).

Intermedio Q5: 1-[8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina

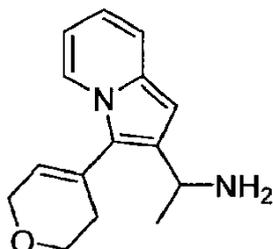
10



15 A una solución de 2-(1-azidoetil)-8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizina O5 (0.104 g, 0.37 mmol) en THF (4.8 mL) bajo nitrógeno, se añadió PPh₃ (0.194 g, 0.74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX (5 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con amoníaco 1M en MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.084 g, 0.32 mmol, 88% de rendimiento), que se usó sin más purificaciones. MS/ESI⁺ 256.1 [MH]⁺, Rt = 0.51 min (Método A).

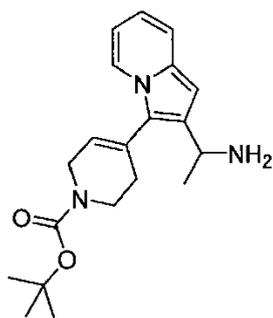
Intermedio Q6: 1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]etan-1-amina

20



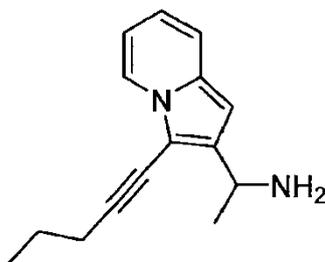
Se preparó de manera similar al compuesto Q4, partiendo de 2-(1-azidoetil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizina O6 (0.047 g, 0.177 mmol), y calentando a 50°C durante 1 h después de la adición de agua, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.033 g, 0.137 mmol, rendimiento 78%). MS/ESI⁺ 256.1 [MH-NH₃]⁺, Rt = 0,49 min (Método A).

25 Intermedio Q7: 4-[2-(1-aminoetil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo



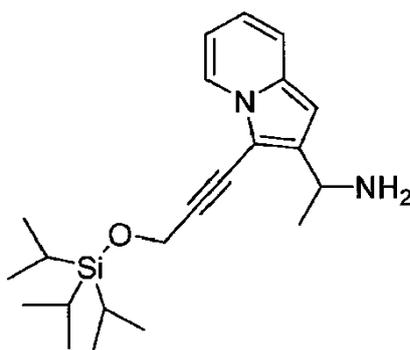
Preparado de manera similar al compuesto Q4, a partir de 4-[2-(1-azidoetil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo P7 (0.106 g, 0.29 mmol), y calentar a 50°C durante 1 h después de la adición de agua, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.041 g, 0.12 mmol, 41% de rendimiento). MS/ESI⁺ 325.1 [MH-NH₃]⁺, Rt = 0.70 min (Método A).

Intermedio Q8: 1-[3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



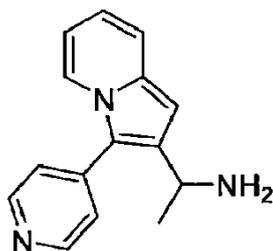
A una solución de 2-(1-azidoetil)-3-(pent-1-in-1-il)indolizina O8 (0.129 g, 0.51 mmol), en THF (4.8 mL) bajo nitrógeno, PPh₃ (0.267 g, 1.02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la reacción se calentó a 50°C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM: AcOEt = 95:5) para proporcionar el compuesto del título crudo que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 210.2 [MH-NH₃]⁺, Rt = 0.65 min (Método A).

Intermedio Q9: 1-[3-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]prop-1-in-1-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



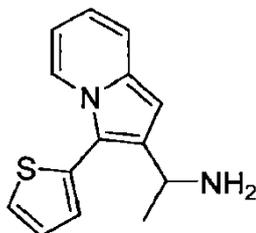
Preparado de manera similar al compuesto Q8, a partir de 2-(1-azidoetil)-3-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]prop-1-in-1-il)indolizina O9 (0.349 g, 0.88 mmol), calentando a 50°C durante 5 h después de la adición de agua. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM) seguido de cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.089 g, 0.24 mmol, 27% de rendimiento). MS/ESI⁺ 371.4 [MH]⁺, Rt = 1.02 min (Método A).

Intermedio Q10: 1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



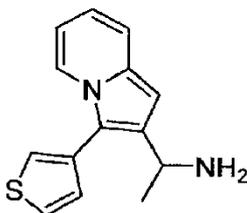
A una suspensión de 3-(piridin-4-il)indolizin-2-carbonitrilo J2 (0.094 mg, 0.424 mmol) en THF (2 mL) enfriada a 0°C, solución 3M MeMgBr en Et₂O (0.495 mL, 1.485 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación MW a 100°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió a una suspensión recién preparada de NaBH₄ (0,032 g, 0,848 mmol) en MeOH (2 mL) enfriada a 0°C y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.064 g, 0.270 mmol, 64% rendimiento). MS/ESI⁺ 238.1 [[MH]⁺, Rt = 0.28 min (Método A).

10 Intermedio Q11: 1-[3-(tiofen-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



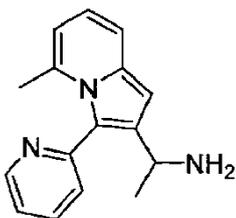
A una solución de 3-(tiofen-2-il)indolizin-2-carbonitrilo J3 (0.072) en THF (0.96 mL) enfriada a 0°C, se añadió una solución de MeMgBr 3M en Et₂O (0.37 mL, 1.12 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se añadió cuidadosamente a una solución recién preparada de NaBH₄ (0.0242 g, 0.64 mmol) en MeOH (1.6 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (0.058 g). MS/ESI⁺ 243.0 [MH]⁺, Rt = 0.58 min (Método A).

20 Intermedio Q12: 1-[3-(tiofen-3-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



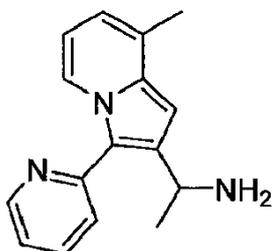
Preparado de manera similar al intermedio Q11, a partir de 3-(tiofen-3-il)indolizin-2-carbonitrilo J4 (0.095 g), agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos después de la adición a la solución de NaBH₄. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales (0.067 g). MS/ESI⁺ 243. [MH]⁺, Rt = 0.58 min (Método A).

30 Intermedio Q13: 1-[5-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



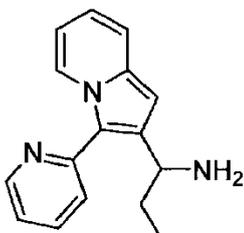
5 Se preparó de manera similar al intermedio Q11, a partir de 5-metil-3-(piridin-2-il) indolizin-2-carbonitrilo J5 (0.083 g, 0.35 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.045 g, 0.18 mmol, 51% de rendimiento). MS/ESI⁺ 252.1 [MH]⁺, Rt = 0.43 min (Método A).

Intermedio Q14: 1-[8-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina



10 Se preparó de manera similar al intermedio Q11, a partir de 8-metil-3-(piridin-2-il) indolizin-2-carbonitrilo J6 (0.083 g, 0.35 mmol). El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.051 g, 0.20 mmol, 58% de rendimiento). MS/ESI⁺ 252.1 [MH]⁺, Rt = 0.55 min (Método A).

Intermedio Q15: 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]propan-1-amina



15 A una solución de 3-(piridin-2-il)indolizin-2-carbonitrilo J1 (0.150 g, 0.68 mmol) en THF (2.04 mL) enfriada a 0°C, se añadió una solución de EtMgBr 1M en THF (2.39 mL, 2.39 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación MW a 100°C durante 1 h. Se añadió EtMgBr 1M adicional en THF (1.5 mL, 1.5 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 45 minutos. La mezcla resultante se añadió cuidadosamente a una
20 solución recién preparada de NaBH₄ (0.051 g, 1.36 mmol) en MeOH (3.4 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 99:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (0.102 g, 0.40 mmol, 60% de rendimiento). MS/ESI⁺ 252.1 [MH]⁺, Rt = 0.53 min (Método A).

Intermedio AA1: 3-(4-amino-6-cloropirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol

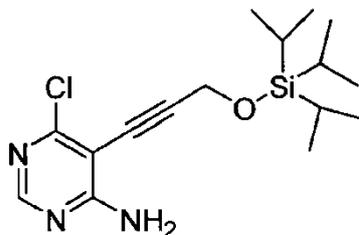
25



Una mezcla de 6-cloro-5-yodopirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 2010, 51, 27, 3597 - 3598, 0.200 g, 0.78 mmol), 3-trimetilsiloxi-1-propino (0.500 g, 3.94 mmol), CuI (0.052 g,

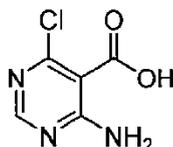
0.273 mmol) y dietilamina (0.95 mL, 8.57 mmol) en DMF (3.3 mL) se desgasificó y luego Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.097 g, 0.14 mmol) fue adicional. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.078 g, 0.42 mmol, 54% de rendimiento). MS/ESI⁺ 184.0 [MH]⁺, Rt = 0.46 min (Método A).

Intermedio AA2: 6-cloro-5-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]prop-1-in-1-il)pirimidin-4-amina



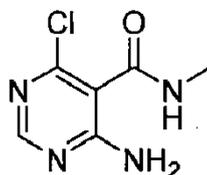
10 A una mezcla agitada de 3-(4-amino-6-cloropirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol AA1 (0.078 g, 0.42 mmol) e imidazol (0.071 g, 1.05 mmol) en DMF se añadió cloruro de triisopropilsililo (0.5 mL) (0.083 g, 0.43 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl; La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.075 g, 0.22 mmol, 53% de rendimiento). MS/ESI⁺ 340.2 [MH]⁺, Rt = 1.45 min (Método A).

Intermedio AA3: ácido 4-amino-6-cloropirimidin-5-carboxílico



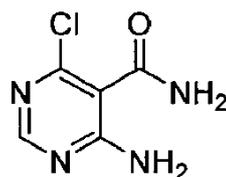
20 A una solución de 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbaldehído disponible comercialmente (0.500 g, 3.17 mmol) en THF (10 mL), se añadió ácido sulfámico (0.493 g, 5.07 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de clorito de sodio (0.860 g, 9.51 mmol) en agua (5 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo se purificó en un cartucho Biotage C18 (H₂O: MeOH = 99:1 a 1:99) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.400 g, 2.3 mmol, 73% de rendimiento). MS/ESI⁺ 173.9 [MH]⁺, Rt = 0.39 min (Método A).

Intermedio AA4: 4-amino-6-cloro-N-metilpirimidin-5-carboxamida



30 A una solución de ácido 4-amino-6-cloropirimidin-5-carboxílico AA3 J3 (0,030 g, 0.173 mmol) en DCM (2 mL), se añadió SOCl₂ (0.251 ml, 3.457 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió SOCl₂ adicional (0.251 mL, 3.457 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos más. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en DCM (3 mL). Se añadió MeNH₂ 2M en THF (0.260 mL, 0.519 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 187.0 [MH]⁺, Rt = 0.29 min (Método A).

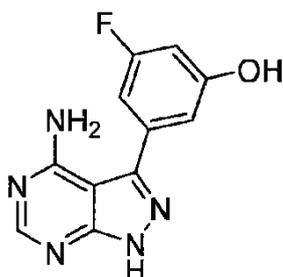
35 Intermedio AA5: 4-amino-6-cloropirimidin-5-carboxamida



5 A una suspensión de ácido 4-amino-6-cloropirimidin-5-carboxílico AA3 R3 (0.025 g, 0.144 mmol) en DCM (2 mL), se añadió SOCl_2 (0.104 ml, 1.44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió SOCl_2 adicional (0.104 ml, 1.44 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en DCM (3 mL); se añadió hidróxido de amonio concentrado acuoso al 30% (0.200 mL, 1.54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el sólido crudo se usó sin ningún tratamiento adicional y purificación como una mezcla con algo de material de partida. MS/ESI⁺ 173.0 [MH]⁺, Rt = 0.24 min (Método A).

J⁺, Rt = 0.24 min (Método A).

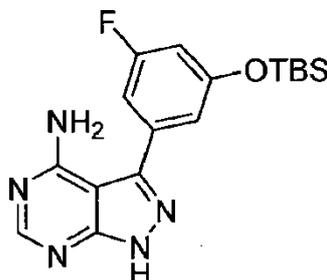
10 Intermedio AA6: 3-{4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol



15 Ácido 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1.00 g, 3.83 mmol), (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.896 g, 5.7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.700 g, 0.95 mmol) y K_3PO_4 (1.625 g, 7.66 mmol) se disolvieron en una mezcla de DMF (10 mL) y agua (6 mL) y la reacción se calentó a 120°C durante 20 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 2M y la suspensión resultante se filtró. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo dos veces con HCl 2M. Las capas acuosas combinadas se basificaron con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 a pH 10 y se extrajeron con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en crudo (rendimiento considerado cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 246.2 [MH]⁺, Rt = 0.40 min (Método A).

20

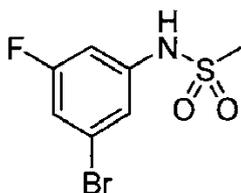
Intermedio AA7: 3-{3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-5-fluorofenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



25 A una solución de 3-{4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol crudo AA6 (teórico 3.83 mmol) en DMF (13 ml), se añadieron imidazol (1.30 g, 19.15 mmol) y tert-butil(cloro)dimetilsilano (2.88 g, 19.15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NH_4Cl , luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida; el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna Biotage de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 50:50 a 20:80) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0.220 g, 0.61 mmol). MS/ESI⁺ 360.3 [MH]⁺, Rt = 1.07 min (Método A).

30

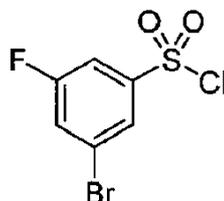
Intermedio S1: N-(3-bromo-5-fluorofenil)metanosulfonamida



Una solución de 3-bromo-5-fluoroanilina disponible comercialmente (0.500 g, 2.64 mmol) en piridina (9.4 mL) se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.265 mL, 3.43 mmol) gota a gota; la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se sometió a partición entre EtOAc y HCl acuoso 1N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó; el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.543 g, 2.03 mmol, 77% de rendimiento). MS/ESI⁺ no detectable [MH]⁺, Rt = 0.91 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.29 (s, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H).

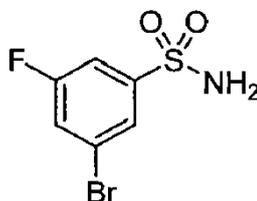
Intermedio S2: Cloruro de 3-bromo-5-fluorobenceno-1-sulfonilo



A una solución de 3-bromo-5-fluoroanilina (0.500 g, 2.63 mmol) en ácido acético glacial (0.70 mL) enfriada en un baño de hielo, se añadió ácido clorhídrico concentrado (2.15 mL). Luego, se añadió lentamente una solución de nitrito de sodio (0.199 g, 2.89 mmol) en agua (0.45 mL) manteniendo la temperatura alrededor de 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 20 min. La solución resultante se añadió lentamente a una mezcla recién preparada de solución acuosa de bisulfito de sodio al 40% (1.915 mL, 7.36 mmol), cloruro de cobre (0.052 g, 0.526 mmol), ácido acético glacial (5.0 mL) y ácido clorhídrico concentrado (1 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla se enfrió luego a 0°C, se añadió nitrito de sodio adicional (0.5 eq) y la agitación continuó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin ninguna purificación adicional (0.450 g, 1.65 mmol, rendimiento del 63%).

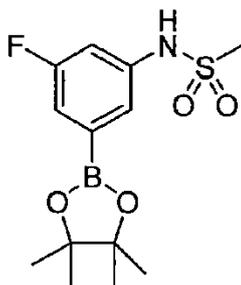
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1H).

Intermedio S3: 3-bromo-5-fluorobenceno-1-sulfonamida



Se añadió NH₄OH acuoso al 30% (17 mL) a una solución de cloruro de 3-bromo-5-fluorobenceno-1-sulfonilo S2 (0.450 g, 1.65 mmol) en dioxano (14 mL) y la reacción se dejó proceder durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (0.320 g, 1.26, 76% de rendimiento), que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁻ 252.0 - 254.0 [M-H]⁻, Rt = 0.76 min. (254.1 - 256.1) (Método A).

Intermedio T1: N-[3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida

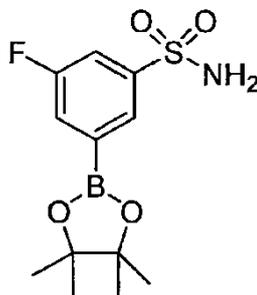


5 Una mezcla de N-(3-bromo-5-fluorofenil)metanosulfonamida S1 (0.100 g, 0.37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.190 g, 0.74 mmol), KOAc (0.145 g, 1.48 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.027 g, 0.037 mmol) en dioxano (3.7 mL) se agitó a 90°C durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar un producto impuro.

10 En un matraz diferente, una mezcla de N-(3-bromo-5-fluorofenil)metanosulfonamida S1 (0.315 g, 1.18 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.599 g, 2.36 mmol), acetato de potasio (0.463 g, 4.72 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.086 g, 0.118 mmol) en dioxano anhidro (11.8 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se combinó con el producto impuro obtenido en el lote descrito anteriormente. Este crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título (0.438 g, 1.39 mmol, 89% de rendimiento).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 7.33 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.29 (s, 12 H).

Intermedio T2: 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencono-1-sulfonamida



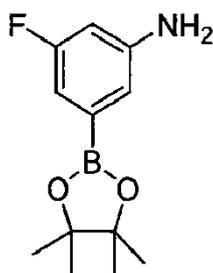
20 Una mezcla de 3-bromo-5-fluorobenceno-1-sulfonamida S3 (0.050 g, 0.197 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.100 g, 0.394 mmol), KOAc (0.077 g, 0.788 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (14.4 mg, 0.0197 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 90°C durante 3 h. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice 10 g (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar un producto impuro.

25 En un matraz diferente, una mezcla de 3-bromo-5-fluorobenceno-1-sulfonamida S3 (0.170 g, 0.669 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.340 g, 1.338 mmol), KOAc (0.263 g, 2.676 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.049 g, 0.0669 mmol) en dioxano anhidro (7 mL) se agitó a 90°C durante 1.5 h. Luego se eliminó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice de 25 g (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 90:10) para proporcionar un producto impuro. Los dos lotes se combinaron y purificaron por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice de 50 g (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 75:25) para proporcionar el compuesto del título (0.070 g, 0.232 mmol, rendimiento del 27%).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.52 (s, 2 H), 1.34 (s, 12 H).

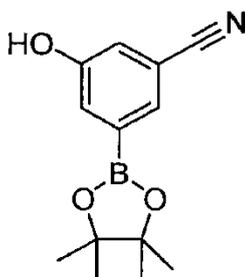
Intermedio T3: 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina

35



5 Una mezcla de 3-bromo-5-fluoroanilina (0.200 g, 1.05 mmol), bis(pinacolato)diboro 0. (535 g, 2.11 mmol), KOAc (0.361 g, 3.68 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.077 g, 0.105 mmol) en dioxano (10 mL) se purgó con N₂ y se calentó en un tubo sellado a 90°C durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título (0.270 g) que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 238.2 [MH]⁺, Rt = 1.02 min (Método A).

Intermedio T4: 3-hidroxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

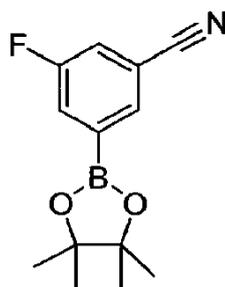


10 Se cargó un vial de microondas con 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (0.300 g, 1.95 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.055 g, 0.06 mmol), triciclohexilfosfina (0.066 g, 0.234 mmol), KOAc (0.288 g, 2.93 mmol) y bis(pinacolato) diboro (0.546 g, 2.15 mmol), se añadió DME (3 mL) y la mezcla se purgó con N₂ y se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía instantánea en 50 g de cartucho Biotage de gel de sílice (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.340 g, 1.39 mmol, 71% de rendimiento). Este compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.23 (s, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 2 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 1.31 (s, 12 H).

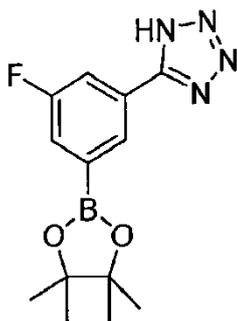
Intermedio T5: 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

20 Una mezcla de 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (0.300 g, 1.5 mmol), bis(pinacolato) diboro (0.762 g, 3 mmol), KOAc (0.589 g, 6.0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.110 g, 0.15 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó a 90°C durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho de 50 g de sílice Biotage (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título (0.360 g, 1.46 mmol, 97% de rendimiento).



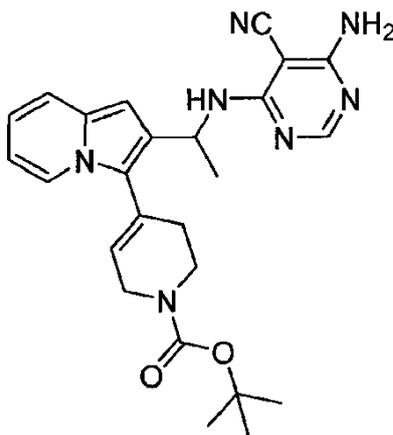
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.98 - 8.03 (m, 1 H), 7.81 - 7.85 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (M, 1 H), 1.33 (s, 12 H).

Intermedio T6: 5-[3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol



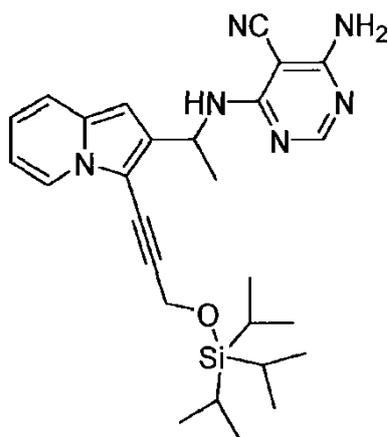
5 A una solución de 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo T5 (0.200 g, 0.809 mmol) en DME (1.5 mL), se añadió azidotrimetilsilano (0.186 g, 1.618 mmol) y óxido de dibutilestaño (0.020 g, 0.0809 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación MW durante 10 minutos a 150°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a partición entre Et₂O y NaOH acuoso 2N; la fase orgánica se extrajo con NaOH acuoso 2N y las capas acuosas combinadas se lavaron con Et₂O, se acidificaron a pH 3 - 4 con HCl acuoso 6N y se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.150 g, 0.517 mmol, rendimiento del 64%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 1.35 (s, 12 H).

10 Intermedio U1: 4-(2-{1-[(6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino]etil}indolizin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo



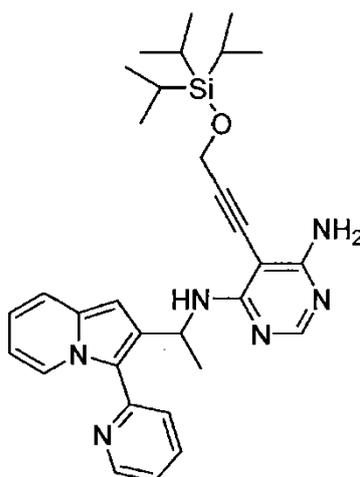
15 A una solución de 4-[2-(1-aminoetil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo Q7 (0.039 g, 0.11 mmol) en t-BuOH (1.5 mL), se añadió 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (0.017 g, 0.11 mmol) seguido de DIPEA (0.038 mL, 0.22 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó y el crudo se sometió a partición entre DCM/MeOH ≈ 4/1 y agua; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano: AcOEt = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.045 g, 0.098 mmol, 89% de rendimiento). MS/ESI⁺ 460.4 [MH]⁺, Rt = 1.14 min (Método A).

20 Intermedio U2: 4-amino-6-({1-[3-(3-{[tris(propan-2-il)silil]oxi}prop-1-in-1-il)indolizin-2-il]etil} amino)pirimidin-5-carbonitrilo



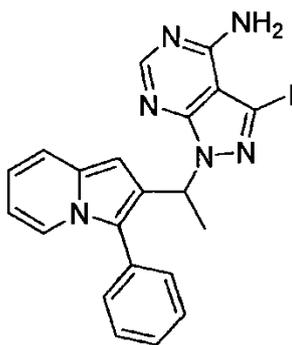
Preparado de forma similar al intermedio U1 usando 1-[3-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]prop-1-in-1-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q9 (0.089 g, 0.24 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (0.037 g, 0.24 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 85:25) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.062 g, 0.13 mmol, 53% de rendimiento). MS/ESI⁺ 489.4 [MH]⁺, Rt = 1.61 min (Método A).

Intermedio V: 4-N-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-5-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]prop-1-in-1-il)pirimidin-4,6-diamina



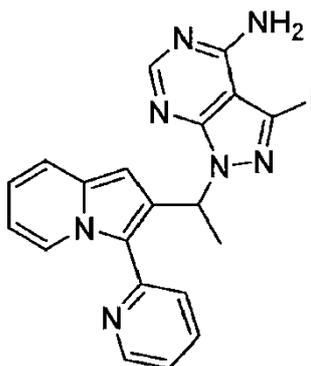
10 A una solución de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.052 g, 0.22 mmol) en n-BuOH (3 mL), se añadió 6-cloro-5-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]prop-1-in-1-il)pirimidin-4-amina AA2 J2 (0.075 g, 0.22 mmol) seguido de DIPEA (0.077 mL, 0.44 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se eliminó y el producto en crudo se sometió a partición entre DCM y agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage
 15 SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.057 g, 0.106 mmol, 48% de rendimiento). MS/ESI⁺ 541.4 [MH]⁺, Rt = 1.16 min (Método A).

Intermedio W1: 3-yodo-1-[1-(3-fenilindolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



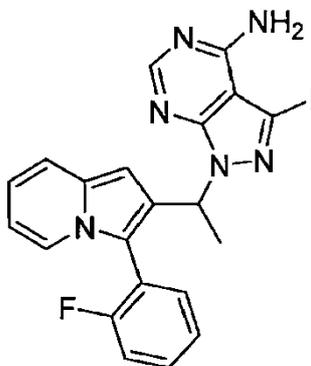
5 A una mezcla de 1-(3-fenilindolizin-2-il)etan-1-ol M1 (0.190 g, 0.80 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.252 g, 0.96 mmol) y PPh₃ (0.273 g, 1.04 mmol) en THF seco (9 mL), se agregó una solución de DIAD (0.19 mL, 0.96 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (0.110 g, 0.23 mmol, 29% rendimiento). MS/ESI⁺ 481.2 [MH]⁺, Rt 1.17 min (Método A).

Intermedio W2: 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



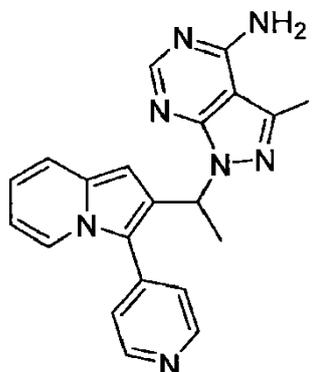
10 A una mezcla de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M2 (1.02 g, 4.28 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1.34 g, 5.14 mmol) y PPh₃ (1.46 g, 5.56 mmol) en THF seco (70 mL), se añadió una solución de DIAD (1.01 mL, 5.14 mmol) en THF (10 mL) gota a gota a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.950 g, 1.97 mmol, 46% de rendimiento). MS/ESI⁺ 482.1 [MH]⁺, Rt 0.81 min (Método A).

Intermedio W3: 1-{1-[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]etil}-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



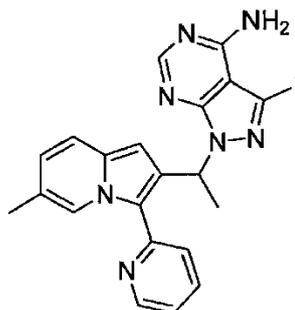
20 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]etan-1-ol M3 (0.171 g, 0.669 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (ciclohexano:EtOAc = 95:5 a 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (0.114 g). MS/ESI⁺ 499.2 [MH]⁺, Rt 1.11 min (Método A).

Intermedio W4: 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



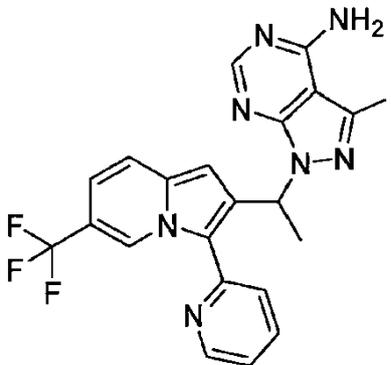
- 5 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M6 (0.300 g, 1.26 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho SNAP de gel de sílice-NH Biotage (DCM a DCM:MeOH 98:2) para proporcionar el compuesto del título (0.216 g, 0.45 mmol, 36% de rendimiento). MS/ESI⁺ 482.2 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A).

Intermedio W5: 3-yodo-1-{1-[6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



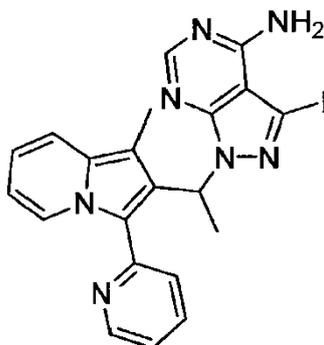
- 10 Preparado de manera similar al intermedio W1 a partir de 1-[6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M7 (0.092 g, 0.36 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar un compuesto del título en crudo que se usó sin ninguna purificación adicional (0.130 g). MS/ESI⁺ 496.2 [MH]⁺, Rt 0.89 min (Método A).

- 15 Intermedio W6: 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



- 20 Preparado de manera similar al intermedio W1 a partir de 1-[3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]etan-1-ol M8 (0.145 g, 0.473 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 1 h y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2). El residuo se purificó en un cartucho SCX (1 g) lavando con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 1M en MeOH para proporcionar el compuesto del título (0.085 g, 0.155 mmol, 33% de rendimiento). MS/ESI⁺ 550.1 [MH]⁺, Rt 1.13 min (Método A).

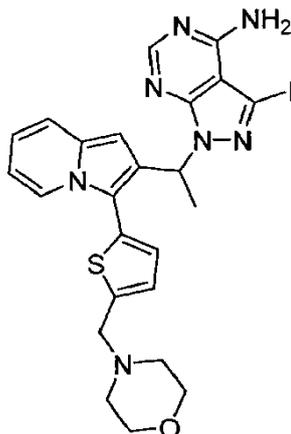
Intermedio W7: 3-yodo-1-(1-[1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



5 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de [1-[1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M10 (0.052 g, 0.21 mmol), agitando a temperatura ambiente durante la noche, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título crudo que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional (0.106 g). MS/ESI⁺ 496.2 [MH]⁺, Rt 0.81 min (Método A).

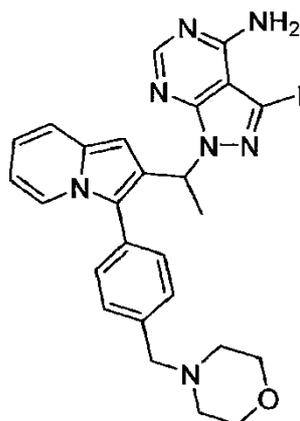
Intermedio W8: 3-yodo-1-(1-[3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina

10



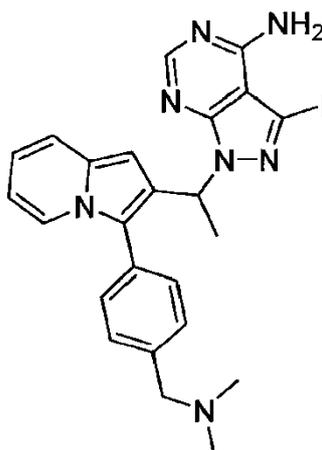
15 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-[3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-il]etan-1-ol M11 (0.324 g, 0.94 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.319 g, 1.22 mmol), PPh₃ (0.370 g, 1.41 mmol) y DIAD (0.252 mL, 1.22 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 4 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite amarillo (0.325 g). MS/ESI⁺ 586.2 [MH]⁺, Rt 1.24 min (Método C).

Intermedio W9: 3-yodo-1-(1-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

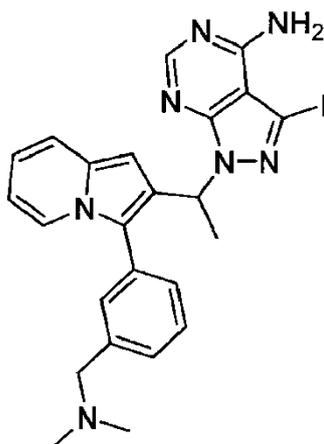


- 5 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-(3-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)indolizin-2-il)etan-1-ol M12 (0.203 g, 0.60 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.203 g, 0.78 mmol), PPh₃ (0.236 g, 0.90 mmol) y DIAD (0.153 mL, 0.78 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 4 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite amarillo (0.320 g). MS/ESI⁺ 580.3 [MH]⁺, Rt 0.66 min (Método A).

Intermedio W10: 1-[1-(3-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

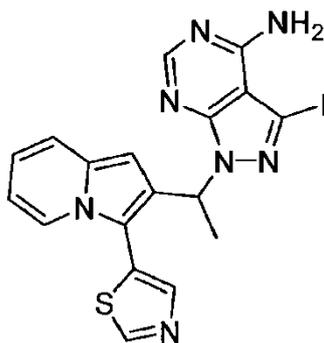


- 10 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-(3-(4-[(dimetilamino)metil]fenil)indolizin-2-il)etan-1-ol M13 (0.186 g, 0.63 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.214 g, 0.82 mmol), PPh₃ (0.248 g, 0.94 mmol) y DIAD (0.161 mL, 0.82 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en 5 g de cartucho de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.188 g). MS/ESI⁺ 538.3 [MH]⁺, Rt 0.66 min (Método A).
- 15 Intermedio W11: 1-[1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



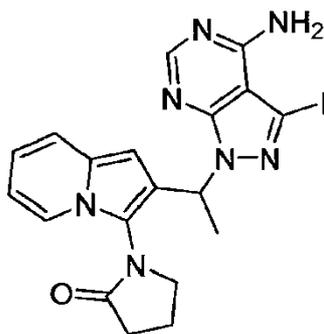
5 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etan-1-ol M14 (0.197 g, 0.67 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.227 g, 0.87 mmol), PPh₃ (0.264 g, 1.0 mmol) y DIAD (0.171 mL, 0.87 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (DCM a DCM: EtOAc = 90:10); el compuesto se purificó adicionalmente en un cartucho SCX (1 g), eluyendo con amoníaco 1M en MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0.091 g). MS/ESI⁺ 538.3 [MH]⁺, Rt 1.07 min (Método C).

Intermedio W12: 3-yodo-1-{1-[3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



10 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-[3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-il]etan-1-ol M17 (0.104 g, 0.42 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.142 g, 0.546 mmol), PPh₃ (0.165 g, 0.63 mmol) y DIAD (0.107 mL, 0.546 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 4 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 90:10); se requirió una purificación adicional en un
15 cartucho SCX, eluyendo con amoníaco 1M en MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0.042 g, 0.086 mmol, 20% de rendimiento). MS/ESI⁺ 488.1 [MH]⁺, Rt 0.93 min (Método A).

Intermedio W13: 1-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]pirrolidin-2-ona

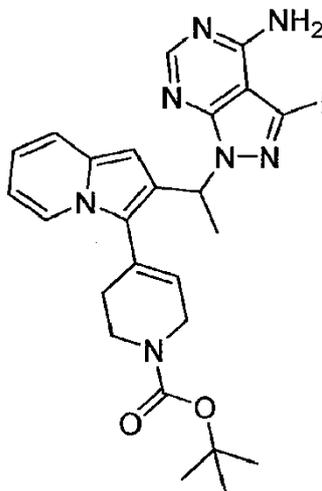


20 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-[2-(1-hidroxi)etil]indolizin-3-il]pirrolidin-2-ona M18 (0.028 g, 0.11 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.037 g, 0.143 mmol), PPh₃ (0.043 g, 0.165 mmol) y DIAD (0.028 mL, 0.143 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 4 h, y fue purificado por cromatografía instantánea

en 5 g cartucho de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0.034 g). MS/ESI + 488.2 [MH]⁺, Rt 0.80 min (Método A).

Intermedio W14: 4-[2-(1-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo

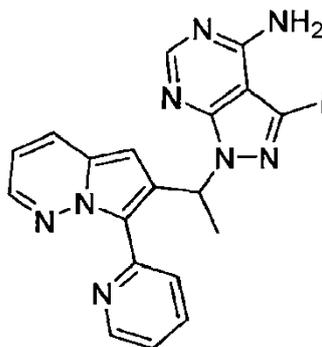
5



Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 4-[2-(1-hidroxietil) indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo M16 (0.066 g, 0.19 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.065 g, 0.247 mmol), PPh₃ (0.075 g, 0.285 mmol) y DIAD (0.049 mL, 0.247 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 3 h, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice (DCM a DCM: EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite amarillo que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 586.3 [MH]⁺, Rt 1.23 min (Método A).

10

Intermedio W15: 3-yodo-1-[1-[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

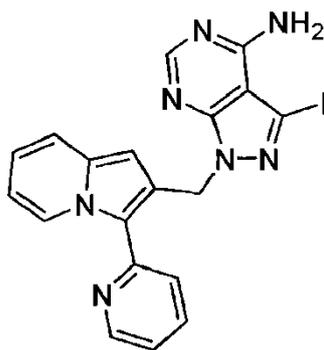


15

Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de 1-[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]etan-1-ol M21 (0.060 g, 0.25 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 16 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título crudo que se usó sin ninguna purificación adicional (0.060 g). MS/ESI⁺ 483.2 [MH]⁺, Rt 0.65 min (Método A).

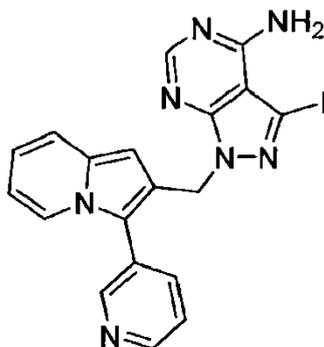
20

Intermedio W16: 3-yodo-1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



5 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de [3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol K2 (0.060 g, 0.268 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.020 g, 0.043 mmol, 16% de rendimiento). MS/ESI⁺ 468.0 [MH]⁺, Rt 0.79 min (Método A).

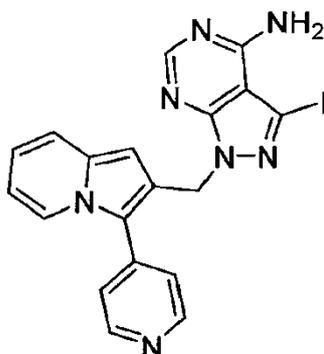
Intermedio W17: 3-yodo-1-[[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



10 Preparado de manera similar al intermedio W1, partiendo de [3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]metanol K6 (0.120 g, 0.53 mmol), agitando a temperatura ambiente durante la noche, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 50:50 a 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0.035 g, 0.075 mmol, 14% de rendimiento). MS/ESI⁺ 468.2 [MH]⁺, Rt 0.71 min (Método A).

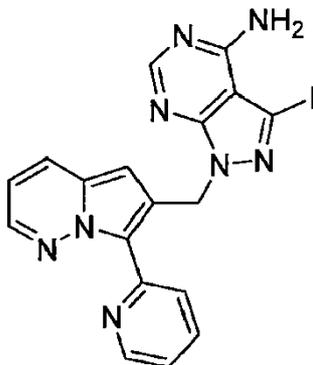
Intermedio W18: 3-yodo-1-[[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

15



20 Preparado de manera similar al intermedio W1, partiendo de [3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]metanol K8 (0.070 g, 0.312 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (EtOAc a EtOAc: MeOH 70:30) para proporcionar el compuesto del título (0.055 g, 0.118 mmol, 38% de rendimiento). MS/ESI⁺ 468.2 [MH]⁺, Rt 0.57 min (Método A).

Intermedio y compuesto W19: 3-yodo-1-[[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

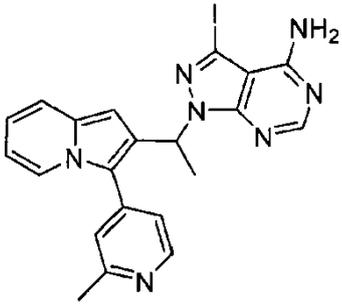
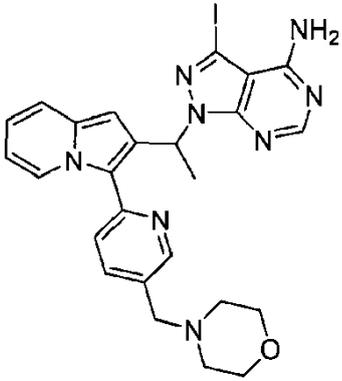
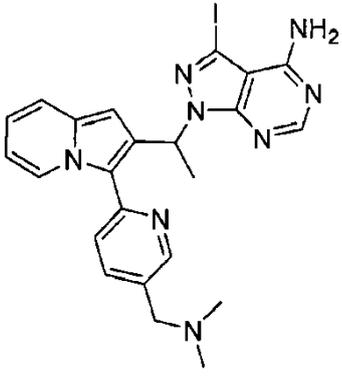


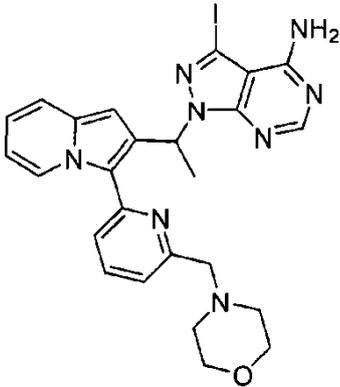
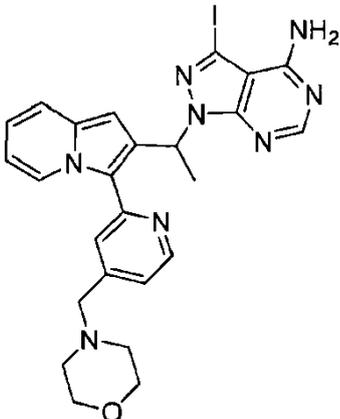
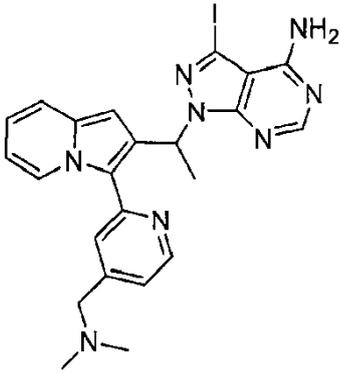
5 Preparado de manera similar al intermedio W1, a partir de [7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]metanol K28 (0.050 g, 0.22 mmol), agitando a temperatura ambiente durante la noche, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.026 g, 0.055 mmol, 25% de rendimiento). MS/ESI⁺ 469.1 [MH]⁺, Rt 0.61 min (Método A).

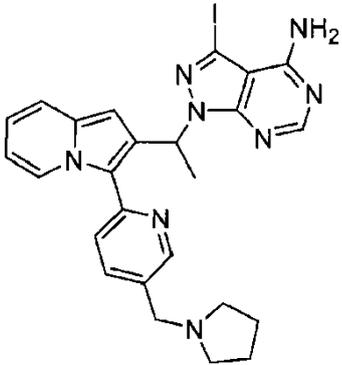
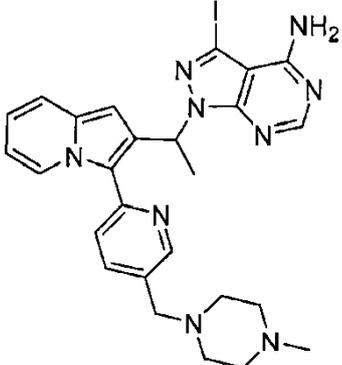
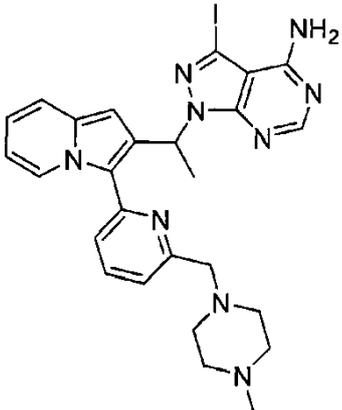
10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.71 - 8.78 (m, 1 H), 8.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.12 - 8.17 (m, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 1 H), 7.66 - 8.71 (m, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 6.61 (dd, *J*=9.2, 4.4 Hz, 1 H), 6.18 - 6.24 (m, 3 H), 6.01 (br. s., 2 H).

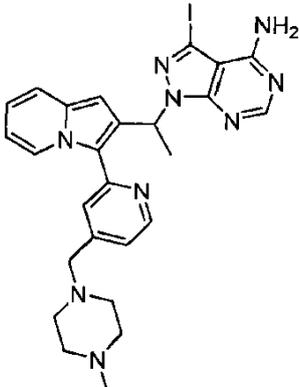
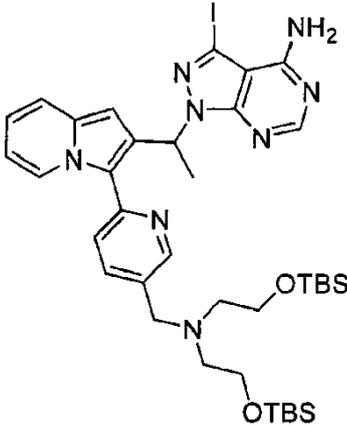
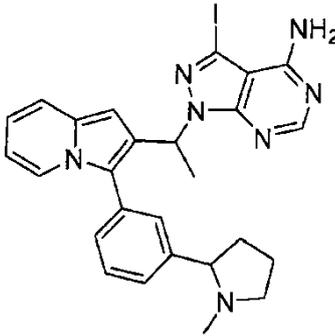
Los intermedios W20 - 34, W35a, W36a, W37 - 47 y W49 - 63 que se encuentran en la tabla a continuación pueden prepararse a partir de intermedios adecuados reportados a continuación, siguiendo procedimientos similares a los del compuesto W1.

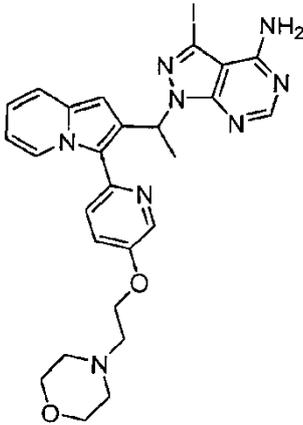
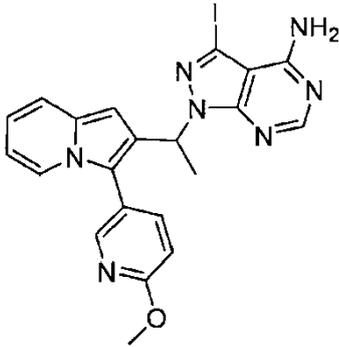
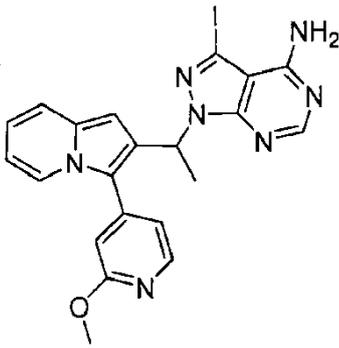
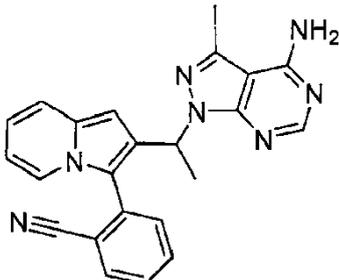
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
W20	1-{1-[7-cloro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M22	MS/ESI ⁺ 516.2 [MH] ⁺ , Rt 1.02 min (Método A)
W21	3-yodo-1-{1-[7-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M23	MS/ESI ⁺ 496.2 [MH] ⁺ , Rt 0.88 min (Método A)
W22	3-yodo-1-{1-[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M24	MS/ESI ⁺ 496.2 [MH] ⁺ , Rt

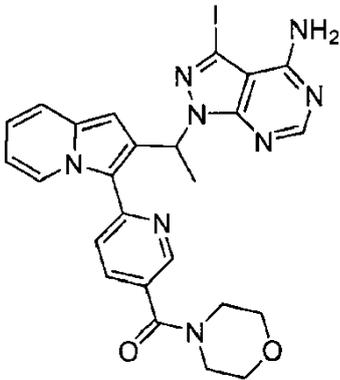
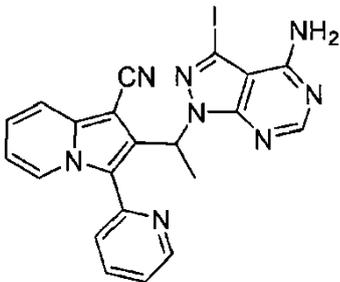
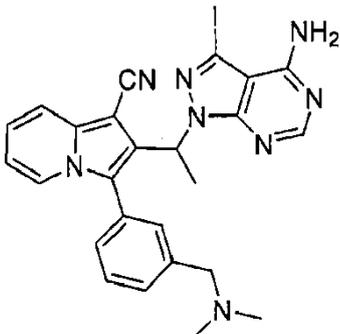
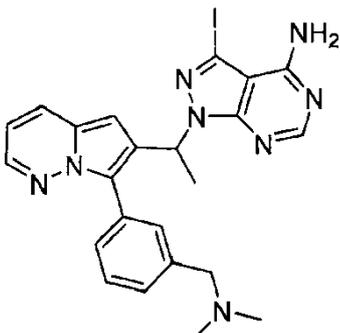
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				0.63 min (Método A)
W23	3-yodo-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M25	MS/ESI ⁺ 581.2 [MH] ⁺ , Rt 0.61 min (Método A)
W24	1-[1-(3-[5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M26	MS/ESI ⁺ 539.1 [MH] ⁺ , Rt 0.60 min (Método A)
W25	3-yodo-1-(1-{3-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M27	MS/ESI ⁺ 581.4 [MH] ⁺ , Rt 0.64 min (Método A)

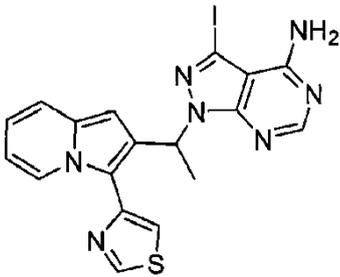
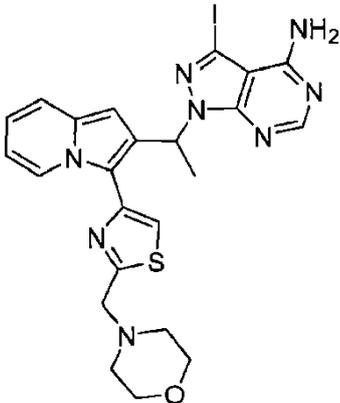
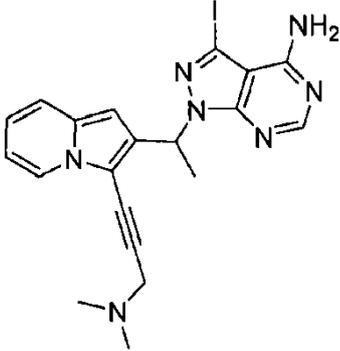
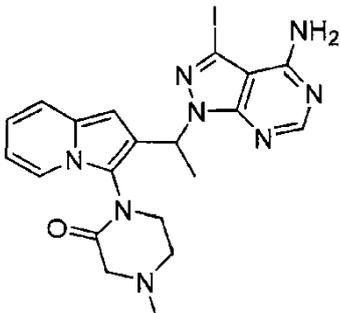
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
W26	3-yodo-1-(1-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M28	MS/ESI ⁺ 581.5 [MH] ⁺ , Rt 0.62 min (Método A)
W27	1-[1-(3-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M29	MS/ESI ⁺ 539.3 [MH] ⁺ , Rt 0.59 min (Método A)
W28	3-yodo-1-(1-{3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M30	MS/ESI ⁺ 565.2 [MH] ⁺ , Rt 0.61 min (Método A)

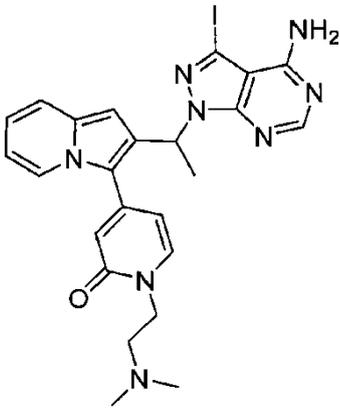
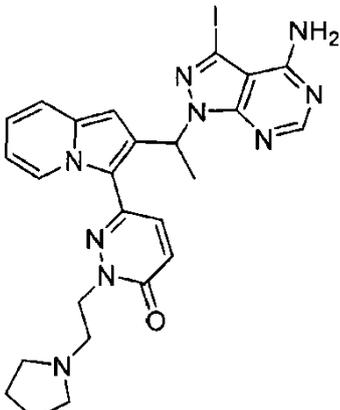
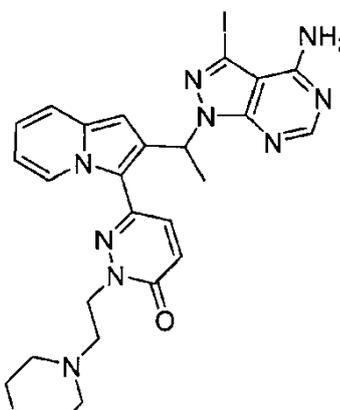
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
W29	3-yodo-1-[1-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M31	MS/ESI ⁺ 594.4 [MH] ⁺ , Rt 0.58 min (Método A)
W30	3-yodo-1-[1-(3-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M32	MS/ESI ⁺ 594.4 [MH] ⁺ , Rt 0.61 min (Método A)
W31	3-yodo-1-[1-(3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M33	MS/ESI ⁺ 594.3 [MH] ⁺ , Rt 0.55 min (Método A)

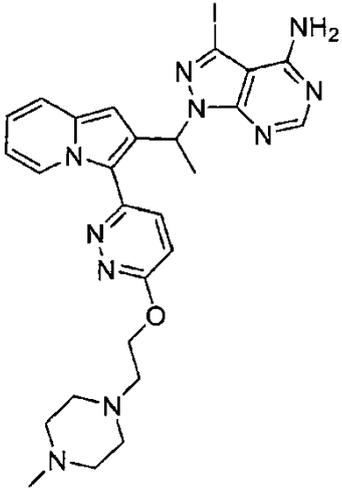
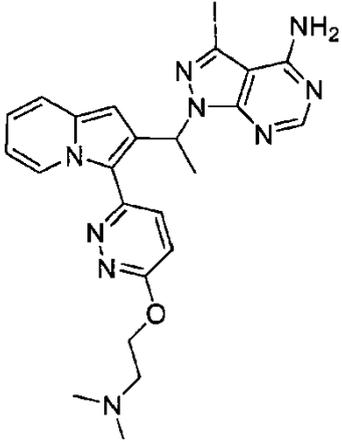
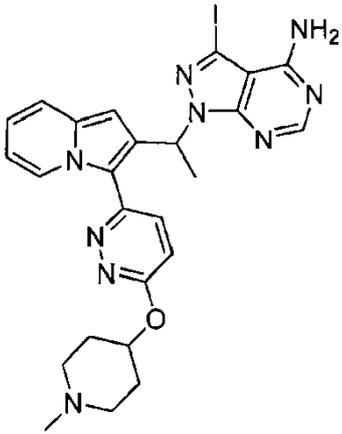
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
W32	3-yodo-1-[1-(3-[5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M34	MS/ESI ⁺ 827.6 [MH] ⁺ , Rt 1.23 min (Método A)
W33	3-yodo-1-(1-[3-[3-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina		M35	MS/ESI ⁺ 564.4 [MH] ⁺ , Rt 0.70 min (Método A)
W34	3-yodo-1-[1-(3-[5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-2-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M36	MS/ESI ⁺ 611.1 [MH] ⁺ , Rt 0.97 min (Método C)

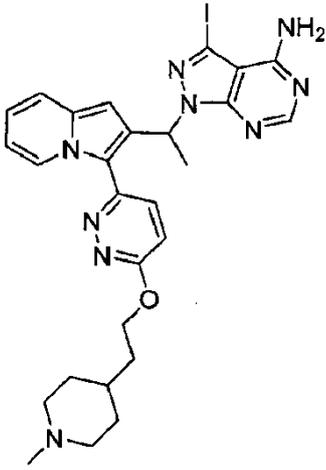
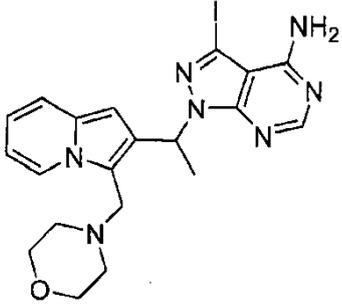
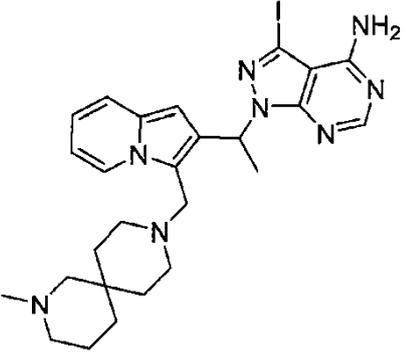
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
W35a	3-yodo-1-{1-[3-(6-metoxipiridin-3-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M37	MS/ESI ⁺ 512.0 [MH] ⁺ , Rt 1.02 min (Método A)
W36a	3-yodo-1-{1-[3-(2-metoxipiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M38	MS/ESI ⁺ 512.3 [MH] ⁺ , Rt 1.03 min (Método A)
W37	2-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil)indolizin-3-il]benzocitrilo		M39	MS/ESI ⁺ 506.2 [MH] ⁺ , Rt 1.06 y 1.09 min (mezcla de isómeros) (Método A)

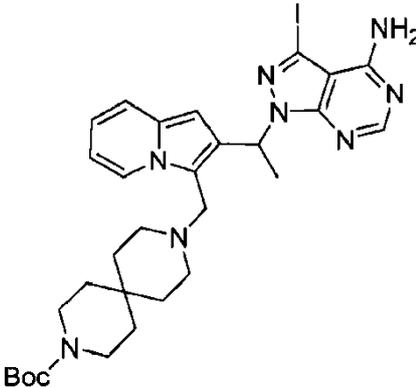
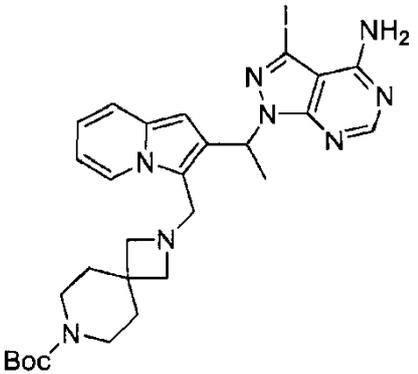
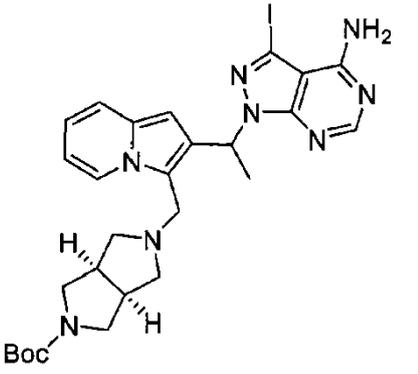
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
W38	3-yodo-1-(1-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M40	MS/ESI ⁺ 595.2 [MH] ⁺ , Rt 0.87 min (Método A)
W39	2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)-3-(piridin-2-il)indolizin-1-carbonitrilo		M42	MS/ESI ⁺ 507.1 [MH] ⁺ , Rt 0.85 min (Método A)
W40	2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)-3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-1-carbonitrilo		M43	MS/ESI ⁺ 563.2 [MH] ⁺ , Rt 0.60 min (Método A)
W41	1-[1-(7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M44	MS/ESI ⁺ 539.3 [MH] ⁺ , Rt 0.59 min (Método A)

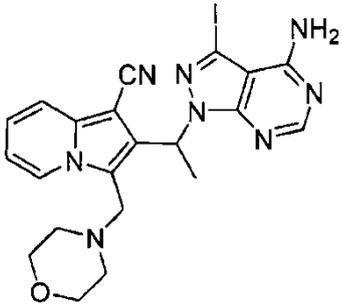
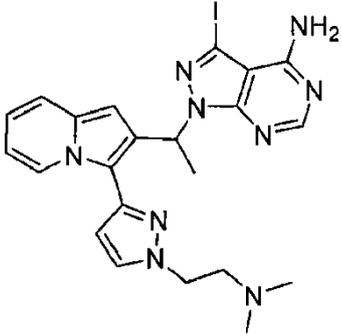
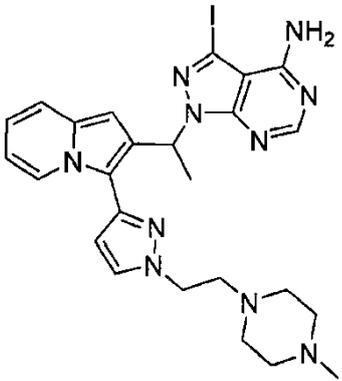
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
W42	3-yodo-1-{1-[3-(1,3-tiazol-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M45	MS/ESI ⁺ 488.1 [MH] ⁺ , Rt 0.98 min (Método A)
W43	3-yodo-1-(1-{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M46	MS/ESI ⁺ 587.2 [MH] ⁺ , Rt 0.70 min (Método A)
W44	1-(1-{3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]indolizin-2-il]etil}-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M47	MS/ESI ⁺ 486.1 [MH] ⁺ , Rt 1.00 min (Método C)
W45	1-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil)indolizin-3-il]-4-metilpiperazin-2-ona		M48	MS/ESI ⁺ 517.2 [MH] ⁺ , Rt 0.78 min (Método C)

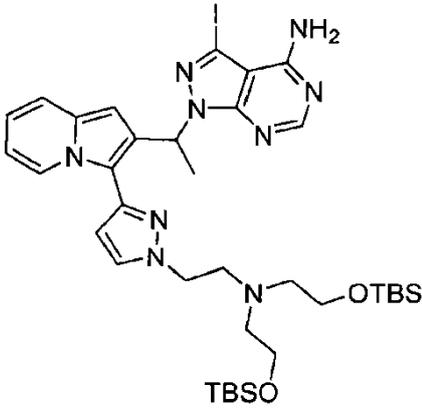
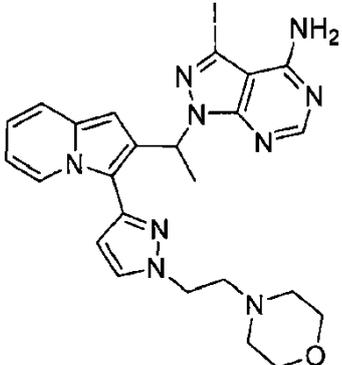
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
W46	4-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona		M49	MS/ESI ⁺ 569.3 [MH] ⁺ , Rt 0.88 min (Método J)
W47	6-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		M50	MS/ESI ⁺ 596.5 [MH] ⁺ , Rt 0.61 min (Método A)
W49	6-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		M52	MS/ESI ⁺ 612.3 [MH] ⁺ , Rt 0.61 min (Método A)
W50	3-yodo-1-[1-(3-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M53	MS/ESI ⁺ 625.3 [MH] ⁺ , Rt 0.61 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
W51	1-[1-(3-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M54	MS/ESI ⁺ 570.4 [MH] ⁺ , Rt 0.61 min (Método A)
W52	3-yodo-1-[1-(3-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M55	MS/ESI ⁺ 596.3 [MH] ⁺ , Rt 0.63 min (Método A)
W53	3-yodo-1-[1-(3-{6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M56	MS/ESI ⁺ 624.4 [MH] ⁺ , Rt 0.65 min

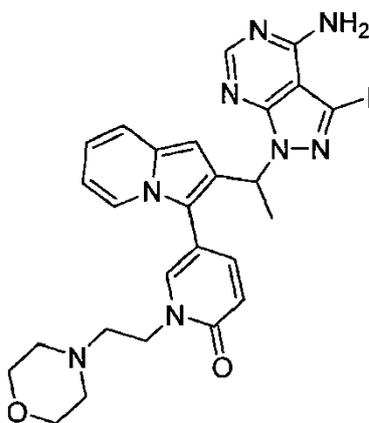
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
	il}indolizin-2-il}etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina			(Método A)
W54	3-yodo-1-{{1-[[3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-il]etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M57	MS/ESI ⁺ 504.3 [MH] ⁺ , Rt 1.05 min (Método C)
W55	3-yodo-1-{{1-[[3-{{2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il}metil}indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M58	MS/ESI ⁺ 585.3 [MH] ⁺ , Rt 1.41 min (Método J)
W56	9-{{2-{{1-{{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil}indolizin-3-il}metil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo		M59	MS/ESI ⁺ 671.5 [MH] ⁺ , Rt 1.51 min (Método J)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
W57	2-[[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tert-butilo		M60	MS/ESI ⁺ 643.4 [MH] ⁺ , Rt 1.36 min (Método J)
W58	(3aR,6aS)-5-[[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]metil]-octahidropirrol[3,4-c]pirrolo-2-carboxilato de tert-butilo		M61	MS/ESI ⁺ 629.4 [MH] ⁺ , Rt 1.30 min (Método C)
W59	2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-1-carbonitrilo		M62	MS/ESI ⁺ 529.3 [MH] ⁺ , Rt 0.58 min (Método A)

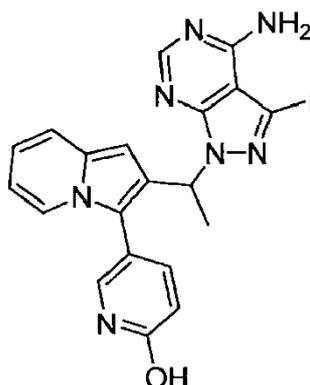
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
W60	1-[1-(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M63	MS/ESI ⁺ 542.3 [MH] ⁺ , Rt 0.62 min (Método A)
W61	3-yodo-1-[1-(3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M64	MS/ESI ⁺ 597.4 [MH] ⁺ , Rt 0.63 min (Método A)
W62	3-yodo-1-[1-(3-{1-[2-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M65	MS/ESI ⁺ 830.6 [MH] ⁺ , Rt 1.21 min (Método A)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivos	Datos analíticos
				
W63	3-yodo-1-[1-(3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		M66	MS/ESI ⁺ 584.5 [MH] ⁺ , Rt 0.66 min (Método A)

Intermedio W35: 5-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]indolizin-3-il]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona



5 Paso 1: 5-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]indolizin-3-il]piridin-2-ol W35b



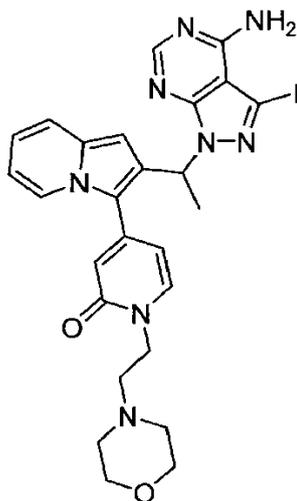
Se añadió yodotrimetilsilano (0.583 mL, 4.1 mmol) a una solución de 3-yodo-1-([3-(6-metoxipiridin-3-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W35a (0.210 g, 0.41 mmol) en acetonitrilo seco (8.3 mL) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 3 h. Luego, a esa temperatura, se añadió MeOH (8.3 mL) y se agitó durante 15 minutos más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₅ y luego con salmuera. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho C18 SNAP (H₂O:MeCN = 95:5 + HCOOH al 0.1% a H₂O:MeCN = 50:50 + HCOOH al 0.1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.144 g, 0.28 mmol, 68% de rendimiento). MS/ESI⁺ 498.3 [MH]⁺, Rt 0.79 min (Método A).

10 Paso 2: 5-(2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona W35

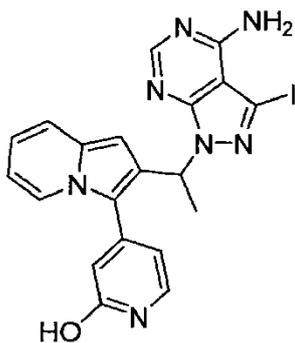
A una solución de 5-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]piridin-2-ol de W35b (0.144 g, 0.28 mmol) en acetona (2.5 mL) se añadieron K₂CO₃ (0.178 g, 1.28 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0.155 g, 0.83 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH 4/1; las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un semisólido transparente (0.069 g). MS/ESI⁺ 611.4 [MH]⁺, Rt 0.62 min (Método A).

Intermedio W36: 4-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona

20



Paso 1: 4-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]piridin-2-ol W36b



Preparado de manera similar al intermedio W35b a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(2-metoxipiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1-[3,4-d]pirimidin-4-amina W36a (1.27 g) y a 60°C durante 3 h, para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido marrón (1.09 g, 2.19 mmol) que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 498.3 [MH]⁺, Rt 0.77 min (Método A).

5

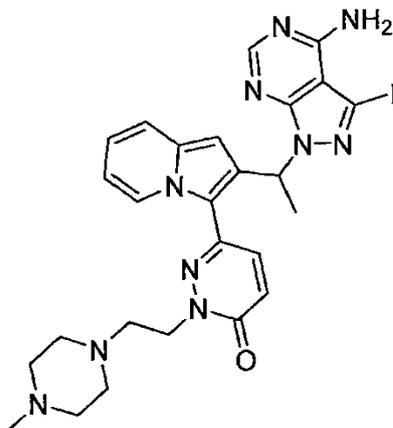
Paso 2: 4-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona W36

Preparado de manera similar al intermedio W35 Paso 2 a partir de 4-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]piridin-2-ol W36b (1.09 g, 2.19 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (1.21 g, 6.52 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho C18 SNAP (de H₂O:MeCN = 95:5 con 0.1% de HCOOH a H₂O:MeCN = 50:50 con 0.1% de HCOOH). El acetonitrilo se evaporó, el residuo acuoso se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH 4:1. La capa orgánica se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un semisólido transparente (0.380 g, 0.62 mmol, 28% de rendimiento) MS/ESI⁺ 611.3 [MH]⁺, Rt 0.61 min (Método A).

10

15

Intermedio W48: 6-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona



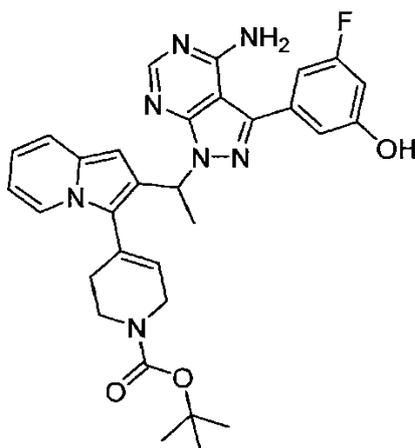
A una mezcla de 6-[2-(1-hidroxi)etil]indolizin-3-il]-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona M51 (24 mg), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (16.4 mg, 0.094 mmol) y PPh₃ (28.1 mg, 0.10 mmol) en THF seco (1 mL), se añadió DIAD (0.01 mL, 0.05 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota DIAD adicional (0.01 mL, 0.05 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ese tiempo, se añadió PPh₃ (10 mg, 0.038 mmol) seguido de DIAD (0.01 mL, 0.05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título (24.5 mg) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 625.4 [MH]⁺, Rt 0.60 min (Método A).

20

25

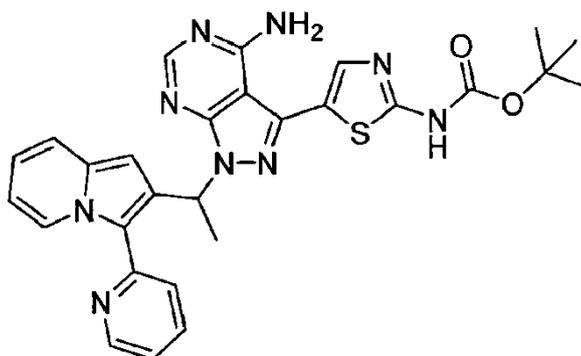
Intermedio X: 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo

30



5 Una mezcla de 4-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo W14 crudo (0.19 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.032 g, 0.209 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.010 g, 0.0095 mmol) DME (7.7 mL), etanol (1.37 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado (2.60 mL) se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se sometió a partición entre agua y DCM, la fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en 5 g de cartucho de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 94:6) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (0.021 g, 0.037 mmol). MS/ESI⁺ 570.5 [MH]⁺, Rt 1.17 min (Método A).

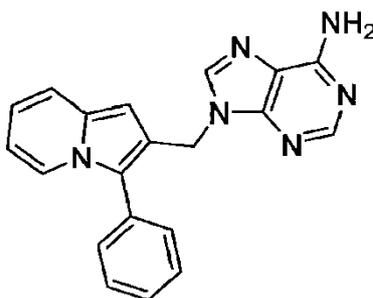
10 Intermedio Y: N-[5-(4-amino-1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1,3-tiazol-2-il] carbamato de tert-butilo



15 Una mezcla de 3-yodo-1-[1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.070 g, 0.145 mmol), 4-(tributylestanil)tiazol-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.142 g, 0.291 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.017 g, 0.0145 mmol) y cloruro de litio (6.15 mg, 0.145 mmol) en dioxano (1.5 mL) se purgó con N₂ y se calentó a 100°C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0.060 g, 0.108 mmol, rendimiento del 75%) MS/ESI⁺ 554.4 [MH]⁺, Rt = 0.97 min (Método A).

20 Preparación de compuestos:

Ejemplo 1: 9-[(3-fenilindolizin-2-il)metil]-9H-purin-6-amina

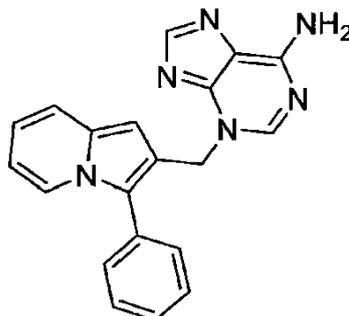


5 A una mezcla de (3-fenilindolizin-2-il)metanol K1 (0.100 g, 0.449 mmol), adenina (0.073 g, 0.537 mmol) y PPh₃ (0.153 g, 0.584 mmol) en THF seco (8 mL), se añadió gota a gota una solución de DIAD (0.106 ml, 0.537 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron PPh₃ (0.059 g, 0.225 mmol) y DIAD (0.026 mL, 0.135 mmol) adicionales y la agitación continuó durante 40 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 28 g (DCM a DCM:MeOH = 98:2). Se recogieron dos fracciones que contenían isómeros diferentes. La primera fracción eluida se evaporó para proporcionar un residuo que se trituró con Et₂O. El sólido obtenido (0.040 g) se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 10:90) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (0.032 g). MS/ESI⁺ 341.2 [MH]⁺, Rt = 0.76 min (LC/MS Método A).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 4 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.17 (br. s, 2 H), 6.69 - 6.76 (m, 1 H), 6.51 - 6.59 (m, 1H), 6.30 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H).

Ejemplo 2: 3-[(3-fenilindolizin-2-il)metil]-3H-purin-6-amina

15

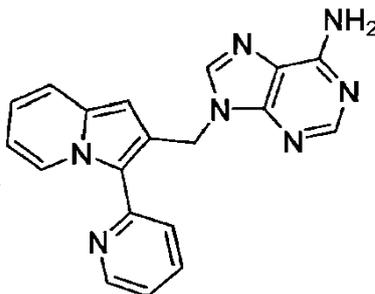


20 La segunda fracción eluida obtenida de la reacción descrita en el Ejemplo 1 se concentró y se purificó adicionalmente mediante MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones ácidas (Método E), seguido de evaporación y extracción con DCM lavando con solución acuosa saturada. NaHCO₃, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. MS/ESI⁺ 341.1 [MH]⁺, Rt = 0.63 min (LC/MS Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.76 - 7.95 (m, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.69 - 6.76 (m, 1 H), 6.51 - 6.58 (m, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H)

Ejemplo 3: 9-[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina

25

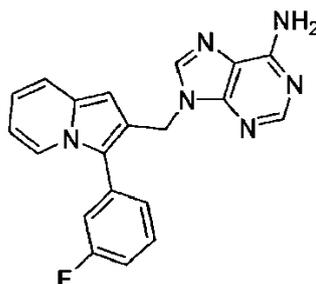


5 A una mezcla de etil [3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanol K2 (0.150, 0.669 mmol), adenina (0.117 g, 0.869 mmol) y PPh₃ (0.263 g, 1.00 mmol) en THF seco (12 mL), se añadió gota a gota una solución de DIAD (0.171 ml, 0.869 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.065 g). MS/ESI⁺ 342.1 [MH]⁺, Rt = 0.51 min (Método A).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (d, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.96 (td, 1 H), 7.78 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.65 (t, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H).

Ejemplo 4: 9-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina

10

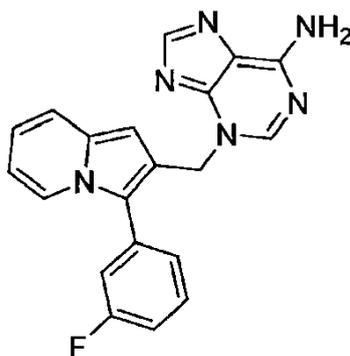


15 Preparado de manera similar al Ejemplo 3, a partir de [3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol K3 (0.165 g, 0.684 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 100% de EtOAc); el primer isómero eluido se obtuvo como un sólido blanquecino (0.047 g). MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt = 0.79 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.12 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.20 (s, 2 H), 6.74 - 6.81 (m, 1 H), 6.55 - 6.63 (m, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 5.43 (s, 2 H).

Ejemplo 5: 3-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-3H-purin-6-amina

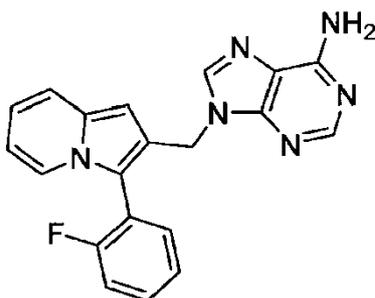
20



Obtenido como el isómero menor forma la reacción descrita en el Ejemplo 4 y se purifica por MDAP semipreparativa de fase reversa en condiciones básicas (Método F) para proporcionar un sólido blanquecino. MS/ESI⁺ 359.2 [MH]⁺, Rt = 0.89 min (Método C).

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.78 - 7.96 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 7.50 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.30 (td, 1 H), 6.71 - 6.77 (m, 1 H), 6.57 (t, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H).

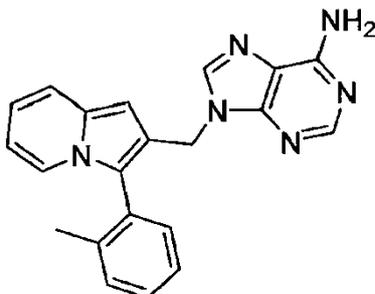
Ejemplo 6: 9-[[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina



Preparado de manera similar al compuesto del Ejemplo 3, a partir de [3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol K4 (0.150 g, 0.622 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 100% de EtOAc) seguido de trituración con Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.050 g) MS/ESI⁺ 359.2 [MH]⁺, Rt = 0.80 min (Método B).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.10 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.64 - 7.75 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 3 H), 7.18 (s, 2 H), 6.77 - 6.82 (m, 1 H), 6.58 - 6.64 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 H).

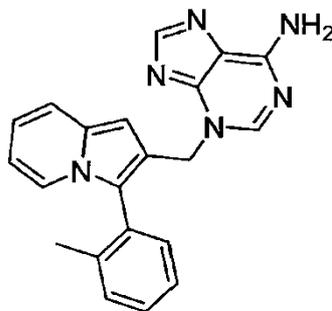
Ejemplo 7: 9-([3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil)-9H-purin-6-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 3, partiendo de [3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanol K5 (0.150 g, 0.632 mmol). La mezcla cruda se purificó mediante MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones ácidas (Método E). Las fracciones recogidas que contenían el producto principal (compuesto más lento en condiciones UPLC de fase reversa) se concentraron a presión reducida, se basificaron con solución acuosa saturada. NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11g (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.044 g). MS/ESI⁺ 355.2 [MH]⁺, Rt = 0.82 min (Método A).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 3 H), 7.32 - 7.37 (m, 3 H), 7.14 (s, 2 H), 6.69 - 6.75 (m, 1 H), 6.50 - 6.55 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 5.18 - 5.29 (m, 2 H), 1.88 (s, 3 H)

Ejemplo 8: 3-([3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil)-3H-purin-6-amina

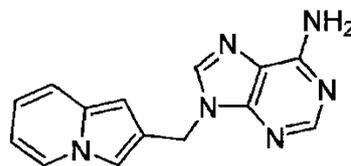


Obtenido como el isómero menor (compuesto más rápido en condiciones de UPLC de fase reversa) a partir de la purificación descrita en el Ejemplo 7. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida, se basificaron con sat. NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.021 g). MS/ESI⁺ 355.2 [MH]⁺, Rt = 0.65 min (Método A).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.99 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 6 H), 6.70 - 6.77 (m, 1 H), 6.51 - 6.57 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 1.89 (s, 3 H).

Ejemplo 9: 9-(indolizin-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina

5



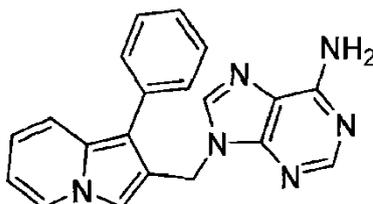
10

Preparado de manera similar al Ejemplo 3, partiendo de indolizin-2-ilmetanol K23 (0.150 g, 1.02 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho de SNAP Biotage de sílice-NH 28 g (DCM a DCM:MeOH = 95:5) seguido por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 100% de EtOAc). Se requirió una purificación adicional por MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones básicas (Método G) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0.011 g). MS/ESI⁺ 265.1 [MH]⁺, Rt = 0.68 min (Método C).

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.16 (s, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.14 (br. s, 2 H), 6.59 - 6.62 (m, 1 H), 6.44 (t, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 H).

Ejemplo 10: 9-[(1-fenilindolizin-2-il)metil]-9H-purin-6-amina

15



20

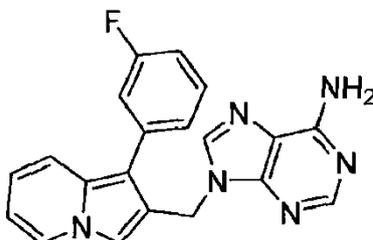
A una mezcla de (1-fenilindolizin-2-il)metanol K24 (0.050 g, 0.22 mmol), adenina (0.0356 g, 0.29 mmol) y PPh_3 (0.075 g, 0.286 mmol) en THF seco (4.5 mL), se añadió gota a gota una solución de DIAD (0.052 mL, 0.26 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 50°C durante 48 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 96:4). Una purificación adicional por MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones ácidas (Método A), seguido de extracción con DCM lavado con solución acuosa saturada. Se requirió NaHCO_3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.003 g). MS/ESI⁺ 341.1 [MH]⁺, Rt = 0.75 min (Método A).

25

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.22 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H) 7.39 - 7.51 (m, 5 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.21 (s, 2 H), 6.72 - 6.78 (m, 1 H), 6.54 - 6.59 (m, 1 H), 5.52 (s, 2 H).

Ejemplo 11: 9-[[1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina

30

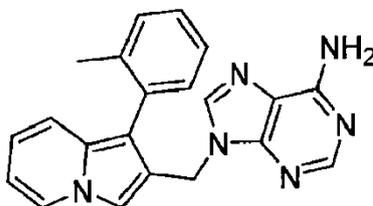


Preparado de manera similar al Ejemplo 10, a partir de [1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanol K25 (0.165 g, 0.68 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en sílice-NH 25 g cartucho Biotage (DCM a DCM:MeOH = 98:2). Se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 30:70 a 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.015 g). MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt = 0.79 min (Método A).

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.23 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 7.19 (br. s, 2 H), 7.11 (td, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.56 - 6.61 (m, 1 H), 5.52 (s, 2 H).

Ejemplo 12: 9-[[1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina

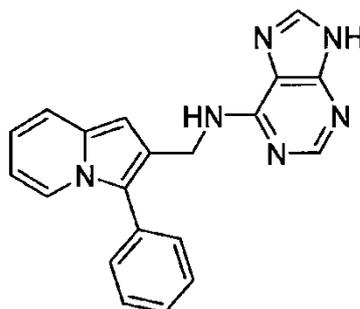
5



Preparado de manera similar al Ejemplo 10, a partir de [1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanol K26 (0.085 g, 0.36 mmol), y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 10 g (DCM a DCM:MeOH = 97:3). Se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 30:70 a 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.007 g). MS/ESI⁺ 355.2 [MH]⁺, Rt = 0.77 min (Método A). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.24 (d, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.15 - 7.35 (m, 6 H), 6.88 (d, 1 H), 6.64 - 6.70 (m, 1 H), 6.52 - 6.57 (m, 1 H), 5.19 - 5.34 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H).

10

Ejemplo 13: N-[[3-fenilindolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina

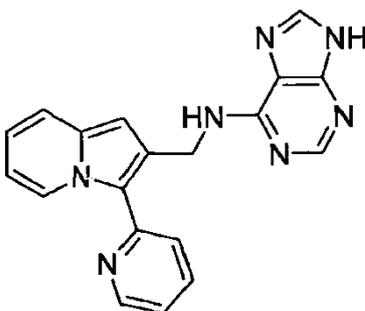


15

A una solución de (3-fenilindolizin-2-il)metanamina P1 (0.070 g, 0.315 mmol) en t-BuOH (4 mL), se añadió 6-bromopurina (0.063 g, 0.315 mmol) seguido de DIPEA (0.110 ml, 0.630 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se sometió a partición entre DCM/MeOH \approx 3/1 y agua; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.067 g). MS/ESI⁺ 341.1 [MH]⁺, Rt = 0.76 min (Método A). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.06 - 13.46 (m, 1 H), 8.15 - 8.18 (m, 1 H), 8.08 - 8.10 (m, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.77 - 7.98 (m, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 6.67 - 6.71 (m, 1 H), 6.48 - 6.54 (m, 2 H), 4.63 - 4.88 (m, 2 H).

20

Ejemplo 14: N-[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina



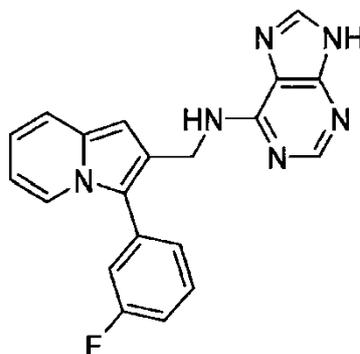
25

Preparado de manera similar al Ejemplo 13, a partir de [3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanamina P2 (0.103 g, 0.461 mmol), calentando a reflujo durante 5 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP

de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.110 g). MS/ESI⁺ 342.2 [MH]⁺, Rt = 0.56 min (Método B).

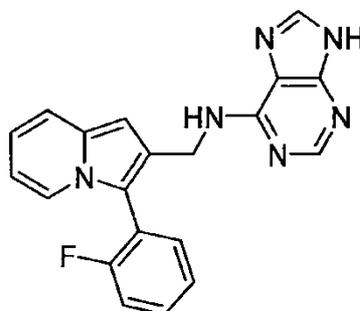
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 9.04 (d, 1 H), 8.73 - 8.78 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.95 (td, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 6.60 - 6.67 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.97 (br. s., 2 H).

Ejemplo 15: N-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 13, a partir de [3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanamina P3 (0.100 g, 0.416 mmol), calentando a reflujo durante 4 h, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.087 g). MS/ESI⁺ 359.2 [MH]⁺, Rt = 0.85 min (Método B). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.80 (br. s., 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.06 - 8.15 (m, 2 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.50 - 7.66 (m, 2 H), 7.38 - 7.50 (m, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 1 H), 6.69 - 6.77 (m, 1 H), 6.50 - 6.60 (m, 2 H), 4.79 (br. s., 2 H).

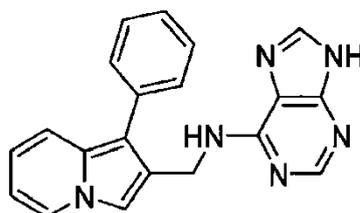
Ejemplo 16: N-[[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 13, partiendo de [3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metanamina P4 (0.115 g, 0.476 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.115 g) MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt = 0.77 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.79 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.65 - 7.77 (m, 2 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 7.35 - 7.50 (m, 3 H), 6.72 - 7.79 (m, 1 H), 6.52 - 6.61 (m, 2 H), 4.73 (br. s., 2 H).

Ejemplo 17: N-[(1-fenilindolizin-2-il)metil]-9H-purin-6-amina

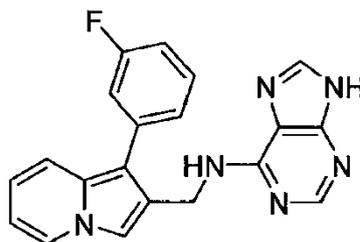


25

Preparado de manera similar al Ejemplo 13, partiendo de (1-fenilindolizin-2-il)metanamina P6 (0.050 g, 0.224 mmol), calentando a reflujo durante 6 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 94:6) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.030 g). MS/ESI⁺ 341.1 [MH]⁺, Rt = 0.77 min (Método A).

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.85 (br. s., 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 3 H), 7.41 - 7.49 (m, 3 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 6.68 - 6.75 (m, 1 H), 6.50 - 6.55 (m, 1 H), 4.86 (br. s., 2 H).

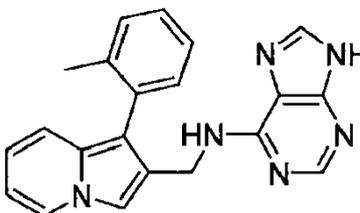
Ejemplo 18: N-[[1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina



- 10 Preparado de manera similar al Ejemplo 13, a partir de [1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanamina P7 (0.074 g, 0.31 mmol), calentando a reflujo durante 3 h, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 97:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.044 g). MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt = 0.82 min (Método A).

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.92 (br. s., 1 H), 7.93 - 8.37 (m, 4 H), 7.41 - 7.57 (m, 3 H), 7.26 - 7.40 (m, 2 H), 7.05 - 7.14 (m, 1 H), 6.70 - 6.81 (m, 1 H), 6.50 - 6.61 (m, 1 H), 4.74 - 4.97 (m, 2 H).

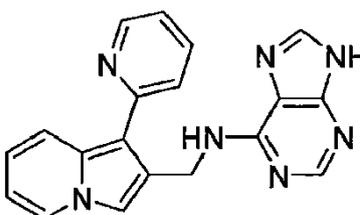
Ejemplo 19: N-[[1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina



- 20 Preparado de manera similar en el Ejemplo 13, a partir de [1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanamina P8 (0.047 g, 0.20 mmol), calentando a reflujo durante 5 h, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino como una mezcla de isómeros (0.040 g). MS/ESI⁺ 355.2 [MH]⁺, Rt = 0.96 min (Método C).

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.91 - 12.94 (m, 1 H), 8.02 - 8.30 (m, 3 H), 7.74 - 7.89 (m, 1 H), 7.46 - 7.71 (m, 1 H), 7.15 - 7.40 (m, 4 H), 6.83 - 6.94 (m, 1 H), 6.58 - 6.70 (m, 1 H), 6.44 - 6.57 (m, 1 H), 4.45 - 4.72 (m, 2 H), 2.08 - 2.14 (m, 3 H).

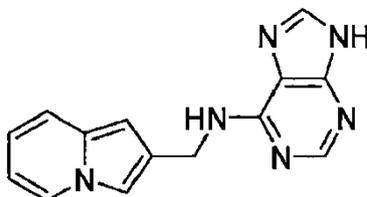
Ejemplo 20: N-[[1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina



- 30 Preparado de forma similar al Ejemplo 13, a partir de [1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanamina P9 (0.044 g, 0.20 mmol), calentando a reflujo durante 6 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.025 g). MS/ESI⁺ 342.1 [MH]⁺, Rt = 0.43 min (Método A).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.97 (br. s., 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.03 - 8.41 (m, 4 H), 7.93 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 6.84 - 6.93 (m, 1 H), 6.59 - 6.67 (m, 1 H), 5.00 (br. s., 2 H).

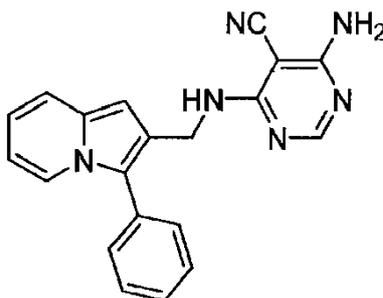
Ejemplo 21: N-(indolizin-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina



5 Preparado de manera similar al Ejemplo 13, partiendo de indolizin-2-ilmetanamina P10 (0.065 g, 0.44 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.057 g). MS/ESI⁺ 264.9 [MH]⁺, Rt = 0.66 min (Método C).

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.79 (br. s., 1 H), 8.14 - 8.28 (m, 2 H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.58 - 6.66 (m, 1 H), 6.41 - 6.49 (m, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 4.77 (br. s., 2 H).

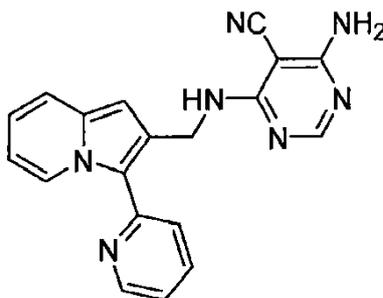
Ejemplo 22: 4-amino-6-((3-fenilindolizin-2-il)metil)amino}pirimidin-5-carbonitrilo



15 A una solución de (3-fenilindolizin-2-il)metanamina P1 (0.076 g, 0.342 mmol) en t-BuOH (4 mL), se añadió 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (0.053 g, 0.342 mmol) seguido de DIPEA (0.119 ml, 0.742 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó y el crudo se sometió a partición entre DCM y agua; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 28 g (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.065 g). MS/ESI⁺ 341.1 [MH]⁺, Rt = 0.99 min (Método A).

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.01 - 8.05 (m, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.76 (t, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 4 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.21 (br. s., 2 H), 6.67 - 6.75 (m, 1 H), 6.49 - 6.55 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.63 (d, 2 H).

Ejemplo 23: 4-amino-6-((3-(piridin-2-il)indolizin-2-il)metil)amino}pirimidin-5-carbonitrilo



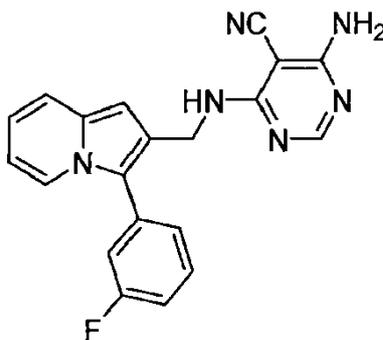
25 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de [3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanamina P2 (0.097 g, 0.434 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de

silice-NH 28 g (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.120 g). MS/ESI⁺ 342.2 [MH]⁺, Rt = 0.58 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (d, 1 H), 8.71 - 8.78 (m, 1 H), 7.98 - 8.06 (m, 2 H), 7.95 (td, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.25 (br. s., 2 H), 6.81 - 6.87 (m, 1 H), 6.61 - 6.67 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 4.79 (d, 2 H).

5

Ejemplo 24: 4-amino-6-([3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



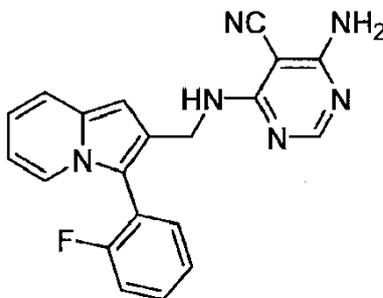
Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de [3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanamina P3 (0.101 g, 0.421 mmol), calentando a reflujo durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en Cartucho Biotage SNAP de silice-NH 28 g (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.100 g). MS/ESI⁺ 359.2 [MH]⁺, Rt = 1.01 min (Método B).

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 3 H), 7.24 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (br. s., 2 H), 6.71 - 6.78 (m, 1 H), 6.52 - 6.57 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.64 (d, 2 H).

15

Ejemplo 25: 4-amino-6-([3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



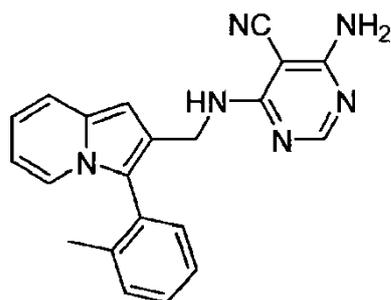
Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de [3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metanamina P4 (0.130 g, 0.541 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de silice-NH 28 g (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.140 g). MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt = 0.98 min (Método A).

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.96 (s, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 7.61 - 7.71 (m, 2 H), 7.51 - 7.60 (m, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 3 H), 7.20 (br. s., 2 H), 6.73 - 6.79 (m, 1 H), 6.53 - 6.60 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.51 - 4.65 (m, 2 H).

Ejemplo 26: 4-amino-6-([3-(2-metilfenil)indolizin-2-ilmetil]amino)pirimidin-5-carbonitrilo

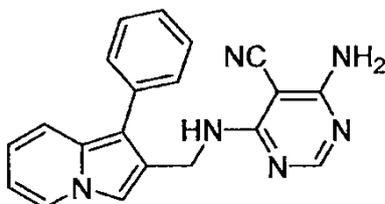
25



5 Se preparó de manera similar al Ejemplo 22, partiendo de [3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanamina P5 (0.129 g, 0.546 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en Cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 28 g (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.132 g). MS/ESI⁺ 355.2 [MH]⁺, Rt = 1.05 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.29 - 7.47 (m, 6 H), 7.17 (br. s., 2 H), 6.67 - 6.73 (m, 1 H), 6.45 - 6.52 (m, 2 H), 4.42 - 4.55 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H).

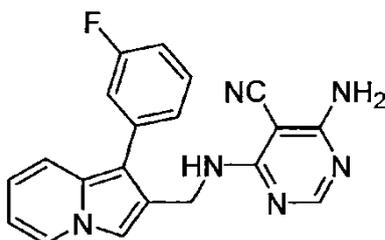
Ejemplo 27: 4-amino-6-((1-fenilindolizin-2-il)metil)amino}pirimidin-5-carbonitrilo



10 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, partiendo de (1-fenilindolizin-2-il)metanamina P6 (0.050 g, 0.224 mmol), calentando a reflujo durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.037 g). MS/ESI⁺ 341.2 [MH]⁺, Rt = 0.99 min (Método A).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.27 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 5 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 3 H), 6.68 - 6.74 (m, 1 H), 6.51 - 6.56 (m, 1 H), 4.72 (d, 2 H).

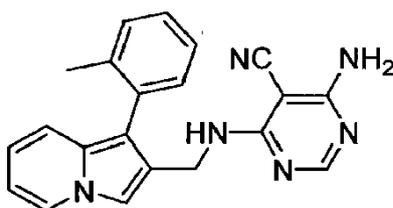
Ejemplo 28: 4-amino-6-((1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il)metil)amino}pirimidin-5-carbonitrilo



20 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, partiendo de [1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metanamina P7 (0.055 g, 0.23 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea sobre cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 99.5:0.5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.033 g). MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt 1.02 min (Método A).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.30 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 3 H), 7.26 - 7.34 (m, 2 H), 7.24 (br. s., 2 H), 7.07 - 7.15 (m, 1 H), 6.74 - 6.80 (m, 1 H), 6.55 - 6.61 (m, 1 H), 4.73 (d, 2 H).

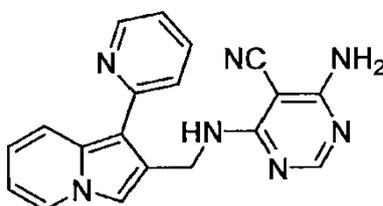
Ejemplo 29: 4-amino-6-((1-(2-metilfenil)indolizin-2-il)metil)amino}pirimidin-5-carbonitrilo



5 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, partiendo de [1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metanamina P8 (0.046 g, 0.19 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en cartucho Biotage de sílice-NH 11 g (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.024 g). MS/ESI⁺ 355.2 [MH]⁺, Rt 0.96 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 - 8.29 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 3 H), 7.19 (br. s., 2 H), 6.87 (d, 1 H), 6.60 - 6.67 (m, 1 H), 6.48 - 6.54 (m, 1 H), 4.48 (d, 2 H), 2.10 (s, 3 H).

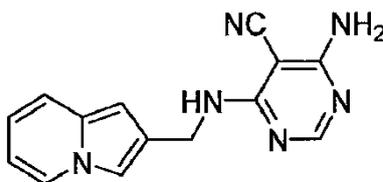
Ejemplo 30: 4-amino-6-([1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil)amino]pirimidin-5-carbonitrilo



10 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de [1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metanamina P9 (0.044 g, 0.20 mmol), calentando a reflujo durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en cartucho Biotage de sílice-NH 11 g (ciclohexano:EtOAc = 70:30 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.0416 g). MS/ESI⁺ 342.1 [MH]⁺, Rt 0.49 min (Método A).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61 - 8.71 (m, 2 H), 8.34 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.81 - 7.92 (m, 2 H), 7.69 (d, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 3 H), 6.88 - 6.95 (m, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 1 H), 4.80 (d, 2 H).

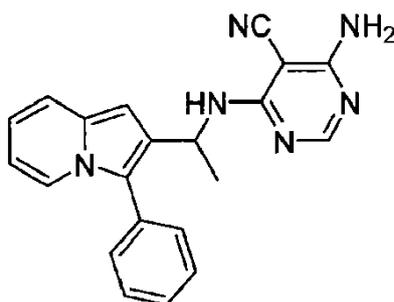
Ejemplo 31: 4-amino-6-[(indolizin-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-carbonitrilo



20 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, partiendo de indolizin-2-ilmetanamina P10 (0.065 g, 0.44 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 28 g (DCM a DCM:MeOH = 99.9:0.1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.040 g). MS/ESI⁺ 265.1 [MH]⁺, Rt 0.78 min (Método C).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.17 - 8.21 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.22 (br. s., 2 H), 6.60 - 6.66 (m, 1 H), 6.43 - 6.49 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.62 (d, 2 H).

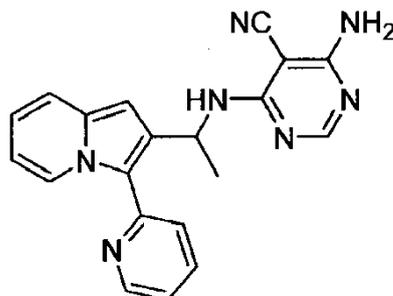
Ejemplo 32: 4-amino-6-([1-(3-fenilindolizin-2-il)etil]amino]pirimidin-5-carbonitrilo



5 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-(3-fenilindolizin-2-il)etan-1-amina Q1 (0.041 g, 0.174 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en Cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 60:40). Se requirió una purificación adicional por trituración con Et₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.035 g). MS/ESI⁺ 355.2 [MH]⁺, Rt 1.05 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.88 - 7.94 (m, 2 H), 7.39 - 7.58 (m, 6 H), 7.27 (d, 1 H), 7.17 (br. s., 2 H), 6.68 - 6.76 (m, 2 H), 6.47 - 6.55 (m, 1 H), 5.44 - 5.54 (m, 1 H), 1.45 (d, 3 H).

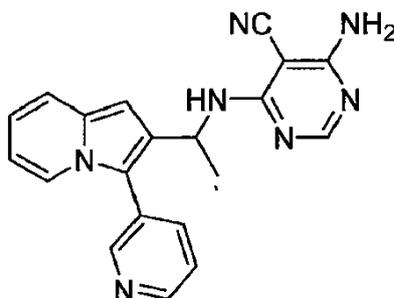
Ejemplo 33: 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo



10 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.050 g, 0.211 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.049 g). MS/ESI⁺ 365.1 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A).

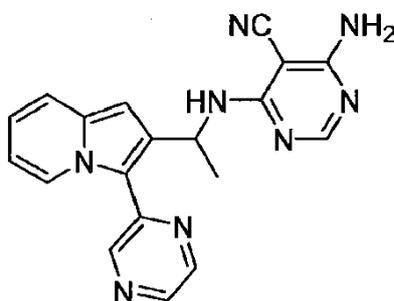
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 - 8.79 (m, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.90 - 8.00 (m, 2 H), 7.77 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.21 (br. s., 2 H), 6.80 - 6.88 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.59 - 6.67 (m, 1 H), 5.68 - 5.79 (m, 1 H), 1.39 (d, 3 H).

Ejemplo 34: 4-amino-6-({1-[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo



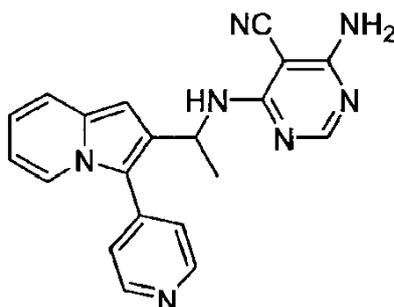
20 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q3 (0.062 g), calentando a reflujo durante 3 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM: EtOAc = 80:20 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.045 g). MS/ESI⁺ 356.1 [MH]⁺, Rt 0.66 min (Método A).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (d, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 7.93 - 7.98 (m, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.15 (br. s., 2 H), 6.72 - 6.80 (m, 2 H), 6.50 - 6.57 (m, 1 H), 5.39 - 5.49 (m, 1 H), 1.49 (d, 3 H).

Ejemplo 35: 4-amino-6-((1-[3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

5 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, partiendo de 1-[3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina cruda Q4 (0.114 mmol), calentando a reflujo durante 4 h, y purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 30:70) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.024 g). MS/ESI⁺ 357.1 [MH]⁺, Rt 0.81 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.93 (d, 1 H), 8.73 - 8.80 (m, 2 H), 8.54 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.20 (br. s., 2 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.63 - 6.69 (m, 1 H), 5.69 - 5.78 (m, 1 H), 1.52 (d, 3 H).

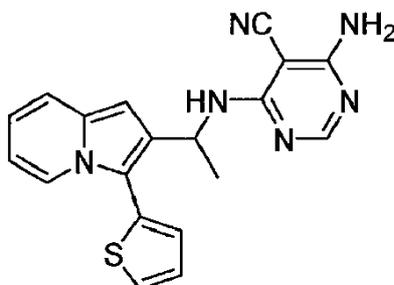
10 Ejemplo 36: 4-amino-6-((1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

15 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q10 (0.062 g, 0.261 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM: EtOAc = 80:20 a 30:70) seguido de trituración con Et₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.036 g). MS/ESI⁺ 356.1 [MH]⁺, Rt 0.52 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 - 6.72 (m, 2 H), 8.11 (d, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.15 (br. s., 2 H), 6.74 - 6.83 (m, 2 H), 6.53 - 6.60 (m, 1 H), 5.48 - 5.61 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H).

Ejemplo 37: 4-amino-6-((1-[3-(tiofen-2-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

20

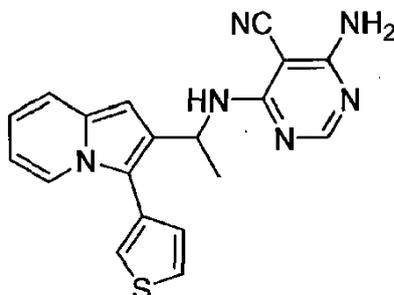


25 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[3-(tiofen-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q11 (0.058 g), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 80:20). Se requirió una purificación adicional mediante MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones ácidas (Método A) seguido de disolución en DCM y lavado con solución saturada de NaHCO₃ para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.020 g). MS/ESI⁺ 361.1 [MH]⁺, Rt 1.04 min (Método A).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.97 - 8.03 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.15 (br. s., 2 H), 6.73 - 6.79 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.55 - 6.61 (m, 1 H), 5.49 - 5.59 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H).

Ejemplo 38: 4-amino-6-({1-[3-(tiofen-3-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo

5



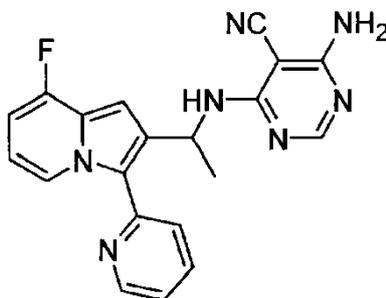
Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[3-(tiofen-3-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q12 (0.061 g), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano 11 g :EtOAc = 80:20). Una purificación adicional mediante MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones ácidas (Método E) seguido de disolución en DCM y lavado con solución saturada NaHCO_3 se requirió para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde pálido (0.030 g). MS/ESI $^+$ 361.1 [MH] $^+$, Rt 1.04 min. (Método A).

10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (s, 1 H), 7.91 - 7.95 (m, 1 H), 7.74 - 7.77 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.17 (br. s., 2 H), 6.67 - 6.74 (m, 2 H), 6.51 - 6.56 (m, 1 H), 5.48 - 5.58 (m, 1 H), 1.45 (d, 3 H).

15

Ejemplo 39: 4-amino-6-({1-[8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo



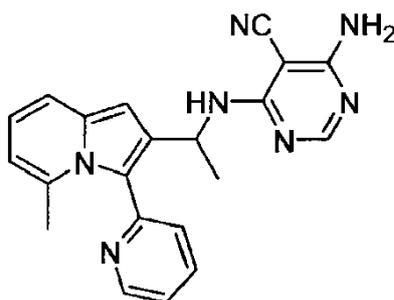
20

Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q5 (0.084 g, 0.33 mmol), calentando a reflujo durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en de cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (DCM a DCM:MeOH = 98:2); una cromatografía instantánea adicional en 10 g de cartucho Biotage SNAP de sílice (ciclohexano:EtOAc = 60:40 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título (0.052 g). MS/ESI $^+$ 374.2 [MH] $^+$, Rt 0.76 min (Método A).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.74 - 8.80 (m, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 7.92 - 8.03 (m, 3 H), 7.81 (d, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 1 H), 7.23 (br. s., 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.68 - 6.75 (m, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 5.69 - 5.76 (m, 1 H), 1.42 (d, 3 H).

25

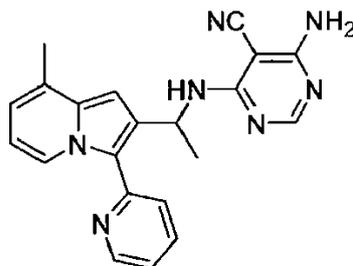
Ejemplo 40: 4-amino-6-({1-[5-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo



5 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[5-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q13 (0.045 g, 0.18 mmol), calentando a reflujo durante 2 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en de cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11g (ciclohexano:EtOAc = 80:20 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco pálido (0.036 g). MS/ESI⁺ 370.1 [MH]⁺, Rt 0.91 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.55 - 8.74 (m, 1 H), 7.50 - 8.02 (m, 4 H), 7.02 - 7.48 (m, 4 H), 6.64 - 6.77 (m, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 5.31 - 5.43 (m, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.10 - 1.40 (m, 3 H).

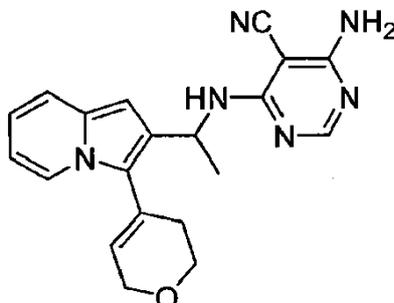
Ejemplo 41: 4-amino-6-((1-[8-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



10 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[8-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q14 (0.050 g, 0.20 mmol), calentando a reflujo durante 1 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2); se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.019 g). MS/ESI⁺ 370.2 [MH]⁺, Rt 0.70 min (Método A).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 - 8.79 (m, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.90 - 8.00 (m, 2 H), 7.76 (d, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.22 (br. s., 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.55 - 6.60 (m, 1 H), 5.68 - 5.78 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H).

Ejemplo 42: 4-amino-6-((1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

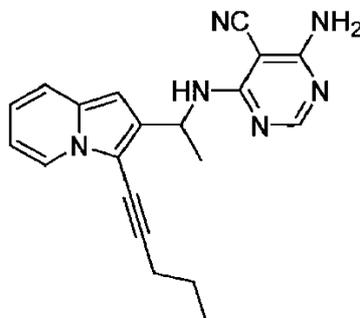


20 Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q6 (0.033 g, 0.13 mmol), calentar a reflujo durante 3 h, y purificar por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 50:50) seguido de MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones básicas (Método F) para proporcionar compuesto del título como un sólido blanco (0.0055 g). MS/ESI⁺ 361.2 [MH]⁺, Rt 0.92 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.14 (br. s., 2 H), 6.60 - 6.69 (m, 1 H), 6.46 - 6.56 (m, 2 H), 5.91 (br. s., 1 H), 5.53 - 5.63 (m, 1 H), 4.18 - 4.23 (m, 2 H), 3.76 - 3.88 (m, 2 H), 2.24 - 2.31 (m, 2 H), 1.50 (d, 3 H).

Ejemplo 43: 4-amino-6-({1-[3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo

5



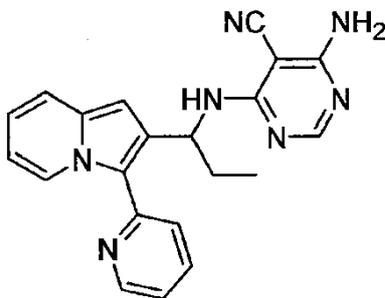
Preparado de manera similar al Ejemplo 22, partiendo de 1-[3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-il]etan-1-amina cruda Q8 (0.20 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (0.031 g, 0.20 mmol), calentado a reflujo durante 3 h, y purificado mediante MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones básicas (Método F) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.030 g). MS/ESI⁺ 345.3 [MH]⁺, Rt 1.18 min (Método C).

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.13 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.21 (br. s., 2 H), 6.77 - 6.85 (m, 1 H), 6.68 - 6.76 (m, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.63 - 5.72 (m, 1 H), 2.48 - 2.57 (m, 2 H), 1.51 - 1.64 (m, 5 H), 1.02 (t, 3 H).

Ejemplo 44: 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]propil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo

15



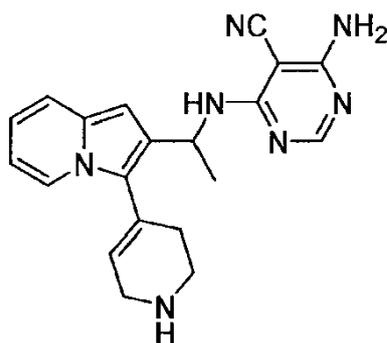
Preparado de manera similar al Ejemplo 22, a partir de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]propan-1-amina Q15 (0.102 g, 0.40 mmol), calentando a reflujo durante 3 h, y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (Cy: AcOEt = 8:2 a Cy: AcOEt = 1:1) para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo (0.0463 g). MS/ESI⁺ 370.2 [MH]⁺, Rt 0.73 min (Método A).

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 - 8.80 (m, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.20 (br. s., 2 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.59 - 6.66 (m, 1 H), 5.48 - 5.57 (m, 1 H), 1.73 - 1.86 (m, 1 H), 1.53 - 1.67 (m, 1 H), 0.71 (t, 3 H).

Ejemplo 45: 4-amino-6-({1-[3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo

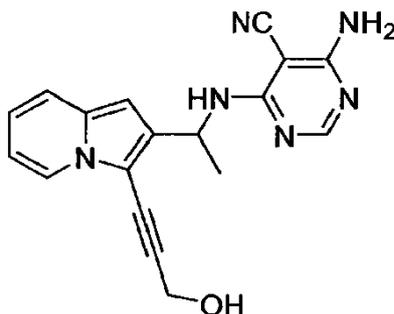
25



A una solución de 4-(2-{1-[(6-amino-5-cianopirimidin-4-il)amino]etil}indolizin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo U1 (0.045 g, 0.098 mmol) en DCM (0.5 mL), se agregó lentamente ácido trifluoroacético (0.045 mL, 0.59 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se sometió a partición entre DCM y solución acuosa saturada NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano AcOEt = 50:50) seguido de cromatografía instantánea en fase reversa en un cartucho C18 (H₂O: CH₃CN = 95:5 a 70:30, con 0.1% de HCOOH) para proporcionar compuesto en láminas como un sólido marrón (0.0067 g). MS/ESI⁺ 360.3 [MH]⁺, Rt 0.53 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.08 - 7.27 (m, 3 H), 6.59 - 6.67 (m, 1 H), 6.47 - 6.53 (m, 2 H), 5.85 (br. s., 1 H), 5.51 - 5.62 (m, 1 H), 3.26 - 3.41 (m, 2 H), 2.84 - 2.98 (m, 2 H), 2.16 (br. s., 2 H), 1.49 (d, 3 H).

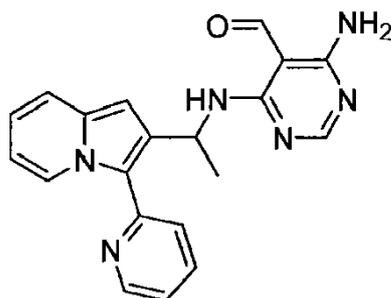
Ejemplo 46: 4-amino-6-((1-[3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



A una solución de 4-amino-6-((1-[3-(3-[[tris(propan-2-il)silil]oxi)prop-1-in-1-il]indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo U2 (0.062 g, 0.13 mmol) en THF (0.65 mL), se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.14 mL, 0.14 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se detiene con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.017 g). MS/ESI⁺ 333.2 [MH]⁺, Rt 0.83 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.20 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.20 (br. s., 2 H), 6.81 - 6.89 (m, 1 H), 6.71 - 6.78 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.60 - 5.72 (m, 1 H), 5.33 (t, 1 H), 4.38 - 4.50 (m, 2 H), 1.54 (d, 3 H).

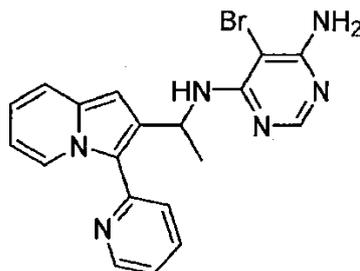
Ejemplo 47: 4-amino-6-((1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carbaldehído



5 A una solución de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.150 g, 0.63 mmol) en t-BuOH (6.7 mL), se añadió 4-amino-6-cloro-5-pirimidinacarbaldéido (0.100 g, 0.63 mmol) seguido de DIPEA (0.219 mL, 1.26 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 99:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.106 g). MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt 0.61 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 9.38 (d, 1 H), 8.69 - 8.79 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 (td, 1 H), 7.46 - 7.75 (m, 4 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 6.82 - 6.90 (m, 1 H), 6.60 - 6.70 (m, 2 H), 5.68 - 5.77 (m, 1 H), 1.52 (d, 3 H).

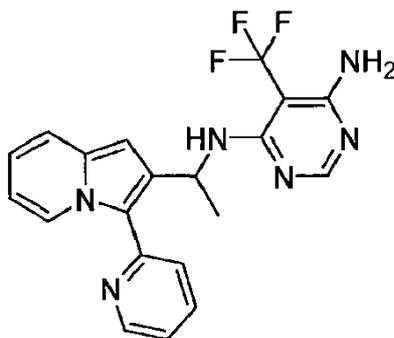
Ejemplo 48: 5-bromo-4-N-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina



10 Preparado de manera similar al Ejemplo 47, a partir de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.171 g, 0.72 mmol) y 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina (0.150 g, 0.72 mmol), calentando a reflujo durante 6 días, y purificada por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 28 g (DCM a DCM:MeOH = 99.5:0.5) seguido de cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 90:10 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.144 g). MS/ESI⁺ 408.9 - 410.9 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 - 7.77 (m, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 7.92 (td, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 6.77 - 6.86 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 6.43 (br. s., 2 H), 5.58 - 5.68 (m, 1 H), 1.40 (d, 3 H).

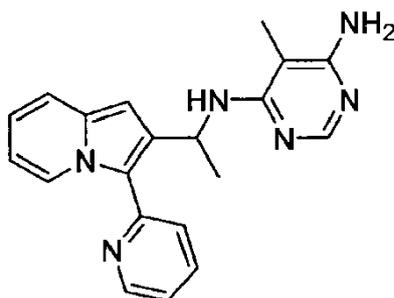
20 **Ejemplo 49: 4-N-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-5-(trifluorometil)pirimidin-4,6-diamina**



25 Preparado de manera similar al Ejemplo 47, a partir de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.036 g, 0.15 mmol) y 6-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente WO2011/146882) (0.030 g, 0.15 mmol), calentando a reflujo durante 10 h, y purificada por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11g (ciclohexano:EtOAc = 70:30). Se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 99:1), para proporcionar el compuesto del título (0.007 g). MS/ESI⁺ 399.2 [MH]⁺, Rt 0.74 min (Método A).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 - 8.73 (m, 2 H), 7.90 - 7.96 (m, 2 H), 7.74 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.01 - 7.07 (m, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 1 H), 6.69 (br. s., 2 H), 6.59 - 6.66 (m, 2 H), 5.76 - 5.85 (m, 1 H), 1.37 (d, 3 H).

Ejemplo 50: 5-metil-4-N-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina



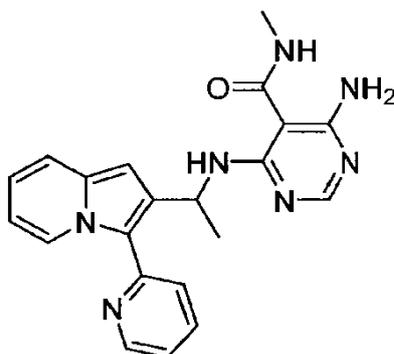
5 A una solución de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.100 g, 0.42 mmol) en t-BuOH (4.5 mL), se añadió 6-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (0.060 g, 0.42 mmol) seguida de DIPEA (0.146 ml, 0.84 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadió 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 adicional (0.100 g, 0.42 mmol) durante 48 h de calentamiento a reflujo. El disolvente se eliminó y el crudo se disolvió en n-BuOH (4.5 mL); se añadió DIPEA (0.146 ml, 0.84 mmol) y la reacción se calentó a 130°C durante 10 días.

10 Se realizó un experimento adicional: a una solución de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.059 g, 0.25 mmol) en n-BuOH (2.7 mL), se añadió 6-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (0.036 g, 0.25 mmol) seguido de DIPEA (0.087 mL, 0.50 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación MW durante 2 h a 120°C y durante 2 h a 150°C. Luego la mezcla se calentó en condiciones térmicas a 130°C durante 24 h. Se añadió 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 adicional (0.059 g, 0.25 mmol) durante 10 días continuando el calentamiento a 130°C.

15 Las dos mezclas de reacción se combinaron, el disolvente se eliminó y el crudo se sometió a partición entre DCM/MeOH \approx 4/1 y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (ciclohexano:EtOAc = 50:50 a 40:60); se requirieron otras dos purificaciones por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice (DCM a DCM:MeOH = 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo oscuro (0.0207 g). MS/ESI⁺ 345.2 [MH]⁺, Rt 0.56 min (Método A).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.78 (d, 1 H), 8.69 - 8.74 (m, 1 H), 7.80 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.54 - 6.61 (m, 1 H), 6.24 - 6.33 (m, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 5.60 - 5.70 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.41 (d, 3 H).

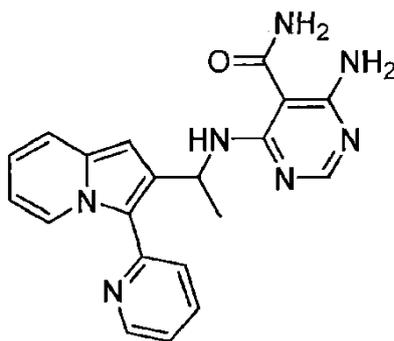
Ejemplo 51: 4-amino-N-metil-6-((1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carboxamida



25 A una suspensión de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.040 g, 0.172 mmol) y 4-amino-6-cloro-N-metilpirimidin-5-carboxamida AA4 cruda (0.173 mmol) en t-BuOH (3 mL), se añadió DIPEA (0.090 ml, 0.516 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante la noche. Se añadió DIPEA adicional (0.090 mL, 0.516 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 100 h. El disolvente se eliminó y el crudo se sometió a partición entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM: EtOAc = 80:20 a 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un marrón. sólido amorfo (0.010 g). MS/ESI⁺ 388.3 [MH]⁺, Rt 0.55 min (Método A).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (d, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 7.80 - 7.97 (m, 3 H), 7.74 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 6.81 - 6.89 (m, 1 H), 6.57 - 6.68 (m, 2 H), 6.43 (s, 2 H), 5.52 - 5.62 (m, 1 H), 2.70 (d, 3 H), 1.45 (d, 3 H).

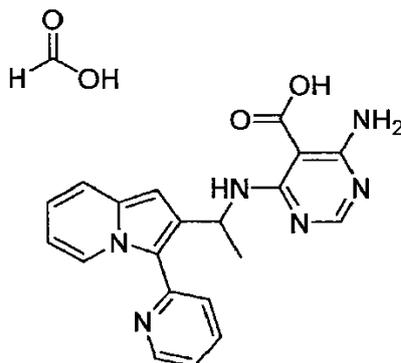
35 Ejemplo 52: 4-amino-6-((1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)amino)pirimidin-5-carboxamida



A una solución de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.034 g, 0.144 mmol) en t-BuOH (1.6 mL), se añadió 4-amino-6-cloropirimidin-5-carboxamida AA5 cruda (que contenía algo de ácido 4-amino-6-cloropirimidin-5-carboxílico (0.144 mmol) seguido de DIPEA (0.050 mL, 0.29 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se eliminó y el producto crudo se sometió a partición entre DCM/MeOH \approx 4/1 y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en crudo se purificó mediante MDAP semipreparativo bajo condiciones ácidas (Método E) para proporcionar dos fracciones. La primera fracción eluida proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0.0055 g). MS/ESI⁺ 374.1 [MH]⁺, Rt 0.50 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 7.86 - 7.97 (m, 3 H), 7.64 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 6.81 - 6.87 (m, 1 H), 6.59 - 6.67 (m, 2 H), 6.49 (s, 2 H), 5.51 - 6.60 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H).

Ejemplo 53: Formiato de ácido 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carboxílico

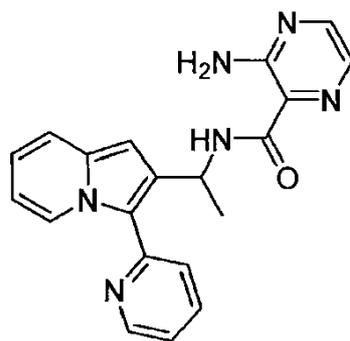


La segunda fracción eluida de la purificación por MDAP semipreparativo en condiciones ácidas (Método E) de la mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 52 se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0.0035 g) MS/ESI⁺ 375.1 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.27 (br. s, 1 H), 9.98 (br. s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.58 - 6.66 (m, 2 H), 7.36 (br. s, 2 H), 5.52 - 5.68 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H).

Presencia de \sim 31% mol de ácido fórmico

Ejemplo 54: 3-amino-N-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirazina-2-carboxamida

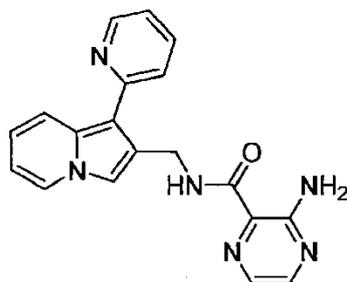


Una mezcla de ácido 3-amino-2-pirazinacarboxílico (0.032 g, 0.232 mmol), HOBT (0.037 g) y EDC HCl (0.053 g, 0.274 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 20 min. Se agregó DIPEA (0.055 mL, 0.316 mmol) seguido de una solución de 1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etan-1-amina Q2 (0.050 g, 0.211 mmol) en DMF (0.5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se sometió a partición entre DCM y agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 80:20). El material obtenido se trató con pentano, se evaporó y se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.037 g). MS/ESI + 359.1 [MH]⁺, Rt 0.81 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.01 (d, 1 H), 8.70 - 8.78 (m, 2 H), 8.21 (d, 1 H), 7.97 (td, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.39 - 7.62 (m, 3 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 6.81 - 6.87 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.58 - 6.66 (m, 1 H), 5.42 - 5.53 (m, 1 H), 1.52 (d, 3 H).

Ejemplo 55: 3-amino-N-{[1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil}pirazina-2-carboxamida

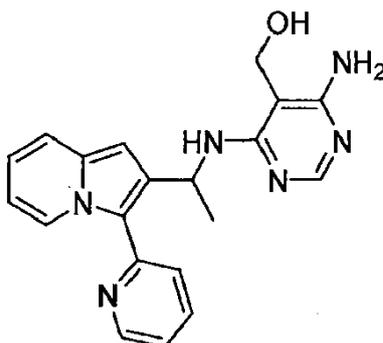
15



Preparado de manera similar al Ejemplo 54, a partir de [1-(piridin-2-il)indolizin-2-il] metanamina P9 (0.086 g, 0.385 mmol) y fue purificado por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (ciclohexano a ciclohexano:EtOAc = 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.079 g). MS/ESI⁺ 345.1 [MH]⁺, Rt 0.54 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.60 (t, 1 H), 8.65 - 8.71 (m, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.79 - 7.93 (m, 3 H), 7.33 - 7.74 (m, 4 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.62 - 6.69 (m, 1 H), 4.73 (d, 2 H).

Ejemplo 56: [4-amino-6-({3-(piridin-2-il)indolizin-2-il}etil)amino]pirimidin-5-il]metanol

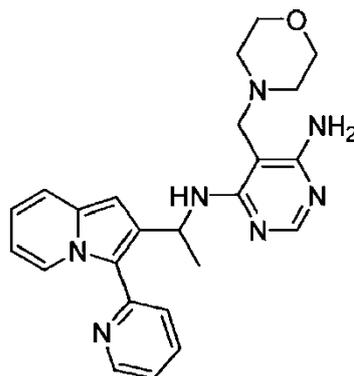


25

A una solución de 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbaldehído del Ejemplo 47 (0.031 g) en MeOH (0.44 ml), se añadió NaBH₄ (0.005 g, 0.13 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 97:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (0.021 g). MS/ESI⁺ 359.1 [MH]⁺, Rt 0.81 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.82 (d, 1 H), 8.71 - 8.75 (m, 1 H), 7.90 (td, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 5.55 - 5.65 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 4.30 - 4.44 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H).

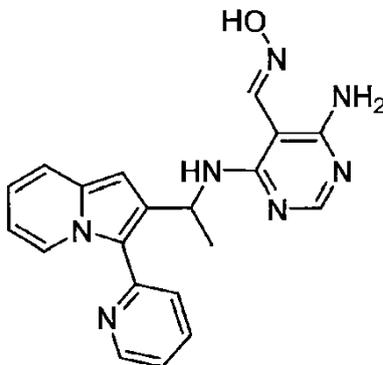
Ejemplo 57: 5-(morfolin-4-ilmetil)-4-N-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina



A una suspensión de 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbaldehído del Ejemplo 47 (0.065 g) en DCM (4 mL), se añadió morfolina (0.024 mL, 0.272 mL) seguido de una cantidad catalítica de ácido acético (pH ≈ 6), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se añadió Na(OAc)₃BH (0.077 g, 0.363 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada Na₂CO₃; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM: EtOAc = 70:30 a 100% de EtOAc) seguido de cromatografía instantánea en un cartucho de sílice-NH (DCM:MeOH = 99:1). Se requirió una purificación adicional por TLC preparativa sobre sílice-NH (DCM:MeOH = 97:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.007 g). MS/ESI⁺ 430.1 [MH]⁺, Rt 0.95 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (d, 1 H), 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.47 - 7.59 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.58 - 6.64 (m, 1 H), 6.16 (br. s., 2 H), 5.43 - 5.60 (m, 1 H), 3.41 - 3.52 (m, 4 H), 3.31 (s, 2 H), 2.22 - 2.42 (m, 4 H), 1.47 (d, 3 H).

Ejemplo 58: 5-[(1E)-(hidroxiimino)metil]-4-N-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina

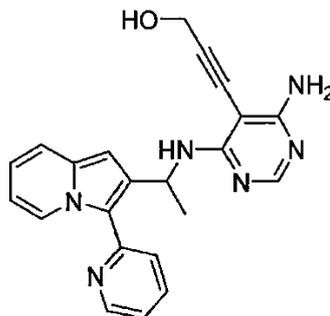


A una solución de 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbaldehído del Ejemplo 47 (0.050 g) en EtOH (2 mL), se añadió piridina (0.013 mL, 0.156 mmol) seguida de hidrocloruro de hidroxilamina (0.011 g, 0.156 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el crudo se sometió a partición entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en CH₃CN y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.024 g). MS/ESI⁺ 374.2 [MH]⁺, Rt 0.57 min (Método A).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.96 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.69 - 8.73 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 7.83 - 7.90 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.80 - 6.90 (m, 3 H), 6.57 - 6.66 (m, 2 H), 5.69 (t, 1 H), 1.50 (d, 3 H).

Ejemplo 59: 3-[4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-il]prop-2-in-1-ol

5

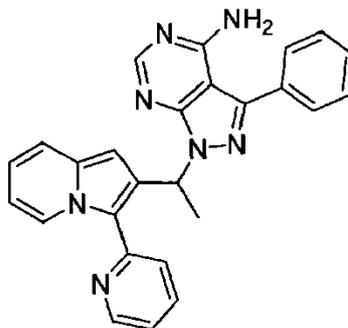


A una solución de 4-N-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-5-(3-[[tris (propan-2-il)silil]oxi]prop-1-in-1-il)pirimidin-4,6-diamina V (0.057 g, 0.10 mmol) en THF (0.5 mL), fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.110 ml, 0.110 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue detenida con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX (2 g), lavando con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 1M en MeOH y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.022 g). MS/ESI $^+$ 385.3 [MH] $^+$, Rt 0.56 min (Método A).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.73 - 8.77 (m, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 7.84 - 7.95 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 6.58 - 6.72 (m, 3 H), 6.42 (br. s., 2 H), 5.59 - 5.71 (m, 1 H), 5.19 (t, 1 H), 4.36 (d, 2 H), 1.39 (d, 3 H).

Ejemplo 60: 3-fenil-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

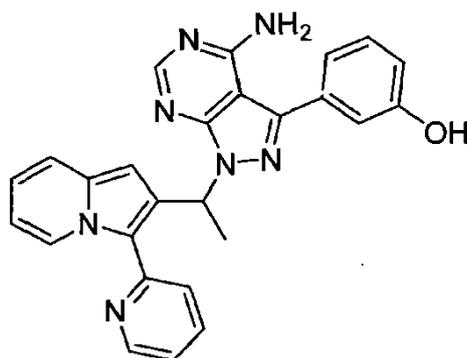
20



Una mezcla de 3-yodo-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.030 g, 0.062 mmol), ácido fenilborónico (8.4 mg, 0.062 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.6 mg, 0.0031 mmol) en DME (4.5 mL), etanol (0.65 mL) y Na_2CO_3 acuoso saturado (1.2 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió con agua y se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM: EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (8.0 mg). MS/ESI $^+$ 432.3 [MH] $^+$, Rt 0.86 min (Método A).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.91 (td, 1 H), 7.73 - 7.77 (m, 1 H), 7.65 - 7.69 (m, 2 H), 7.53 - 7.58 (m, 2 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 6.73 - 6.82 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.56 - 6.61 (m, 1 H), 6.50 (q, 1 H), 6.09 - 7.13 (m, 2H), 1.92 (d, 3 H).

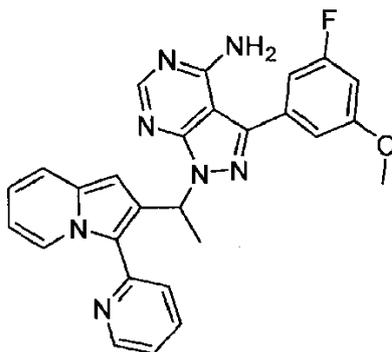
Ejemplo 61: 3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenol



Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.030, 0.063 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (9.5 mg, 0.068 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3.6 mg, 0.0031 mmol), en DME (6.2 mL), EtOH (0.93 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.76 mL), calentando a 80°C durante 2 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM MeOH = 99:1 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.010 g). MS/ESI⁺ 432.3 [MH]⁺, Rt 0.86 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.73 (s, 1 H), 8.71 - 8.75 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.93 (td, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.06 - 7.11 (m, 2 H), 6.86 - 6.90 (m, 1 H), 6.78 - 6.84 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 5.70 - 7.45 (m, 2H), 1.92 (d, 3 H).

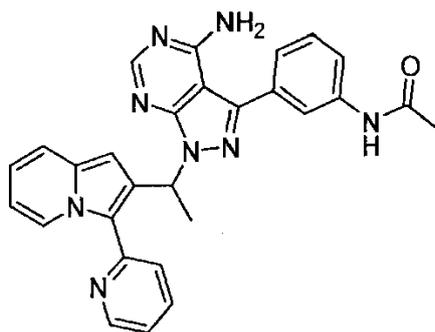
Ejemplo 62: 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



Preparado de forma similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.030 g, 0.063 mmol), ácido (3-fluoro-5-metoxifenil)borónico (0.012 g, 0.069 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4.0 mg, 0.0031 mmol), en DME (6.3 mL), EtOH (1 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.7 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice (DCM a DCM: EtOAc = 10:90). Se requirió una purificación adicional mediante MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones ácidas (Método E), seguido de evaporación y filtración a través de un cartucho de sílice-NH eluyendo con DCM:MeOH = 95:5 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.007 g). MS/ESI⁺ 480.3 [MH]⁺, Rt 0.96 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (td, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 1 H), 6.98 - 7.05 (m, 2 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 6.77 - 6.82 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.54 - 6.63 (m, 1 H), 6.53 - 7.30 (m, 2H), 6.49 (q, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.91 (d, 3 H)

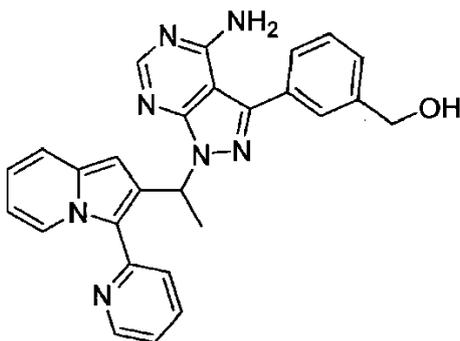
Ejemplo 63: N-[3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]acetamida



5 Preparado de forma similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-([3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.030 g, 0.063 mmol), ácido 3-acetamidofenilborónico (0.012 g, 0.068 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3.6 mg, 0.0031 mmol), en DME (4.5 mL), EtOH (0.65 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.2 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (5.0 mg). MS/ESI⁺ 489.3 [MH]⁺, Rt 0.74 min (Método A).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.18 (s, 1 H), 8.71 - 8.75 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.89 - 7.97 (m, 2 H), 7.77 (d, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 6.77 - 6.85 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 6.00 - 8.00 (m, 2H), 2.10 (s, 3 H), 1.94 (d, 3 H).

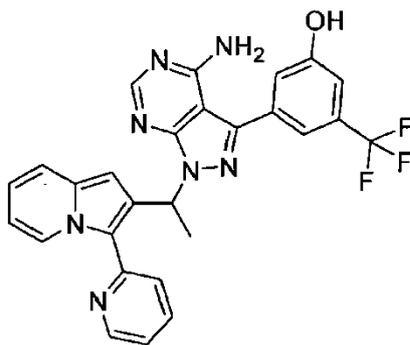
Ejemplo 64: [3-(4-amino-1-([3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilo)fenil]metanol



15 Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-([3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.060 g, 0.125 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (0.023 g, 0.150 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7.2 mg, 0.0062 mmol), en DME (9 mL), EtOH (1.3 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.4 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10). Se requirió una purificación adicional por filtración en un cartucho SCX, eluyendo con amoníaco 1M en MeOH, para proporcionar el compuesto del título (9.0 mg). MS/ESI⁺ 462.3 [MH]⁺, Rt 0.71 min (Método A).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 - 9.76 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.89 - 7.98 (m, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 3 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 6.78 - 6.85 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 6.00 - 7.18 (m, 2H), 5.30 (t, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 1.94 (d, 3 H).

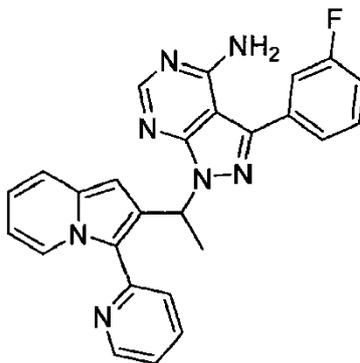
25 **Ejemplo 65: 3-(4-amino-1-([3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilo)-5-(trifluorometil)fenol**



Preparado de forma similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.060 g, 0.125 mmol), ácido [3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]borónico (0.031 g, 0.150 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7.2 mg, 0.0062 mmol), en DME (9 mL), EtOH (1.3 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.4 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 70:30). Se requirió una purificación adicional por filtración en un cartucho SCX, eluyendo con amoniaco 1M en MeOH, para proporcionar el compuesto del título (0.023 g). MS/ESI⁺ 516.0 [MH]⁺, Rt 0.94 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.39 (br. s., 1 H), 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 8.60 - 8.64 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.91 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 3 H), 7.14 (s, 1 H), 6.77 - 6.85 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.56 - 7.30 (m, 2H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 1.94 (d, 3 H).

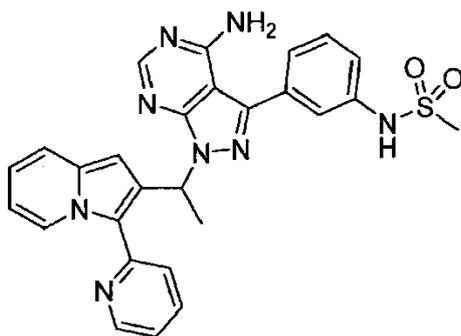
Ejemplo 66: 3-(3-fluorofenil)-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.060 g, 0.125 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0.021 g, 0.150 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7.2 mg, 0.0062 mmol), en DME (9 mL), EtOH (1.3 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.4 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 98:2). Se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice-NH (DCM: EtOAc = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.015 g). MS/ESI⁺ 450.3 [MH]⁺, Rt 0.92 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 - 8.76 (m, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.93 (td, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 6.78 - 6.84 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 6.25 - 7.30 (m, 2H), 1.94 (d, 3 H).

Ejemplo 67: N-[3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]metanosulfonamida

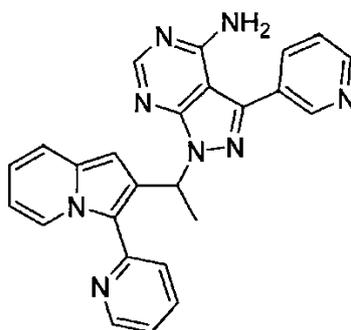


Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.060 g, 0.125 mmol), ácido (3-metanosulfonamidofenil)borónico (0.032 g, 0.150 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7.2 mg, 0.0062 mmol), en DME (9 mL), EtOH (1.3 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.4 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5). El producto obtenido se diluyó con MeOH y el precipitado se recogió por filtración; la solución de filtrado se cargó en un cartucho SCX (1 g) lavando con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 1M en MeOH. Este material se combinó con el sólido recogido y se evaporó, se trató con CH₃CN y agua y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg). MS/ESI⁺ 535.3 [MH]⁺, Rt 0.77 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.93 (br. s., 1 H), 8.71 - 8.76 (m, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.90 - 7.96 (m, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 3 H), 7.42 (d, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 6.78 - 6.85 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.58 - 6.63 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 5.80 - 8.00 (m, 2H), 3.08 (s, 3 H), 1.94 (d, 3 H).

Ejemplo 68: 1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

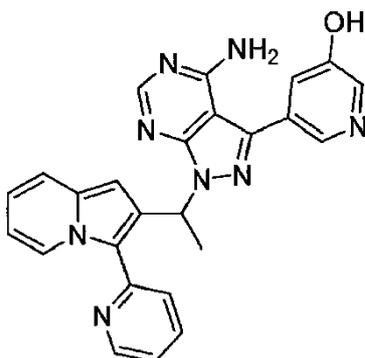
15



Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.060 g, 0.125 mmol), ácido 3-piridinilborónico (0.018 g, 0.150 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7.2 mg, 0.0062 mmol), en DME (9 mL), EtOH (1.3 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.4 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.033 g). MS/ESI⁺ 433.3 [MH]⁺, Rt 0.65 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 - 8.85 (m, 1 H), 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 8.65 - 8.69 (m, 1 H), 8.60 - 8.64 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 7.89 - 7.95 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 6.77 - 6.83 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.64 - 7.25 (m, 2H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 1.93 (d, 3 H).

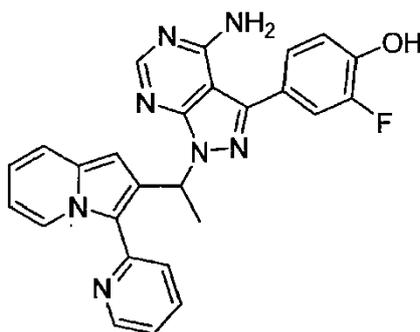
Ejemplo 69: 5-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-ol



Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.050 g, 0.104 mmol), 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ol (0.028 g, 0.125 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 0.0052 mmol), en DME (5 mL), EtOH (0.8 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.2 mL), calentando a 80°C durante 3 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 70:30) para proporcionar el compuesto del título (0.0135 g). MS/ESI⁺ 449.3 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br. s., 1 H), 8.71 - 8.76 (m, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.16 - 8.27 (m, 2 H), 7.93 (td, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 6.94 (br. s., 2 H), 6.79 - 6.85 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 1.93 (d, 3 H).

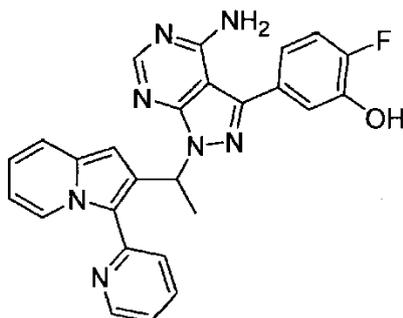
Ejemplo 70: 4-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenol



Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.050 g, 0.104 mmol), ácido (3-fluoro-4-hidroxifenil)borónico (0.019 g, 0.125 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 0.0052 mmol), en DME (8 mL), EtOH (1.2 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.2 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea. Cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 70:30) para proporcionar el compuesto del título (0.015 g). MS/ESI⁺ 466.0 [MH]⁺, Rt 0.75 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 8.71 - 8.77 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.89 - 7.97 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.24 - 7.44 (m, 3 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 6.77 - 6.86 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.56 - 6.64 (m, 1 H), 6.44 - 6.53 (m, 1 H), 6.25 - 7.22 (m, 2H), 1.92 (d, 3 H).

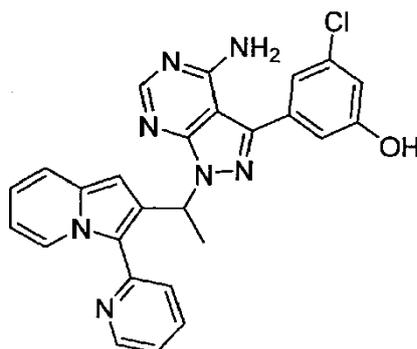
Ejemplo 71: 5-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenol



Preparado de forma similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.050 g, 0.104 mmol), ácido (4-fluoro-3-hidroxifenil)borónico (0.019 g, 0.125 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 0.0052 mmol), en DME (8 mL), EtOH (1.2 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.2 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 85:25) para proporcionar el compuesto del título (0.012 g). MS/ESI⁺ 466.4 [MH]⁺, Rt 0.78 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.15 (br. s., 1 H), 8.72 - 8.75 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.22 - 7.40 (m, 3 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.78 - 6.86 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 6.00 - 7.60 (m, 2H), 1.92 (d, 3 H).

10 **Ejemplo 72: 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-clorofenol**

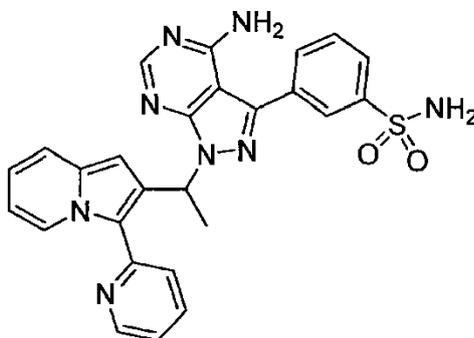


Preparado de forma similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.050 g, 0.104 mmol), ácido (3-cloro-5-hidroxifenil)borónico (0.021 g, 0.125 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 0.0052 mmol), en DME (8 mL), EtOH (1.2 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.2 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.019 g). MS/ESI⁺ 482.0 [MH]⁺, Rt 0.87 min (Método A).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 8.71 - 8.75 (m, 1 H), 8.61 - 8.65 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.92 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.08 - 7.11 (m, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 6.78 - 6.85 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 6.41 - 7.45 (m, 2H), 1.92 (d, 3 H).

NH₂ no claramente visible: señal amplia en la región aromática (2 H).

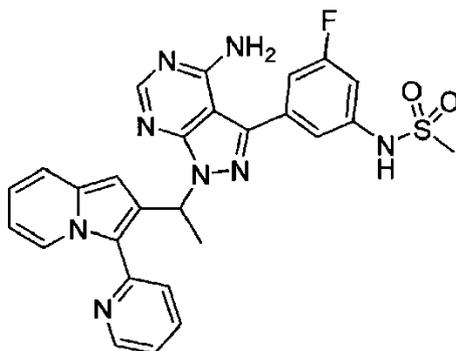
25 **Ejemplo 73: 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzeno-1-sulfonamida**



30 Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.060 g, 0.125 mmol), ácido (3-sulfamoilfenil)borónico (0.029 g, 0.144 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.9 mg, 0.0060 mmol), en DME (12 mL), EtOH (1.8 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (3.75 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.015 g). MS/ESI⁺ 511.2 [MH]⁺, Rt 0.72 min (Método A).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.71 - 8.74 (m, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.12 - 8.16 (m, 1 H), 7.89 - 7.97 (m, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 6.78 - 6.84 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.56 - 6.64 (m, 1 H), 6.53 (q, 1 H), 6.40 - 7.33 (m, 2H), 1.94 (d, 3 H).

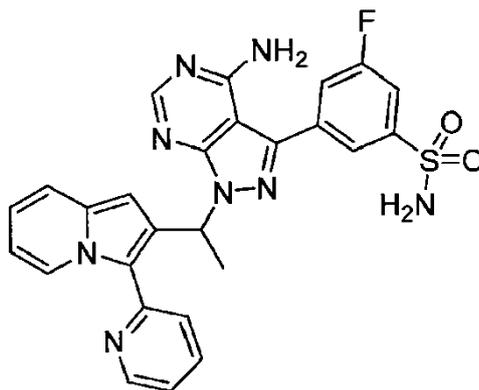
5 **Ejemplo 74:** N-[3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenil]metanosulfonamida



10 Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.050 g, 0.104 mmol), N-[3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida T1 (0.052 g, 0.166 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 0.0052 mmol), en DME (5 mL), EtOH (0.8 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.2 mL), calentando a 80°C durante 2 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.034 g). MS/ESI⁺ 543.2 [MH]⁺, Rt 0.84 min (Método A).

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 8.70 - 8.73 (m, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.91 (td, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.28 - 7.31 (m, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 2 H), 6.77 - 6.83 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.55 - 6.62 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 6.40 - 7.53 (m, 2H), 3.11 (s, 3 H), 1.92 (d, 3 H).

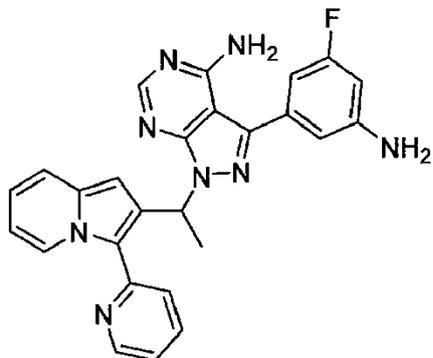
Ejemplo 75: 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorobenceno-1-sulfonamida



20 Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.050 g, 0.104 mmol), 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1-sulfonamida T2 (0.050 g, 0.145 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 0.0052 mmol), en DME (5 mL), EtOH (0.8 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.2 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.014 g). MS/ESI⁺ 529.2 [MH]⁺, tR 0.79 min. (Método A).

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 8.59 - 8.63 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H), 7.92 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.61 (s, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.07 (br. s, 2 H), 6.78 - 6.84 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.53 (q, 1 H), 1.94 (d, 3 H).

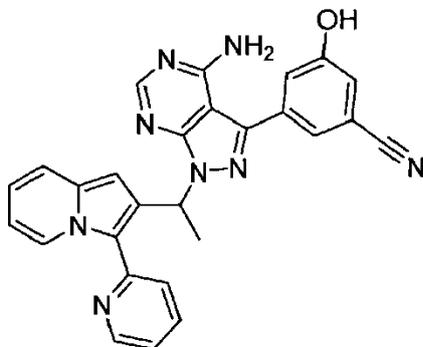
30 **Ejemplo 76:** 3-(3-amino-5-fluorofenil)-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.050 g, 0.104 mmol), 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina T3 (0.030 g, 0.125 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 0.0052 mmol), en DME (5 mL), EtOH (0.8 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.2 mL), calentando a 80°C durante 3 h. Se añadieron 3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina T3 (10 mg) y Pd(PPh₃)₄ adicionales (6.0 mg, 0.0052 mmol) y se continuó el calentamiento durante 1 hora. h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (DCM a DCM: EtOAc = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.011 g). MS/ESI⁺ 465.3 [MH]⁺, Rt 0.79 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 - 8.76 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.90 - 7.96 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 6.79 - 6.84 (m, 1 H), 6.67 - 6.72 (m, 2 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.41 - 6.54 (m, 3 H), 6.25 - 7.32 (m, 2H), 5.71 (s, 2 H), 1.92 (d, 3 H).

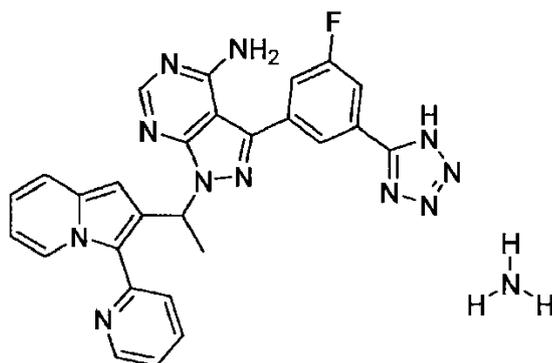
Ejemplo 77: 3-(4-amino-1-(1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-hidroxibenzonitrilo



Preparado de manera similar al Ejemplo 60, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.060 g, 0.125 mmol), 3-hidroxi-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo T4 (0.037 g, 0.150 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7.2 mg, 0.0063 mmol), en DME (9.5 mL), EtOH (2.9 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.4 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.017 g). MS/ESI⁺ 473.3 [MH]⁺, Rt 0.81 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.47 (s, 1 H), 8.71 - 8.75 (m, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.92 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.44 - 7.47 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.01 (br. s., 2 H), 6.79 - 6.85 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 1.93 (d, 3 H)

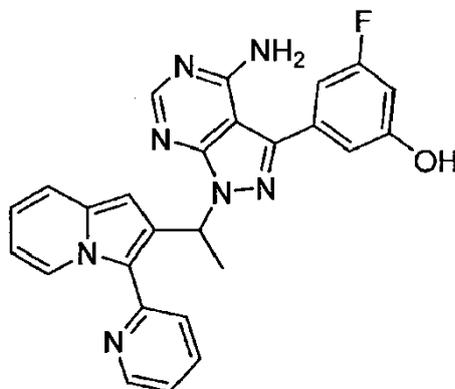
Ejemplo 78: 3-[3-fluoro-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina:amoniaco 2:1



3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.100 g, 0.208 mmol) se dividió en dos lotes (0.050 g, 0.104 mmol cada uno). Ambos lotes se hicieron reaccionar con 5-[3-fluoro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol T6 (0.036 g, 0.125 mmol cada uno) y Pd(PPh₃)₄ (6.0 mg, 0.0052 mmol cada uno) en DME (5.0 mL cada uno), etanol (0.8 mL cada uno) y carbonato de sodio acuoso saturado (1.2 mL cada uno), a 80°C toda la noche. Se añadió agua y las mezclas se acidificaron a pH 5 - 6 con HCl acuoso 1N y se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Un lote se purificó por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de gel de sílice 10 g (DCM a DCM:MeOH 90:10 con ácido fórmico al 0.01%). El compuesto obtenido se mezcló con el segundo crudo y se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice 10 g (DCM a DCM:MeOH = 70:30). Se realizó una purificación adicional por MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones básicas (Método F) para obtener el compuesto del título (7.0 mg). MS/ESI⁺ 518.4 [MH]⁺, Rt 0.85 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.16 (t, 1 H), 7.93 (td, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.53 (q, 1 H), 6.41 - 7.54 (m, 2H), 1.94 (d, 3 H).

Ejemplo 79: 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1h-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol

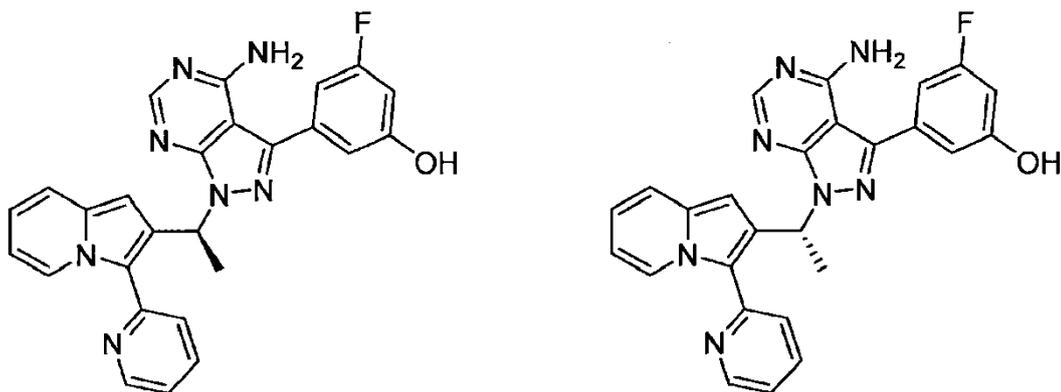


3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.465 g, 0.96 mmol) se dividió en partes iguales en cinco viales. Cada uno se hizo reaccionar con ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.0374 g, 0.24 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.011 g, 0.0094 mmol), DME (18.7 mL), etanol (2.8 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado (5.3 mL) a 80°C durante la noche. Luego fueron recolectados y enfriados en agua y finalmente extraídos con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM:MeOH = 98:2 a 94:6) para proporcionar el compuesto del título (0.265 g). MS/ESI⁺ 466.3 [MH]⁺, Rt 0.81 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.17 (br. s., 1 H), 8.69 - 8.75 (m, 1 H), 8.59 - 8.65 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91 (td, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 6.77 - 6.89 (m, 2 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 6.40 - 7.46 (m, 2H), 1.91 (d, 3 H).

Ejemplo 80 (enantiómero 1) y

Ejemplo 81 (enantiómero 2): enantiómeros simples 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



5 El racemato 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilo)-5-fluorofenol descrito en el Ejemplo 79 (0.260 g) se disolvió en EtOH/MeOH 1/1 (38 mL) y se sometió a resolución quiral por cromatografía líquida preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm); Fase móvil: n-hexano/(etanol+isopropilamina al 0.1%) 80/20 v/v; Detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 13 mL/min; Inyección: 20.4 mg.

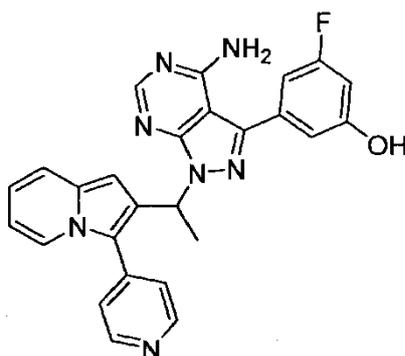
El compuesto 80 se obtuvo como el primer enantiómero eluido como un sólido amarillo (0.095 g). MS/ESI⁺ 466.3 [MH]⁺, Rt 0.82 min (Método A). Método de HPLC quiral H: Rt. = 8.2 min, ee >99%

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.21 (br. s., 1 H), 8.69 - 8.75 (m, 1 H), 8.60 - 8.66 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 6.78 - 6.90 (m, 2 H), 6.64 - 6.71 (m, 2 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 6.40 - 7.46 (m, 2H), 1.91 (d, 3 H).

El compuesto 81 se obtuvo como el segundo enantiómero eluido como un sólido amarillo (0.095 g). MS/ESI⁺ 466.4 [MH]⁺, Rt 0.82 min (Método A). Método de HPLC quiral H: Rt. = 13.2 min, ee >99%

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.21 (br. s., 1 H), 8.70 - 8.75 (m, 1 H), 8.60 - 8.66 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.92 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 6.77 - 6.89 (m, 2 H), 6.64 - 6.71 (m, 2 H), 6.56 - 6.63 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 6.40 - 7.46 (m, 2H), 1.91 (d, 3 H).

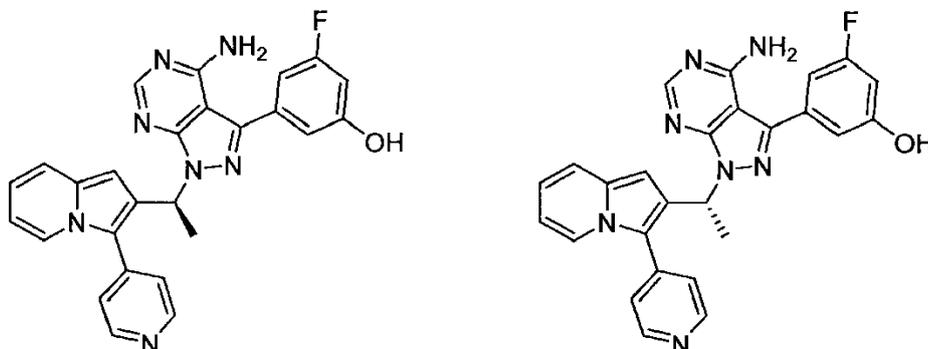
Ejemplo 82: 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilo)-5-fluorofenol



20 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W4 (0.216 g, 0.45 mmol) se dividió en dos viales (0.108 g cada uno); cada uno se hizo reaccionar con ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.0455 g, 0.29 mmol cada uno), Pd(PPh₃)₄ (0.013 g, 0.011 mmol cada uno), DME (15.4 mL cada uno), etanol (2.3 ml cada uno) y carbonato de sodio acuoso saturado (4.2 mL cada uno) a 80°C durante la noche. Luego, fueron recolectados y enfriados con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 28 g (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0.100 g). MS/ESI⁺ 466.3 [MH]⁺, Rt 0.68 min (Método A).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (br. s., 1 H), 8.62 - 8.68 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 3 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 6.77 - 6.88 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.64 - 6.70 (m, 1 H), 6.55 - 6.62 (m, 1 H), 6.30 (q, 1 H), 6.20 - 7.46 (m, 2H), 1.90 (d, 3 H)

Ejemplo 83 (enantiómero 1) y

Ejemplo 84 (enantiómero 2): enantiómeros simples 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol

5 El racemato 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilo)-5-fluorofenol descrito en el Ejemplo 82 (0.100 g) se disolvió en EtOH (60 mL) y se sometió a resolución quiral por cromatografía líquida preparativa Chiral. Condiciones: Columna: Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 μ ; Fase móvil: n-hexano/(2-propanol+0.1% isopropilamina) 60/40% v/v; Detección UV: 220 nM; Rata de flujo: 16 mL/min; Inyección: 8.3 mg.

10 El compuesto 83 se obtuvo como el primer enantiómero eluido como un polvo amarillo pálido (0.030 g). MS/ESI⁺ 466.4 [MH]⁺, Rt 0.68 min (Método A). HPLC quiral Método I: Rt = 6.8 min, 95.2% ee.

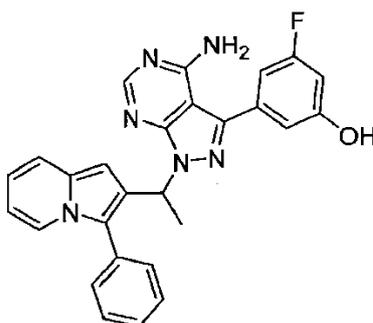
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br. s., 2 H), 8.62 - 8.69 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 3 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 6.77 - 6.88 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 6.55 - 6.62 (m, 1 H), 6.30 (q, 1 H), 6.20 - 7.47 (m, 2H), 1.89 (d, 3 H).

15 El compuesto 84 se obtuvo como el segundo enantiómero eluido como un polvo amarillo pálido (0.032 g). MS/ESI⁺ 466.3 [MH]⁺, Rt 0.69 min (Método A). HPLC quiral Método I: Rt = 8.7 min, 97.8% ee.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br. s., 1 H), 8.62 - 8.68 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 3 H), 6.88 - 6.93 (m, 1 H), 6.77 - 6.88 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 6.55 - 6.62 (m, 1 H), 6.30 (q, 1 H), 6.20 - 7.47 (m, 2H), 1.89 (d, 3 H).

Ejemplo 85: 3-{4-amino-1-[1-(3-fenilindolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol

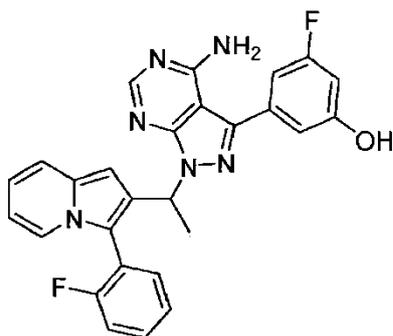
20



25 Una mezcla de 3-yodo-1-[1-(3-fenilindolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W1 (0.110 g, 0.23 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.040 g, 0.25 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (14.4 mg, 0.012 mmol), en DME (9.5 mL), EtOH (1.66 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (3.2 mL) se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se sometió a partición entre agua y DCM, la fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 28 g (DCM:MeOH = 99:1 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.077 g). MS/ESI⁺ 465.3 [MH]⁺, Rt 1.09 min (Método A).

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.38 - 7.54 (m, 6 H), 6.91 (br. s., 1 H), 6.81 - 6.89 (m, 1 H), 6.62 - 6.74 (m, 3 H), 6.46 - 6.53 (m, 1 H), 6.26 - 7.37 (m, 2H), 6.21 (q, 1 H), 1.84 (d, 3 H).

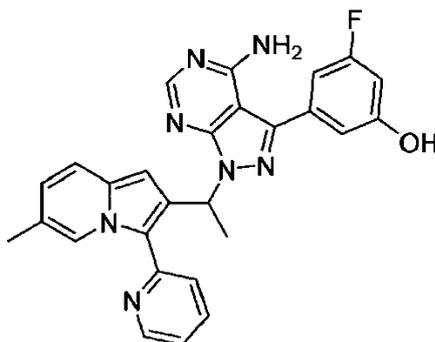
Ejemplo 86: 3-(4-amino-1-{1-[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluoro-fenol



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 1-{1-[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]etil}-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W3 (0.114 g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.039 g, 0.251 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.013 g, 0.0114 mmol), en DME (9.4 mL), EtOH (1.6 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (3.2 mL), calentando a 80°C durante 3 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM:MeOH = 98:2 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.020 g). MS/ESI⁺ 483.0 [MH]⁺, Rt 1.03 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.12 - 10.18 (m, 1 H), 8.02 - 8.18 (m, 1 H), 7.16 - 7.62 (m, 6 H), 6.49 - 6.95 (m, 6 H), 6.09 - 6.25 (m, 1 H), 6.00 - 7.5 (m, 2H), 1.76 - 1.95 (M, 3 H)

Ejemplo 87: 3-(4-amino-1-{1-[6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol

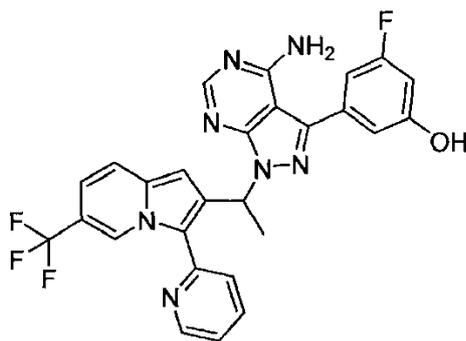


Preparado de manera similar al Ejemplo 85, partiendo de 3-yodo-1-{1-[6-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina crudo W5 (0.130g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.041 g, 0.26 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.015 g, 0.013 mmol), en DME (15 mL), EtOH (2.6 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (4 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.012 g). MS/ESI⁺ 480.3 [MH]⁺, Rt 0.88 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.89 (td, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 6.89 - 6.92 (m, 1 H), 6.82 - 6.88 (m, 1 H), 6.60 - 6.71 (m, 3 H), 6.45 (q, 1 H), 6.22 - 7.30 (m, 2H), 2.15 (s, 3 H), 1.88 (d, 3 H).

Ejemplo 88: 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol

25

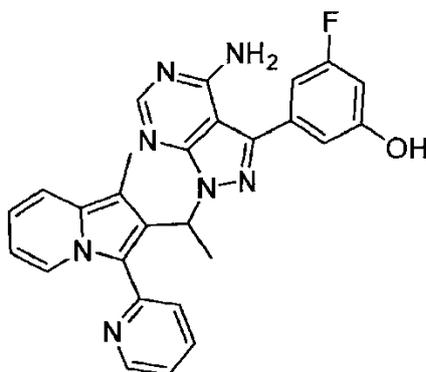


Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W6 (0.085 g, 0.155 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.029 g, 0.186 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol), en DME (7.0 mL), EtOH (1.1 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.7 mL), calentando a 80°C durante 3 h. Se añadieron ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.029 g, 0.186 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) adicionales y el calentamiento continuó durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (20.5 mg). MS/ESI⁺ 534.3 [MH]⁺, Rt 1.09 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (br. s., 1 H), 9.09 (br. s., 1 H), 8.75 - 8.81 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.97 (td, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 6.98 - 7.04 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 2 H), 6.84 - 6.90 (m, 1 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 6.40 - 7.40 (m, 2H), 1.94 (d, 3 H).

Ejemplo 89: 3-(4-amino-1-{1-[1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol

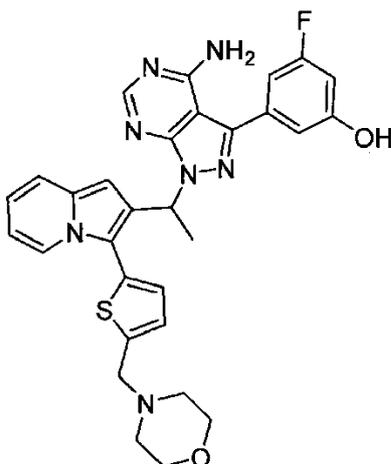
15



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, partiendo de 3-yodo-1-{1-[1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina crudo W7 (0.106 g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.0233 g, 0.15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.6 mg, 0.005 mmol), en DME (7.0 mL), EtOH (1.3 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM:MeOH = 99:1 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título (4.0 mg). MS/ESI⁺ 480.0 [MH]⁺, Rt 81 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 8.74 - 8.78 (m, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.95 (td, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 1 H), 6.83 - 6.89 (m, 1 H), 6.71 - 6.77 (m, 1 H), 6.63 - 6.71 (m, 1 H), 6.48 - 6.56 (m, 1 H), 6.38 - 6.46 (m, 1 H), 6.36 - 7.36 (m, 2H), 2.39 (s, 3 H), 1.94 (d, 3 H).

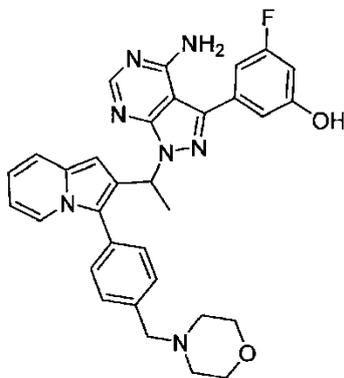
Ejemplo 90: 3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, partiendo de 3-yodo-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina crudo W8 (0.325 g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.095 g, 0.61 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.032 g, 0.027 mmol), en DME (20 mL), EtOH (3.8 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (7.6 mL), calentando a 80°C durante 4 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 94:6) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.074 g). MS/ESI⁺ 570.2 [MH]⁺, Rt 1.02 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.15 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.87 - 6.91 (m, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 1 H), 6.71 - 6.78 (m, 1 H), 6.61 - 6.68 (m, 2 H), 6.56 - 6.61 (m, 1 H), 6.50 - 7.43 (m, 2H), 6.30 (q, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 2.35 - 3.45 (m, 4 H), 1.85 (d, 3 H).

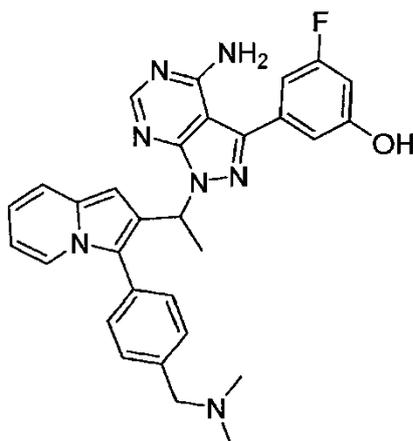
Ejemplo 91: 3-[4-amino-1-(1-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 3-yodo-1-(1-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W9 (0.320 g, ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.094 g, 0.60 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.032 g, 0.027 mmol), en DME (21 mL), EtOH (3.9 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (7.5 mL), calentando a 80°C durante 4 h. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.057 g) MS/ESI⁺ 564.0 [MH]⁺, Rt 3.89 min (Método D).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.18 (br. s., 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 4 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.79 - 6.85 (m, 1 H), 6.63 - 6.73 (m, 3 H), 6.46 - 6.51 (m, 1 H), 6.32 - 7.30 (m, 2H), 6.25 (q, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 4 H), 3.50 (s, 2 H), 2.33 - 2.42 (m, 4 H), 1.84 (d, 3 H).

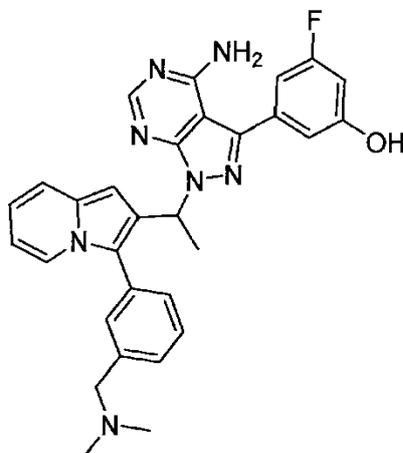
Ejemplo 92: 3-[4-amino-1-[1-(3-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 1-[1-(3-[4-(dimetilamino)metil]fenil)indolizin-2-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W10 (0.188 g, ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.060 g, 0.38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.020 g, 0.017 mmol), en DME (13 mL), EtOH (2.4 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (4.8 mL), calentando a 80°C durante 4 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11 g (DCM a DCM:MeOH = 95:5). Se requirió una purificación adicional mediante MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones básicas (Método F) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.022 g). MS/ESI⁺ 522.3 [MH]⁺, Rt 1.04 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.38 (br. s., 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 4 H), 6.87 (br. s., 1 H), 6.76 - 6.82 (m, 1 H), 6.59 - 6.73 (m, 3 H), 6.46 - 6.52 (m, 1 H), 6.23 (q, 1 H), 6.17 - 7.30 (m, 2H), 3.43 (s, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.83 (d, 3 H).

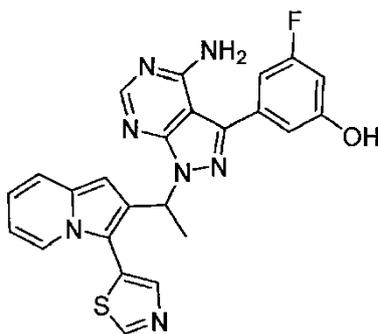
Ejemplo 93: 3-(4-amino-1-(1-(3-(3-(dimetilamino)metil)fenil)indolizin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 1-[1-(3-(3-(dimetilamino)metil)fenil)indolizin-2-il)etil]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W11 (0.091 g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.029 g, 0.187 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.010 g, 0.009 mmol), en DME (6.3 mL), EtOH (1.2 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.3 mL), calentando a 80°C durante 4 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5). Se requirió una purificación adicional por MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones básicas (Método F) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.032 g). MS/ESI⁺ 522.3 [MH]⁺, Rt 1.07 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 7.23 (br. s., 1 H), 6.88 - 6.92 (m, 1H), 6.82 - 6.87 (m, 1 H), 6.64 - 6.74 (m, 3 H), 6.48 - 6.54 (m, 1 H), 6.20 (q, 1 H), 5.16 - 7.49 (m, 2H), 3.39 (br. s., 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.84 (d, 3 H).

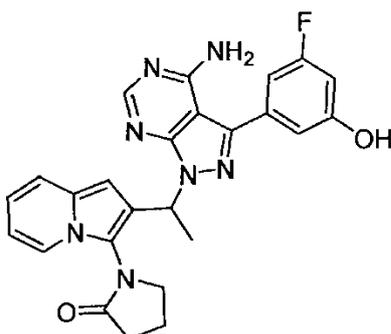
Ejemplo 94: 3-(4-amino-1-(1-[3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 3-yodo-1-{1-[3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W12 (0.042 g, 0.086 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.015 g, 0.095 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5.0 mg, 0.0043 mmol), en DME (3.5 mL), EtOH (0.62 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.2 mL), calentando a 80°C durante 4 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 94:6) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.016 g). MS/ESI⁺ 472.3 [MH]⁺, Rt 0.90 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 6.89 - 6.92 (m, 1 H), 6.78 - 6.88 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.59 - 6.69 (m, 2 H), 6.22 (q, 1 H), 6.12 - 7.72 (m, 2H), 1.88 (d, 3 H).

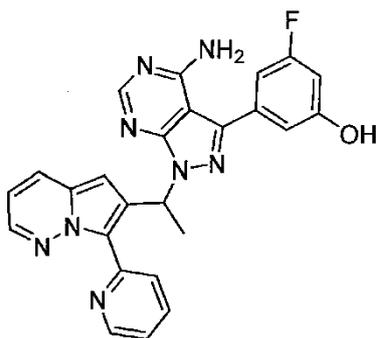
Ejemplo 95: 1-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)pirrolidin-2-ona



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 1-[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil)indolizin-3-il]pirrolidin-2-ona W13 (0.034 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.012 g, 0.076 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4.0 mg, 0.003 mmol), en DME (2.8 mL), EtOH (0.50 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (0.95 mL), calentando a 80°C durante 4 h; se añadieron ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.012 g, 0.076 mmol) y Pd(PPh₃)₄ adicionales (0.004 g, 0.003 mmol) y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante la noche. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice-NH 2 g (DCM a DCM:MeOH = 94:6). Se requirió una purificación adicional por MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones básicas (Método F) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa (mezcla de diastereoisómeros, relación ~ 65/35 por 1H RMN). (0.004 g). MS/ESI⁺ 472.3 [MH]⁺, Rt 0.78 min (Método C).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.38 (br. s., 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 6.82 - 6.88 (m, 1 H), 6.70 - 6.81 (m, 2H), 6.53 - 6.64 (m, 3 H), 6.39 - 7.50 (m, 2 H), 6.11 (q, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 1 H), 2.90 - 2.97 (m, 1 H), 2.38 - 2.56 (m, 2 H), 2.12 - 2.20 (m, 1 H), 1.84 - 1.94 (m, 4 H). Espectro referido al isómero más abundante.

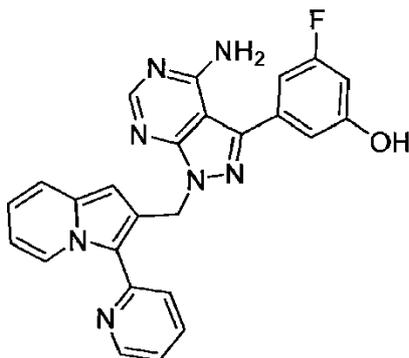
Ejemplo 96: 3-(4-amino-1-{1-[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



5 Preparado de manera similar al Ejemplo 85, partiendo de 3-yodo-1-([7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina crudo W15 (0.060 g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.027 g, 0.17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7.0 mg, 0.006 mmol), en DME (12 mL), EtOH (1.8 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (3.42 mL), calentando a 80°C durante 2 h. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (DCM a DCM:MeOH = 97:3); para obtener el compuesto del título (0.010 g) se requirió una purificación adicional por cromatografía instantánea en cartucho Biotage SNAP de gel de sílice 10 g (DCM a DCM:MeOH = 97:3). MS/ESI⁺ 467.2 [MH]⁺, Rt 0.73 min (Método A).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.21 (s, 1 H), 8.71 - 8.75 (m, 1 H), 8.25 - 8.32 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.00 - 8.04 (m, 1 H), 7.92 (td, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.04 (q, 1 H), 6.88 - 6.98 (m, 2 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.40- 7.50 (m, 2H), 1.95 (d, 3 H).

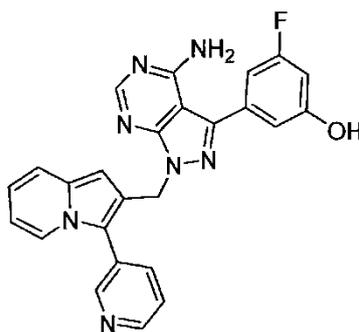
Ejemplo 97: 3-(4-amino-1-([3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



15 Preparado de forma similar al Ejemplo 85, a partir de 3-yodo-1-([3-(piridin-2-il) indolizin-2-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W16 (0.020 g, 0.043 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (7.3 mg, 0.047 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2.5 mg, 0.0022 mmol), en DME (4.5 mL), EtOH (0.65 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.2 mL), calentando a 80°C durante la noche. Se añadieron ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (7.3 mg, 0.047 mmol) y Pd(PPh₃)₄ adicional (2.5 mg, 0.0022 mmol) y el calentamiento continuó durante otras 2 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice (DCM a DCM:MeOH = 85:15) para proporcionar el compuesto del título (0.012 g). MS/ESI⁺ 452.2 [MH]⁺, Rt 0.78 min (Método A).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.17 (br. s., 1 H), 8.91 - 8.95 (m, 1 H), 8.75 - 8.80 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.79 - 6.89 (m, 2 H), 6.61 - 6.70 (m, 2 H), 6.35 - 7.46 (m, 2H), 6.26 (s, 1 H), 5.79 (s, 2 H).

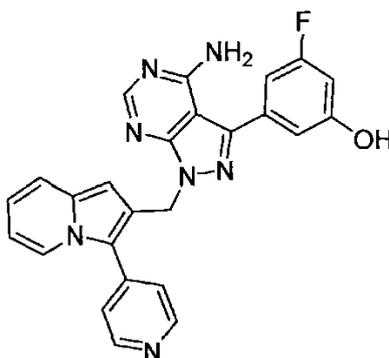
25 **Ejemplo 98: 3-(4-amino-1-([3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol**



5 Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 3-yodo-1-([3-(piridin-3-il) indolizin-2-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W17 (0.035 g, 0.075 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.015 g, 0.097 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4.3 mg, 0.0037 mmol), en DME (7.5 mL), EtOH (1.2 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.1 mL), calentando a 80°C durante la noche. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 80:20) para proporcionar el compuesto del título (0.011 g). MS/ESI⁺ 452.3 [MH]⁺, Rt 0.74 min (Método A).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.18 (br. s., 1 H), 8.84 (d, 1 H), 8.63 - 8.66 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.04 - 8.09 (m, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.81 - 6.87 (m, 1 H), 6.74 - 6.80 (m, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 1 H), 6.54 - 6.60 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.20 - 7.53 (m, 2H), 5.59 (s, 2 H).

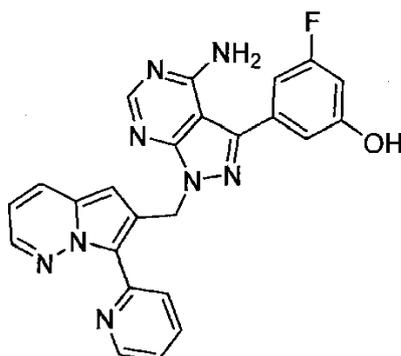
Ejemplo 99: 3-(4-amino-1-([3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



15 Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 3-yodo-1-([3-(piridin-4-il) indolizin-2-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W18 (0.055 g, 0.118 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.020 g, 0.130 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6.8 mg, 0.006 mmol), en DME (8 mL), EtOH (1.2 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2.2 mL), calentando a 80°C durante la noche. Se añadieron ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (1 eq) y Pd(PPh₃)₄ adicionales (6.8 mg, 0.006 mmol) y el calentamiento continuó durante otras 2 h. Después del tratamiento, el crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10); se requirió una purificación adicional en un cartucho SCX (1 g), eluyendo con amoníaco 1 M en MeOH para proporcionar el compuesto del título (0.009 g). MS/ESI⁺ 452.3 [MH]⁺, Rt 0.61 min (Método A).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19 (br. s., 1 H), 8.70 - 8.76 (m, 2 H), 8.21 - 8.31 (m, 2 H), 7.71 - 7.77 (m, 2 H), 7.43 - 7.49 (m 1 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 6.77 - 6.88 (m, 2 H), 6.59 - 6.70 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 6.00 - 7.70 (m, 2H), 5.66 (s, 2 H).

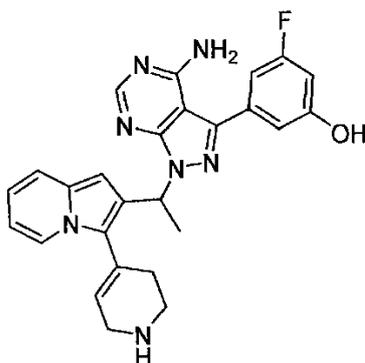
25 **Ejemplo 100: 3-(4-amino-1-([7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol**



Preparado de manera similar al Ejemplo 85, 3-yodo-1-[[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W19 (0.026 g, 0.05 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.0113 g, 0.072 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2.9 mg, 0.0025 mmol), en DME (5 mL), EtOH (0.75 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.42 mL), calentando a 80°C durante 3 h. Después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de gel de sílice 10 g (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.012 g). MS/ESI⁺ 453.3 [MH]⁺, Rt 0.66 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (s, 1 H), 8.74 - 8.77 (m, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.30 - 8.34 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.63 - 6.69 (m, 1 H), 6.20 - 7.77 (m, 2 H), 6.12 (s, 1 H), 6.06 (s, 2 H).

Ejemplo 101: 3-(4-amino-1-((1-[3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol)

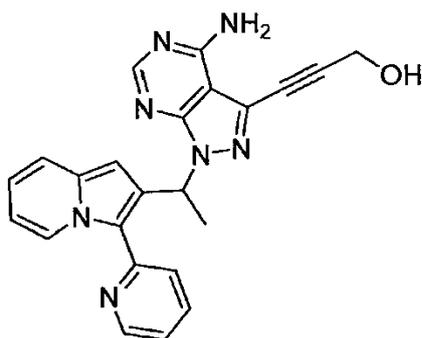


A una solución de 4-(2-{{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de tert-butilo X (0.021 g, 0.037 mmol) en DCM (0.5 mL), se añadió lentamente ácido trifluoroacético (0.017 mL, 0.22 mmol) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se sometió a partición entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con una mezcla de DCM:MeOH (5:1), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en fase reversa en 1 g de cartucho C-18 (H₂O+ácido fórmico al 0.1%: CH₃CN+ácido fórmico al 0.1% = 95:5 a 50:50). Se requirió una purificación adicional por MDAP semipreparativo de fase reversa en condiciones básicas (Método F) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (2 mg). MS/ESI⁺ 570.2 [MH]⁺, Rt 1.17 min (Método C).

¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8.27 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.87 - 6.90 (m, 1 H), 6.80 - 6.85 (m, 1 H), 6.59 - 6.66 (m, 3 H), 6.46 (t, 1 H), 6.37 (q, 1 H), 5.73 - 5.78 (m, 1 H), 3.35 - 3.38 (m, 2 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 2.80 - 2.90 (m, 1 H), 2.25 - 2.35 (m, 1 H), 1.94 - 2.05 (m, 4 H).

OH, NH y NH₂ no son visibles debido al intercambio químico con MeOH.

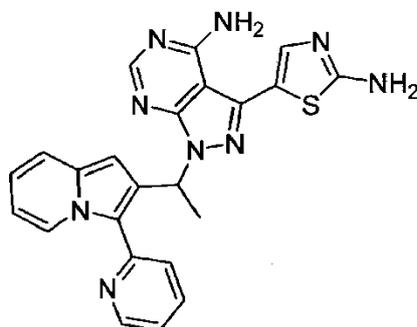
Ejemplo 102: 3-(4-amino-1-((1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)prop-2-in-1-ol)



Una mezcla de 3-yodo-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W2 (0.060 g, 0.125 mmol), alcohol propargílico (0.036 mL, 0.625 mmol), CuI (8.3 mg, 0.044 mmol) y dietilamina (0.13 mL, 1.25 mmol) en DMF (0.5 mL) se desgasificó, luego se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.015 g, 0.021 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de celite; el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH 11g (DCM a DCM:MeOH 90:10). Se requirió una purificación adicional en un cartucho SCX (1 g) eluyendo con amoniaco 1M en MeOH para proporcionar el compuesto del título (9.7 mg). MS/ESI⁺ 410.3 [MH]⁺, Rt 0.67 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 - 8.75 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.93 (td, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 6.57 - 6.66 (m, 2 H), 6.44 (q, 1 H), 6.00 - 8.00 (m, 2H), 5.45 (t1 H), 4.40 (d, 2 H), 1.87 (d, 3 H).

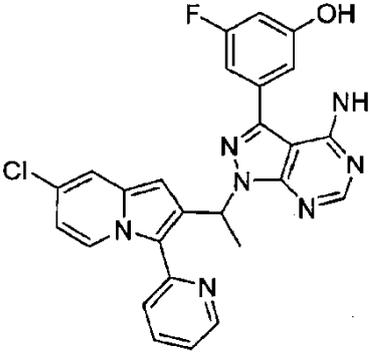
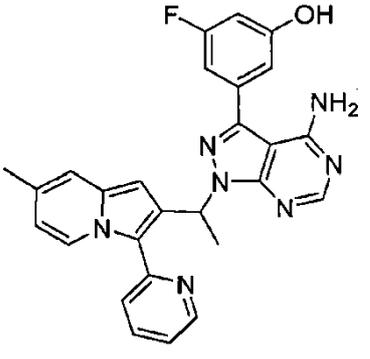
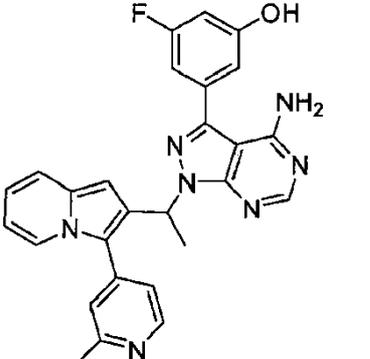
Ejemplo 103: 5-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina

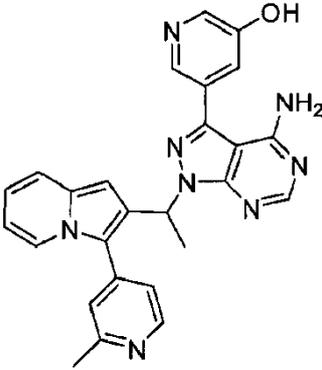
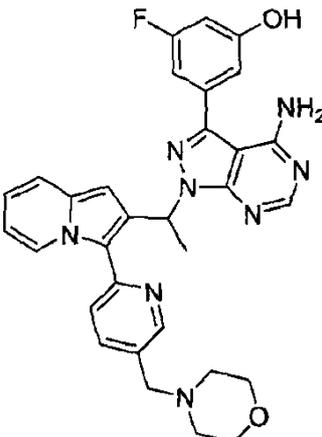


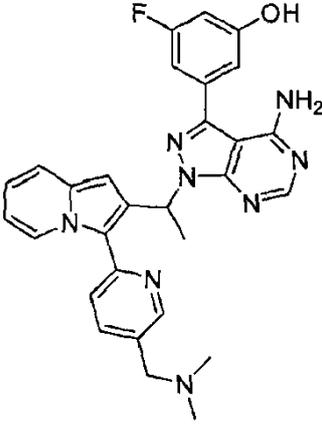
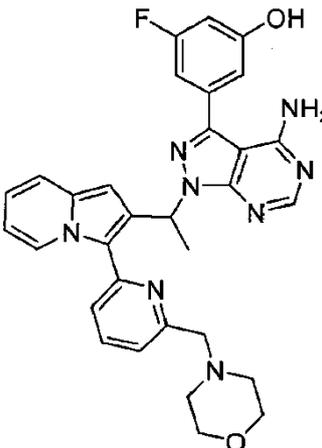
A una solución de tert-butil N-[5-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamato Y (0.060 g, 0.108 mmol) en DCM (2 mL), se añadió lentamente TFA (0.050 mL, 0.650 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió TFA adicional (0.648 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía instantánea en fase reversa en un cartucho Biotage SNAP C18 (H₂O + ácido fórmico al 0.1%:acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1% = 95:5 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (0.014 g). MS/ESI⁺ 454.3 [MH]⁺, Rt 0.59 min (Método A).

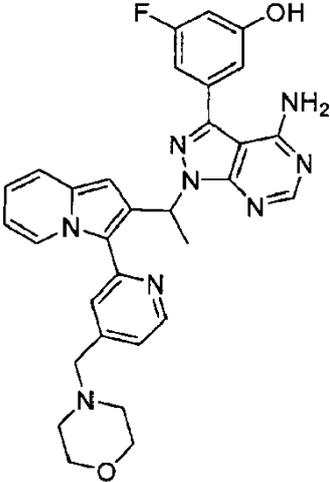
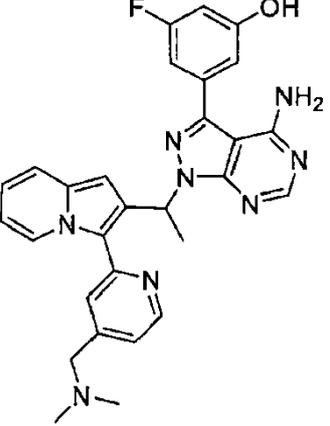
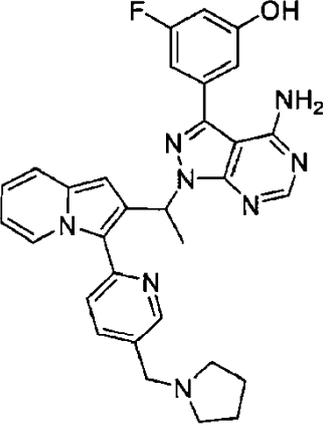
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 - 8.76 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.94 (td, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.35- 7.40 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.27 (br. s, 2 H), 6.99 (br. s., 2 H), 6.78 - 6.85 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.42 (q, 1 H), 1.88 (d, 3 H).

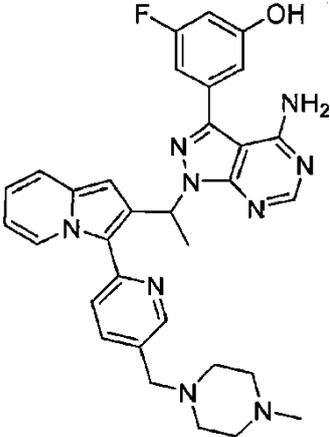
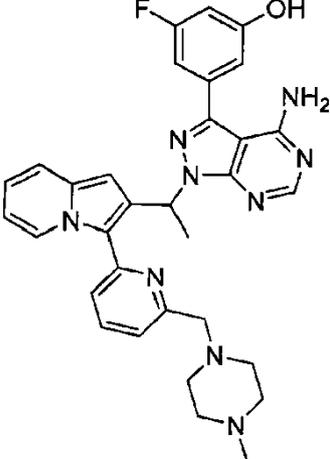
Los ejemplos 104 - 116, 118 - 123, 125 - 142, 146 - 148 y 150 que se encuentran en la tabla a continuación pueden prepararse a partir de intermedios adecuados reportados a continuación, siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 85.

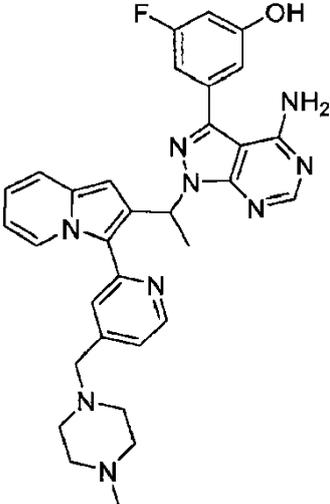
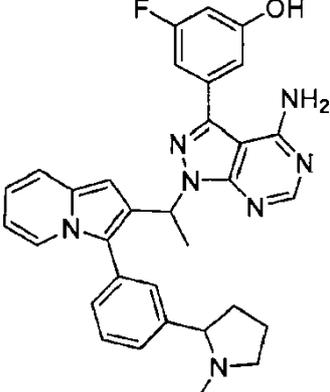
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
104	3-(4-amino-1-{1-[7-cloro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W20 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 500.3 [MH]⁺, Rt 1.01 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br. s., 1 H), 8.71 - 8.75 (m, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.94 (td, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 1 H), 6.90 - 6.92 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.61 - 6.70 (m, 2 H), 6.47 (q, 1 H), 6.00 - 8.00 (m, 2 H), 1.91 (d, 3 H).</p>
105	3-(4-amino-1-{1-[7-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W21 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 480.3 [MH]⁺, Rt 0.87 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br. s., 1 H), 8.67 - 8.73 (m, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (td, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 6.82 - 6.89 (m, 1 H), 6.63 - 6.69 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.42 - 6.51 (m, 2 H), 6.15 - 7.50 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.90 (d, 3 H).</p>
106	3-(4-amino-1-{1-[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W22 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 480.2 [MH]⁺, Rt 0.67 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (br. s., 1 H), 8.46 - 8.50 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.00 - 8.04 (m, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 6.86 - 6.90 (m, 1 H), 6.75 - 6.85 (m, 3 H), 6.65 (dt, 1 H), 6.53 - 6.59 (m, 1 H), 6.27 (q, 1 H), 6.00 - 7.55 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.86 (d, 3 H).</p>

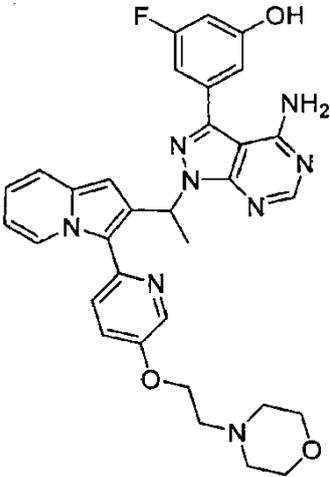
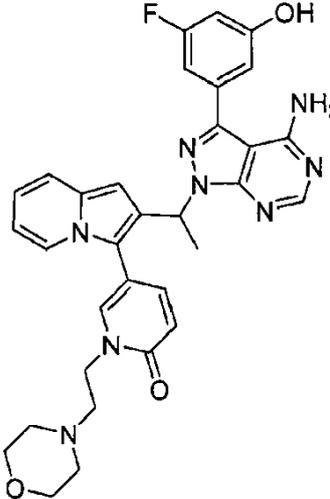
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
107	5-(4-amino-1-{1-[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-ol		W22 y 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ol	<p>MS/ESI⁺ 463.3 [MH]⁺, Rt 0.67 min (Método C)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.14 (bs, 1 H), 8.46 - 8.49 (m, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.00 - 8.04 (m, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.34 - 7.36 (m, 1 H), 7.26 - 7.29 (m, 2 H), 6.75 - 6.80 (m, 2 H), 6.54 - 6.58 (m, 1 H), 6.25 - 6.32 (m, 1 H), 6.20 - 7.55 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.87 (d, 3 H).</p>
108	3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W23 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 565.3 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.18 (s, 1 H), 8.57 - 8.63 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.74 - 7.80 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 6.87 - 6.91 (m, 1 H), 6.77 - 6.86 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.67 (dt, 1 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.53 (q, 1 H), 6.10 - 7.44 (m, 2 H), 3.58 - 3.67 (m, 4 H), 3.51 - 3.59 (m, 2 H), 2.36 - 2.46 (m, 4 H), 1.92 (d, 3 H).</p>

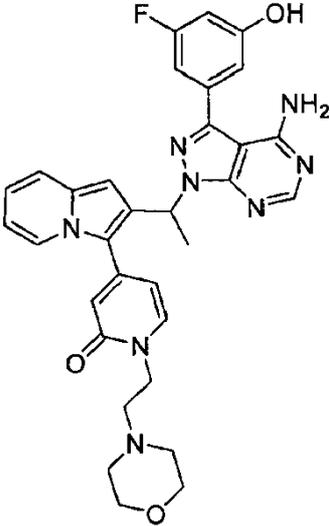
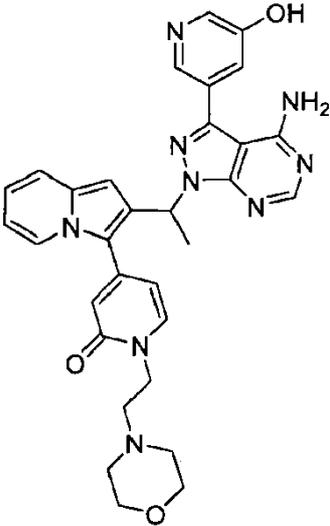
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
109	3-[4-amino-1-[1-(3-{5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il)indolizin-2-il]etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W24 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	MS/ESI ⁺ 523.3 [MH] ⁺ , Rt 0.63 min (Método A) ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.20 (br. s., 2 H), 8.58 - 8.64 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 6.89 - 6.92 (m, 1 H), 6.78 - 6.87 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.64 - 6.69 (m, 1 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 6.00 - 7.50 (m, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 1.92 (d, 3 H).
110	3-[4-amino-1-(1-{3-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W25 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	MS/ESI ⁺ 565.4 [MH] ⁺ , Rt 0.66 min (Método A) ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.21 (br. s., 1 H), 8.59 - 8.65 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 6.88 - 6.92 (m, 1 H), 6.77 - 6.87 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.63 - 6.69 (m, 1 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 6.00 - 7.70 (m, 2 H), 3.57 - 3.68 (m, 6 H), 2.40 - 2.47 (m, 4 H), 1.92 (d, 3 H).

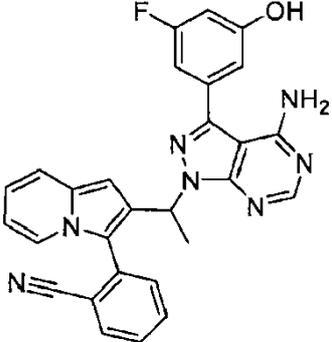
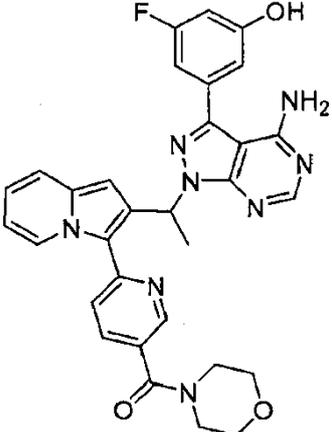
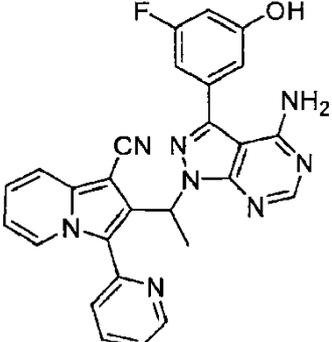
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
111	3-[4-amino-1-(1-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W26 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 565.5 [MH]⁺, Rt 0.66 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.18 (br. s., 1 H), 8.62 - 8.67 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.78 - 6.86 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.65 (dt, 1 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.44 (q, 1 H), 6.00 - 7.48 (m, 2 H), 3.45 - 3.58 (m, 6 H), 2.32 - 2.42 (m, 4 H), 1.90 (d, 3 H).</p>
112	3-[4-amino-1-[1-(3-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W27 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 523.5 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.18 (br.s., 1 H), 8.59 - 8.66 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 6.87 - 6.91 (m, 1 H), 6.77 - 6.86 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.65 (dt, 1 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.39 - 6.47 (m, 1 H), 6.00 - 7.70 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 1.89 (d, 3 H).</p>
113	3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W28 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 549.4 [MH]⁺, Rt 0.65 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.18 (br. s., 1 H), 8.57 - 8.62 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 6.87 - 6.91 (m, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 2 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.55 - 6.61 (m, 1 H), 6.50 (q, 1 H), 6.00 - 7.30 (m, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 2 H), 2.42 - 2.52 (m, 4 H), 1.90 (d, 3 H), 1.68 - 1.77 (m, 4 H).</p>

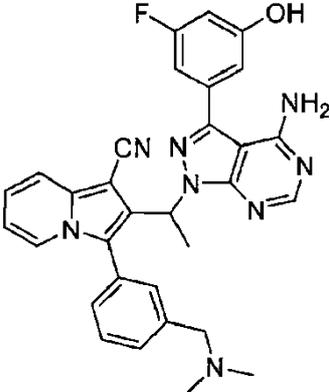
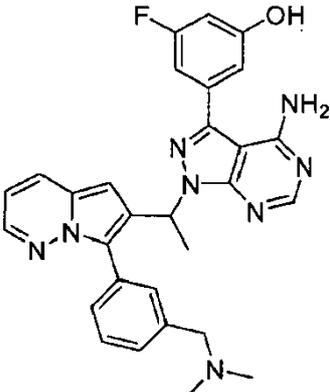
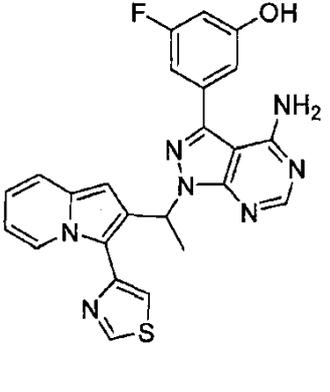
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
114	3-{4-amino-1-[1-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il)indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol		W29 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 578.4 [MH]⁺, Rt 0.62 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (br. s, 1 H), 8.54 - 8.61 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 6.86 - 6.90 (m, 1 H), 6.76 - 6.85 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 6.65 (dt, 1 H), 6.55 - 6.61 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 6.10 - 7.30 (m, 2 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 2.22 - 2.49 (m, 8 H), 2.16 (s, 3 H), 1.90 (d, 3 H).</p>
115	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il)indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol		W30 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 578.5 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br.s., 1 H), 8.59 - 8.65 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.87 - 6.92 (m, 1 H), 6.76 - 6.87 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 6.65 (dt, 1 H), 6.55 - 6.61 (m, 1 H), 6.50 (q, 1 H), 6.10 - 7.40 (m, 2 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 2.19 - 2.47 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H), 1.92 (d, 3 H).</p>

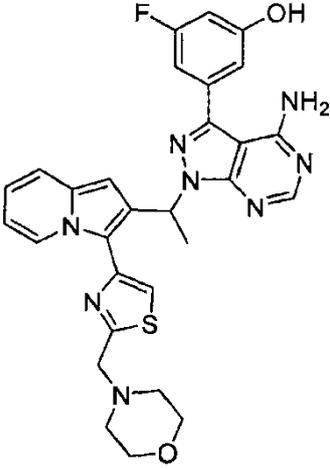
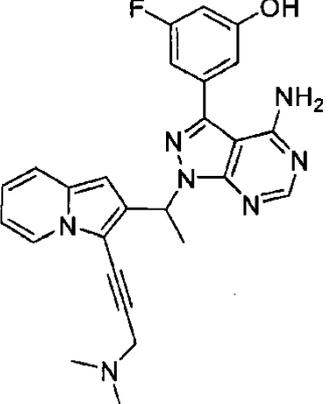
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
116	3-[4-amino-1-[1-(3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il)indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W31 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 578.5 [MH]⁺, Rt 0.60 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (br.s., 1 H), 8.60 - 8.67 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.78 - 6.86 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.44 (q, 1 H), 6.10 - 7.45 (m, 2 H), 3.42 - 3.54 (m, 2 H), 2.16 - 2.45 (m, 8 H), 2.11 (s, 3 H), 1.89 (d, 3 H).</p>
118	3-[4-amino-1-(1-[3-[3-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W33 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 548.4 [MH]⁺, Rt 0.70 min (Método A) (mezcla de diastereoisómeros)</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 - 1.78 (m, 3 H), 1.79 - 1.87 (m, 3 H), 2.00 - 2.11 (m, 3 H), 2.10 - 2.17 (m, 1 H), 2.17 - 2.25 (m, 1 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 3.07 - 3.18 (m, 1 H), 6.07 - 7.68 (m, 2 H), 6.13 - 6.23 (m, 1 H), 6.47 - 6.55 (m, 1 H), 6.61 - 6.74 (m, 3 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 7.27 - 7.39 (m, 3 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H).</p>

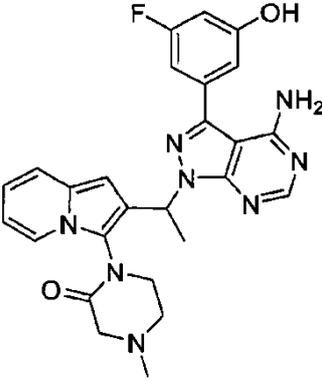
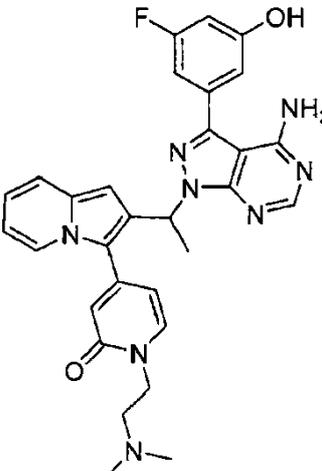
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
119	3-{4-amino-1-[1-(3-{5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-2-il)indolizin-2-il]etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol		W34 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 595.2 [MH]⁺, Rt 0.90 min (Método C)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.19 (br. s., 1 H), 8.37 - 8.45 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.82 - 6.87 (m, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 1 H), 6.63 - 6.69 (m, 2 H), 6.52 - 6.57 (m, 1 H), 6.41 (q, 1 H), 6.00 - 8.00 (m, 2 H), 4.20 - 4.27 (m, 2 H), 3.57 - 3.65 (m, 4 H), 2.72 - 2.79 (m, 2 H), 2.51 - 2.56 (m, 4 H), 1.89 (d, 3 H).</p>
120	5-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona		W35 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 595.2 [MH]⁺, Rt 0.85 min (Método C)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.76 - 7.83 (m, 2 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 6.88 - 6.92 (m, 1 H), 6.82 - 6.87 (m, 1 H), 6.70 - 6.75 (m, 1 H), 6.63 - 6.69 (m, 2 H), 6.50 - 6.56 (m, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 6.22 (q, 1 H), 6.00 - 8.00 (m, 2 H), 3.91 - 4.06 (m, 2 H), 3.44 - 3.55 (m, 4 H), 2.54 - 2.64 (m, 2 H), 2.35 - 2.46 (m, 4 H), 1.89 (d, 3 H).</p>

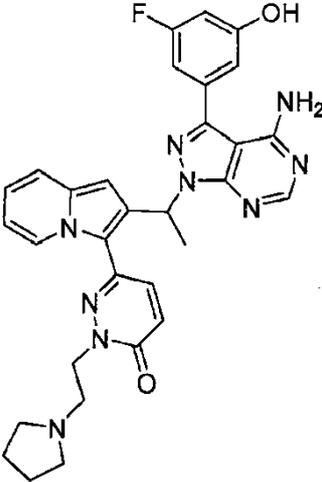
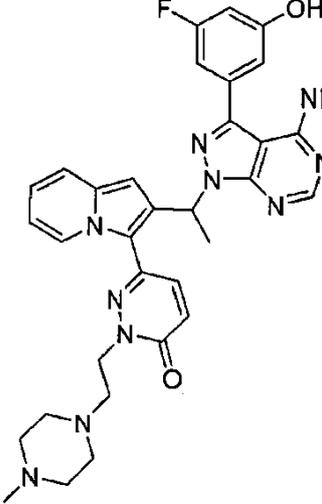
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
121	4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona		W36 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	MS/ESI ⁺ 595.3 [MH] ⁺ , Rt 0.79 min (Método C)
122	4-(2-{1-[4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona		W36 y 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ol	MS/ESI ⁺ 578.4 [MH] ⁺ , Rt 0.60 min (Método J) ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.24 (bs, 1 H), 8.28 - 8.31 (m, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 6.73 - 6.82 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.56 - 6.64 (m, 1 H), 6.43 - 6.47 (m, 1 H), 6.27 - 6.39 (m, 2 H), 6.02 - 7.95 (m, 2 H), 3.98 - 4.06 (m, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 4 H), 2.54 - 2.62 (m, 2 H), 2.42 - 2.48 (m, 4 H), 1.89 (d, 3 H).

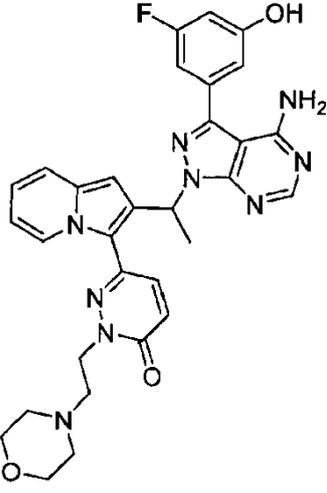
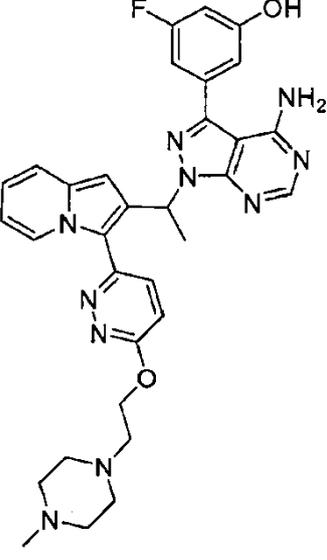
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
123	2-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)benzonitrilo		W37 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 490.3 [MH]⁺, Rt 0.96 y 0.97 min (Método A) (mezcla de isómeros ≈ 45/55 por ¹H RMN)</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.86 - 1.98 (m, 3 H), 6.71 (br. s, 2 H), 6.09 - 6.24 (m, 1 H), 6.45 - 6.98 (m, 6 H), 7.20 - 7.94 (m, 6 H), 7.96 - 8.10 (m, 1 H), 10.16 (br. s., 1 H).</p>
125	3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il]etil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W38 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 579.3 [MH]⁺, Rt 0.86 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.16 (br. s., 1 H), 8.66 - 8.78 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 6.76 - 6.90 (m, 3 H), 6.73 (s, 1 H), 6.60 - 6.69 (m, 2 H), 6.56 (q, 1 H), 6.00 - 8.00 (m, 2 H), 3.32 - 3.76 (m, 8 H), 1.92 (d, 3 H).</p>
126	2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-(piridin-2-il)indolizin-1-carbonitrilo		W39 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 491.3 [MH]⁺, Rt 0.85 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 8.75 - 8.80 (m, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99 (td, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 6.92 - 6.97 (m, 3 H), 6.66 (dt, 1 H), 6.42 (q, 1 H), 6.00 - 7.95 (m, 2 H), 2.01 (d, 3 H).</p>

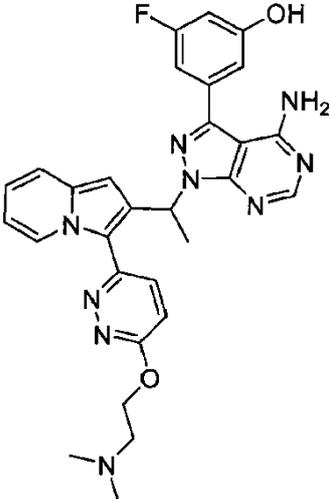
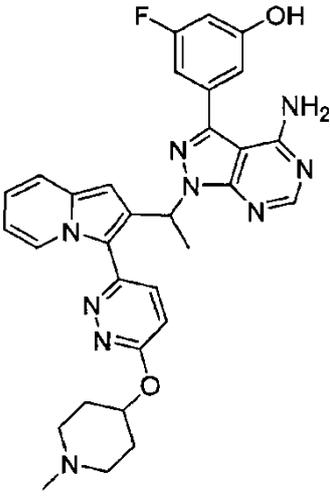
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
127	2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-1-carbonitrilo		W40 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	MS/ESI ⁺ 547.0 [MH] ⁺ , Rt 0.64 min (Método A)
128	3-(4-amino-1-[1-(7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W41 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	MS/ESI ⁺ 523.5 [MH] ⁺ , Rt 0.62 min (Método A) ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.16 (br. s., 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.30 - 7.33 (m, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.81 - 6.86 (m, 2 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.27 - 6.33 (m, 1 H), 6.26 - 7.95 (m, 2 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 2.11 (s, 6 H), 1.85 (d, 3 H).
129	3-(4-amino-1-[1-[3-(1,3-tiazol-4-il)indolizin-2-il]etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W42 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	MS/ESI ⁺ 472.3 [MH] ⁺ , Rt 0.95 min (Método A). ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.19 (br. s., 1 H), 9.35 (d, 1 H), 8.34 - 8.42 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H), 6.92 - 6.95 (m, 1 H), 6.83 - 6.90 (m, 1 H), 6.73 - 6.80 (m, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.58 - 6.62 (m, 1 H), 6.48 (q, 1 H), 6.30 - 7.30 (m, 2 H), 1.91 (d, 3 H).

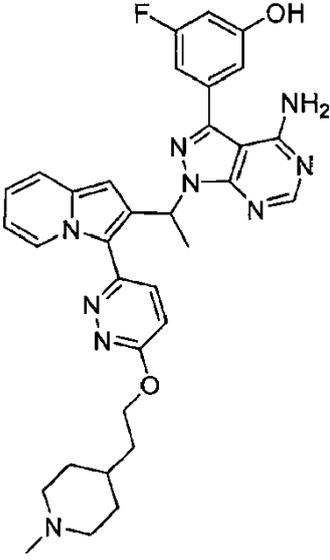
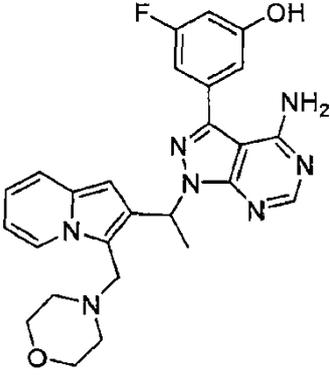
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
130	3-[4-amino-1-(1-{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]indolizin-2-yl}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W43 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 571.3 [MH]⁺, Rt 0.73 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 6.87 - 6.91 (m, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 1 H), 6.73 - 6.79 (m, 1 H), 6.63 - 6.68 (m, 2 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.47 (q, 1 H), 6.00 - 7.80 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 3.59 - 3.65 (m, 4 H), 2.48 - 2.54 (m, 4 H), 1.90 (d, 3 H).</p>
131	3-[4-amino-1-(1-{3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W44 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 470.2 [MH]⁺, Rt 0.97 min (Método C).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.12 - 8.16 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 6.91 - 6.95 (m, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 2 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.64 - 6.70 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.39 (q, 1 H), 6.20 - 7.50 (m, 2 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 1.95 (d, 3 H).</p>

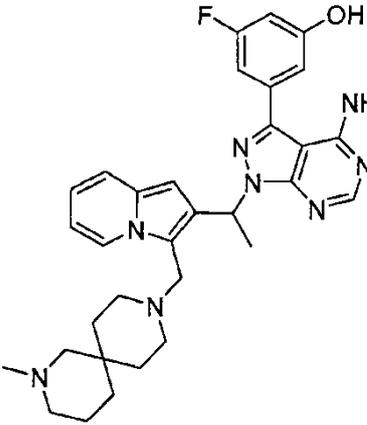
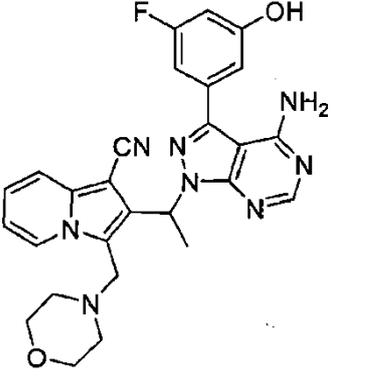
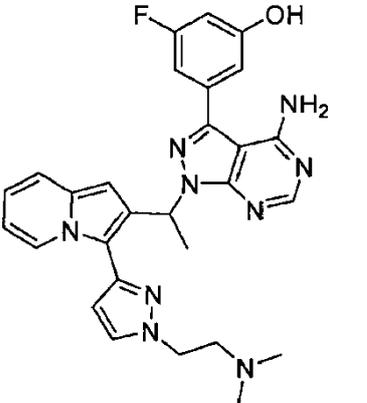
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
132	1-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-4-metilpiperazin-2-ona		W45 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 501.3 [MH]⁺, Rt 0.74 and 0.77 min (Método C) mezcla de isómeros ≈ 65/35 por ¹H RMN)</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.10 - 10.23 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.62 - 7.75 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 6.80 - 6.96 (m, 2 H), 6.71 - 6.78 (m, 1 H), 6.52 - 6.69 (m, 3 H), 6.05 - 6.29 (m, 1 H), 5.92 - 8.00 (m, 2 H), 3.30 - 3.77 (m, 2 H), 3.04 - 3.28 (m, 2 H), 2.71 - 2.85 (m, 1 H), 2.47 - 2.59 (m, 1 H), 2.24 - 2.34 (m, 3 H), 1.81 - 1.95 (m, 3 H).</p>
133	4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona		W46 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 553.4 [MH]⁺, Rt 0.80 min (Método J).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.21 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H), 6.90 - 6.92 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 6.28 - 6.37 (m, 2 H), 6.00 - 7.40 (m, 2 H), 3.99 (t, 2 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.89 (d, 3 H).</p>

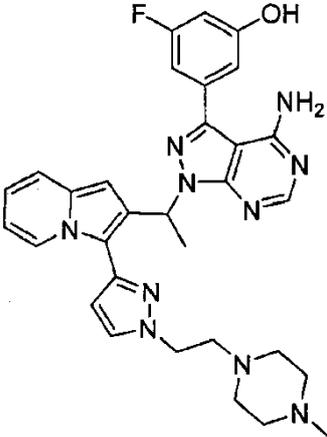
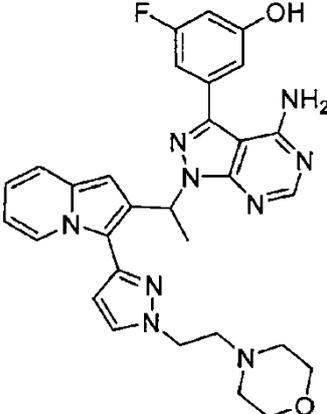
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
134	6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		W47 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 580.4 [MH]⁺, Rt 0.65 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br.s, 1H), 8.28 - 8.33 (m, 1H), 8.18 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.79 - 6.87 (m, 2 H), 6.59 - 6.73 (m, 3 H), 6.39 (q, 1 H), 6.10 - 7.45 (m, 2 H), 4.10 - 4.26 (m, 2 H), 2.73 - 2.84 (m, 2 H), 2.43 - 2.55 (m, 4 H), 1.93 (d, 3 H), 1.62 - 1.73 (m, 4 H).</p>
135	6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		W48 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 609.7 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br. s., 1 H), 8.26 - 8.31 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.80 - 6.91 (m, 3 H), 6.59 - 6.73 (m, 3 H), 6.39 (q, 1 H), 6.00 - 8.00 (m, 2 H), 4.10 - 4.27 (m, 2 H), 2.62 - 2.72 (m, 2 H), 2.36 - 2.49 (m, 4 H), 2.20 - 2.33 (m, 4 H), 2.12 (s, 3 H), 1.93 (d, 3 H).</p>

Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
136	6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona		W49 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 596.3 [MH]⁺, Rt 0.65 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (bs, 1 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.89 - 6.92 (m, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 2 H), 6.60 - 6.74 (m, 3 H), 6.39 (q, 1 H), 6.00 - 7.40 (m, 2 H), 4.12 - 4.30 (m, 2 H), 3.50 - 3.58 (m, 4 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H), 2.37 - 2.47 (m, 4 H), 1.93 (d, 3 H).</p>
137	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol		W50 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 609.5 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br. s., 1 H), 8.39 - 8.43 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.94 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.81 - 6.87 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.67 (dt, 1 H), 6.60 - 6.64 (m, 1 H), 6.40 (q, 1 H), 6.00 - 7.90 (m, 2 H), 4.58 - 4.65 (m, 2 H), 2.79 (t, 2 H), 2.29 - 2.60 (m, 8 H), 2.17 (s, 3 H), 1.94 (d, 3 H).</p>

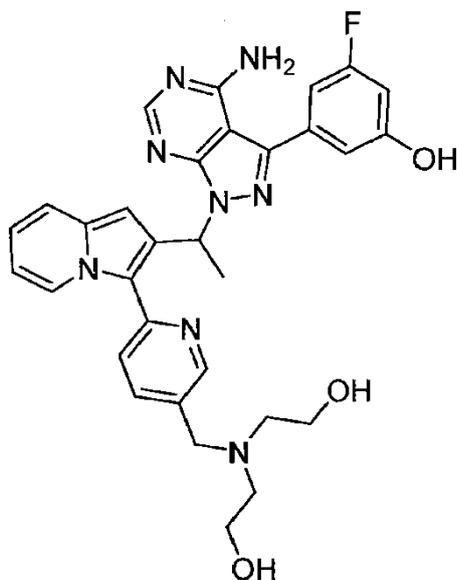
Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
138	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol		W51 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 554.4 [MH]⁺, Rt 0.65 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br. s., 1 H), 8.38 - 8.42 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.88 - 6.90 (m, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.66 (dt, 1 H), 6.59 - 6.64 (m, 1 H), 6.39 (q, 1 H), 6.30 - 8.37 (m, 2 H), 4.57 - 4.61 (m, 2 H), 2.72 (t, 2 H), 2.26 (s, 6 H), 1.93 (d, 3 H).</p>
139	3-{4-amino-1-[1-(3-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol		W52 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 580.5 [MH]⁺, Rt 0.66 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (s, 1 H), 8.37 - 8.40 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.78 - 6.85 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.65 (dt, 1 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.36 - 6.42 (m, 1H), 5.90 - 7.86 (m, 2 H), 5.19 - 5.27 (m, 1 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 5 H), 2.02 - 2.13 (m, 2 H), 1.92 (d, 3 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H).</p>

Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
140	3-(4-amino-1-[1-(3-{6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]piridazin-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W53 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 608.6 [MH]⁺, Rt 0.68 min (Método A).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (s, 1 H), 8.40 (d, 1H), 8.14 (s, 1 H), 7.93 (d, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.87 - 6.90 (m, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.58 - 6.69 (m, 2 H), 6.38 (q, 1 H), 6.00 - 7.80 (m, 2 H), 4.49 - 4.59 (m, 2 H), 2.72 - 2.79 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.93 (d, 3 H), 1.66 - 1.89 (m, 6 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.18 - 1.31 (m, 2 H).</p>
141	3-(4-amino-1-{1 - 13-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W54 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 488.4 [MH]⁺, Rt 0.92 min (Método J).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (br. s., 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.11 - 8.15 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 6.85 - 6.88 (m, 1 H), 6.79 - 6.84 (m, 1 H), 6.61 - 6.72 (m, 2 H), 6.54 - 6.61 (m, 2 H), 6.36 (q, 1 H), 6.00 - 7.30 (m, 2 H), 3.73 - 3.88 (m, 2 H), 3.34 - 3.50 (m, 4 H), 2.12 - 2.23 (m, 4 H), 1.90 (d, 3 H).</p>

Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
142	3-(4-amino-1-{1-[3-({2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil}indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W55 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 569.5 [MH]⁺, Rt 1.18 min (Método J).</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.12 (br. s., 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.07 - 8.11 (m, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 6.83 - 6.87 (m, 1 H), 6.77 - 6.82 (m, 1 H), 6.61 - 6.70 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.52 - 6.57 (m, 1 H), 6.36 (q, 1 H), 6.00 - 7.70 (m, 2 H), 3.66 - 3.85 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.90 (d, 3 H), 1.83 - 2.24 (m, 8 H), 1.05 - 1.45 (m, 8 H).</p>
146	2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-1-carbonitrilo		W59 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 513.4 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 3 H), 6.64 (dt, 1 H), 6.42 (q, 1 H), 6.00 - 7.66 (m, 2 H), 3.84 - 4.00 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 4 H), 2.19 - 2.28 (m, 4 H), 2.05 (d, 3 H).</p>
147	3-(4-amino-1-[1-(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol		W60 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	<p>MS/ESI⁺ 526.4 [MH]⁺, Rt 0.65 min (Método A)</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.24 (br. s., 1 H), 8.72 - 8.75 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 6.93 - 6.96 (m, 1 H), 6.86 - 6.91 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.70 - 6.75 (m, 1 H), 6.66 (dt, 1 H), 6.57 - 6.62 (m, 2 H), 6.50 (q, 1 H), 6.45 - 7.40 (m, 2 H), 4.30 (t, 2 H), 2.73 (t, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 1.89 (d, 3 H)</p>

Ejemplo	Nombre y estructura molecular		Reactivo	Datos analíticos
148	3-{4-amino-1-[1-(3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol		W61 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	MS/ESI ⁺ 580.9 [MH] ⁺ , Rt 0.66 min (Método A) 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 8.70 - 8.74 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 6.93 - 6.96 (m, 1 H), 6.87 - 6.92 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.70 - 6.75 (m, 1 H), 6.67 (dt, 1 H), 6.56 - 6.62 (m, 2 H), 6.50 (q, 1 H), 6.10 - 7.30 (m, 2 H), 4.32 (t, 2 H), 2.79 (t, 2 H), 2.39 - 2.51 (m, 4 H), 2.23 - 2.37 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 1.89 (d, 3 H).
150	3-{4-amino-1-[1-(3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol		W63 y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico	MS/ESI ⁺ 568.4 [MH] ⁺ , Rt 0.70 min (Método A) 1H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8.31 - 8.35 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 6.92 - 6.94 (m, 1 H), 6.87 - 6.91 (m, 1 H), 6.70 - 6.75 (m, 2 H), 6.66 (dt, 1 H), 6.50 - 6.59 (m, 3 H), 4.29 - 4.35 (m, 2 H), 3.68 - 3.72 (m, 4 H), 2.84 (t, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 4 H), 1.98 (d, 3 H).

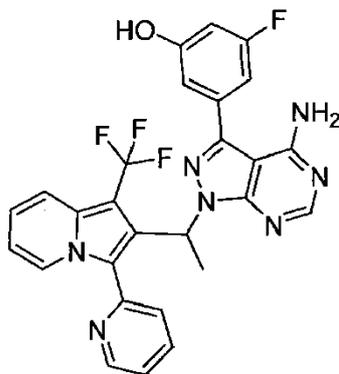
Ejemplo 117: 3-(4-amino-1-[1-(3-(5-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]piridin-2-il)indolizin-2-il)etil]-1h-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



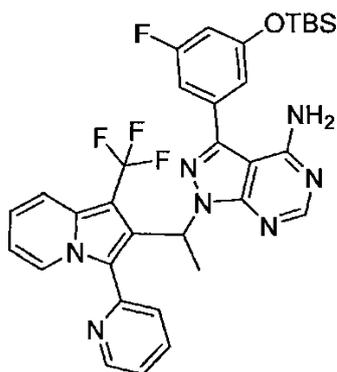
Una mezcla de crudo 3-yodo-1-[1-(3-{5-[(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4,10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)metil]piridin-2-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W32 (0.214), (ácido 3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.044 g, 0.285 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.015 g, 0.013 mmol), en DME (9.3 mL), EtOH (1.7 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (3.5 mL) se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se sometió a partición entre agua y DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución 1M de HCl acuoso en EtOH (preparado a partir de HCl acuoso al 37% en EtOH) (3.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el crudo se disolvió en MeOH, se cargó en un cartucho SCX (1 g) lavando con MeOH y luego se eluyó con NH₃ 1M en MeOH. Las fracciones básicas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 85:15) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.040 g). MS/ESI⁺ 583.3 [MH]⁺, Rt 0.62 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (s, 1 H), 8.65 - 8.68 (m, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.83 - 6.89 (m, 1 H), 6.76 - 6.82 (m, 1 H), 6.64 - 6.69 (m, 2 H), 6.55 - 6.61 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 6.20 - 7.30 (m, 2 H), 4.43 (t, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 4 H), 2.60 (t, 4 H), 1.90 (d, 3 H).

Ejemplo 124: 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



Paso 1: 3-{3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-5-fluorofenil}-1-{1-[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina 124a



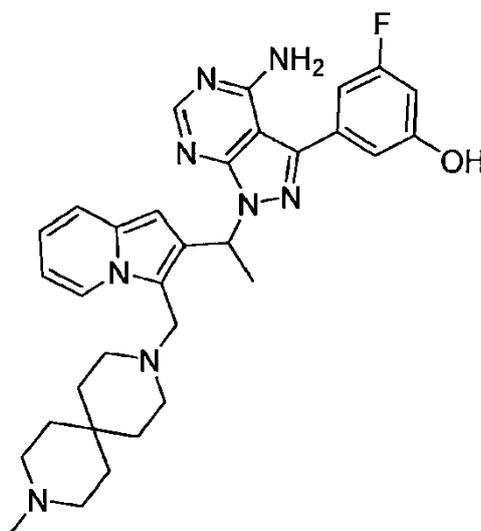
5 A una mezcla de 1-[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]etan-1-ol M41 (0.065 g, 0.21 mmol), 3-{3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-5-fluorofenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina AA7 (0.091 g, 0.25 mmol) y PPh₃ (0.072 g, 0.27 mmol) en THF seco (3 mL), se añadió gota a gota una solución de DIAD (0.049 mL, 0.25 mmol) en THF (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título crudo (0.100 g) que se usó sin ninguna purificación adicional. MS/ESI⁺ 648.4 [MH]⁺, Rt 1.56 (Método A).

10 Paso 2: 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol 124

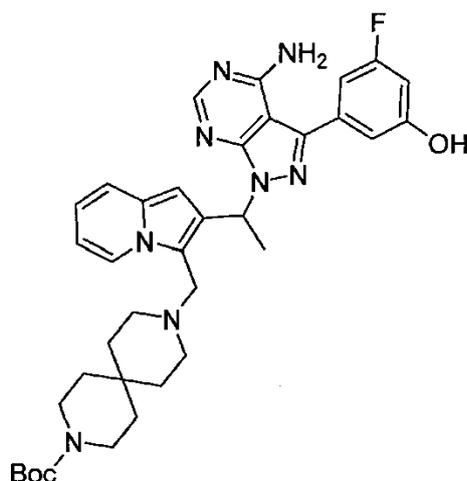
15 A una solución de 3-{3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-5-fluorofenil}-1-{1-[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina 124a cruda (0.100 g) en THF (1.7 ml), se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.23 ml, 0.23 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se diluyó con DCM y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 98:3). El producto obtenido se purificó adicionalmente por TLC preparativa (DCM:MeOH = 95:5) para obtener el compuesto del título (4.5 mg). MS/ESI⁺ 534.3 [MH]⁺, Rt 1.00 (Método A).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (br. S., 1 H), 8.58 - 8.61 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 2 H), 7.64 - 7.69 (m, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 6.73 - 6.81 (m, 2 H), 6.67 - 6.72 (m, 1 H), 6.64 (dt, 1 H), 6.31 (q, 1 H), 6.00 - 7.73 (m, 2 H), 1.91 (d, 3 H).

Ejemplo 143: 3-(4-amino-1-{1-[3-({9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil}indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



25 Paso 1: 9-[(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carboxilato de tert-butilo 143a



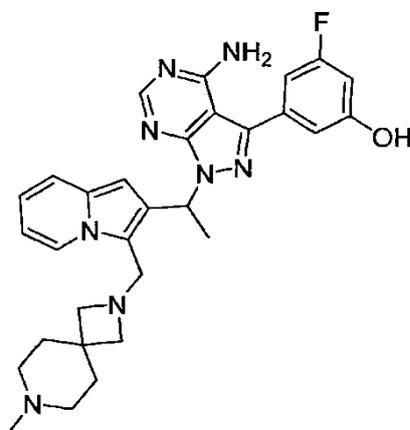
Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 9-[[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo crudo W56 (0.370 g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.129 g, 0.828 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.032 g, 0.028 mmol), en DME (18 ml), EtOH (3 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (5.5 ml), calentando a 80°C durante la noche; después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título (0.017 g, 0.026 mmol). MS/ESI⁺ 655.5 [MH]⁺, Rt 1.46 min (Método J).

Paso 2: 3-(4-amino-1-{1-[3-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol 143

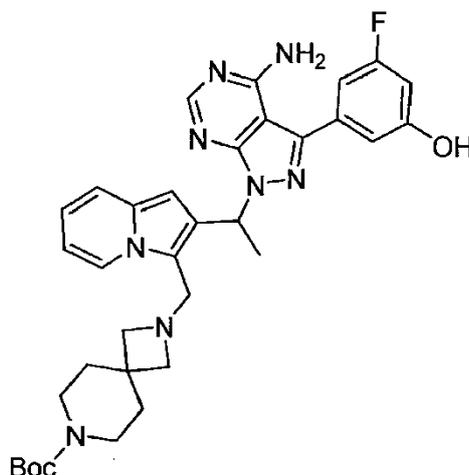
Una mezcla de 9-[(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de tert-butilo 143a (17 mg, 0.026 mmol) y LiAlH₄1M en THF (0.156 mL, 0.156 mmol) en THF seco (8 mL) se agitó a 65°C bajo nitrógeno durante 2 h. La reacción se enfrió a 0°C, se añadió sulfato de sodio decahidrato y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, luego el sólido se filtró y el filtrado se evaporó. El crudo resultante se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg). MS/ESI⁺ 569.6 [MH]⁺, Rt 1.09 min (Método J).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.75 - 6.87 (m, 2 H), 6.60 - 6.71 (m, 3 H), 6.55 (t, 1 H), 6.36 (q, 1 H), 6.85 (br. s, 2 H), 3.82 (d, 1 H), 3.67 (d, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 1.90 (d, 3 H), 1.85 - 2.03 (m, 4 H), 1.10 - 1.29 (m, 8 H).

Ejemplo 144: 3-(4-amino-1-{1-[3-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



Paso 1: 2-[(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tert-butilo 144a



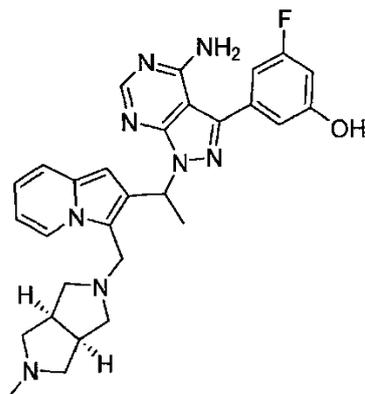
Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de 2-[[2-(1-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil)indolizin-3-il]metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tert-butilo crudo W57 (0.056 g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.027 g, 0.174 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.010 g, 0.0087 mmol), en DME (4 ml), EtOH (0.5 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1.4 ml), calentando a 80°C durante la noche; después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 85:15) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.024 g, 0.038 mmol). MS/ESI⁺ 627.6 [MH]⁺, Rt 0.77 min (Método A).

Paso 2: 3-(4-amino-1-[3-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol 144

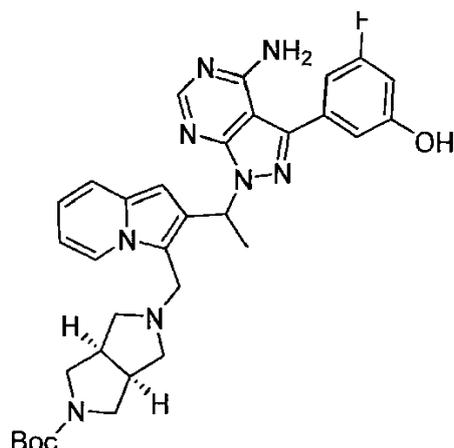
Preparado de manera similar al Ejemplo 143 Paso 2, a partir de 2-[[2-(1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil)indolizin-3-il]metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tert-butilo 144a (24 mg, 0.038 mmol), calentando a 65°C durante la noche, y fue purificado por cromatografía en un cartucho de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg). MS/ESI⁺ 541.5 [MH]⁺, Rt 0.88 min (Método J).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (br. s., 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 1 H), 6.78 - 6.83 (m, 1 H), 6.60 - 6.71 (m, 3 H), 6.51 - 6.57 (m, 1 H), 6.41 (q, 1 H), 6.32 - 8.39 (m, 2 H), 3.69 - 4.07 (m, 2 H), 2.52 - 2.63 (m, 4 H), 1.80 - 2.22 (m, 10 H), 1.36 - 1.51 (m, 4 H).

Ejemplo 145: 3-[1-[1-(3-[[3aR,6aS]-5-metil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metil)indolizin-2-il]etil]-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



Paso 1: (3aR,6aS)-5-[[2-(1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil)indolizin-3-il]metil]-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo 145a



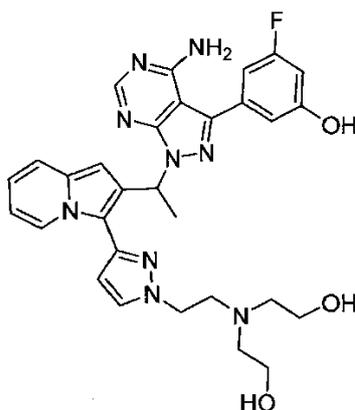
5 Preparado de manera similar al Ejemplo 85, a partir de (3aR,6aS)-5-[[2-(1-{4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}etil)indolizin-3-il]metil]-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo crudo W58 (0.152 g), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0.041 g, 0.266 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.014 g, 0.012 mmol), en DME (8.6 ml), EtOH (1.6 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (3.3 ml), calentando a 80°C durante 3 h; después del tratamiento, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho Biotage SNAP de sílice-NH (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.032 g). MS/ESI⁺ 613.3 [MH]⁺, Rt 1.23 min (Método C).

10 Paso 2: 3-{1-[1-(3-[[3-(3aR,6aS)-5-metil-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metil]indolizin-2-il)etil]-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol 145

15 Preparado de manera similar al Ejemplo 143 Paso 2, a partir de (3aR,6aS)-5-[(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)metil]-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo 145a (18 mg, 0.029 mmol), calentamiento a 65°C durante la noche, y fue purificado por cromatografía en un cartucho de sílice-NH (DCM:MeOH = 99:1 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido vítreo (2.8 mg). MS/ESI⁺ 527.3 [MH]⁺, Rt 0.99 min (Método C).

1H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.80 - 6.85 (m, 1 H), 6.59 - 6.71 (m, 3 H), 6.42 - 6.53 (m, 2 H), 3.84 - 4.09 (m, 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.52 - 2.69 (m, 2 H), 2.28 - 2.39 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.18 - 2.24 (m, 1 H), 1.99 (d, 3 H), 1.96 - 2.16 (m, 3 H)

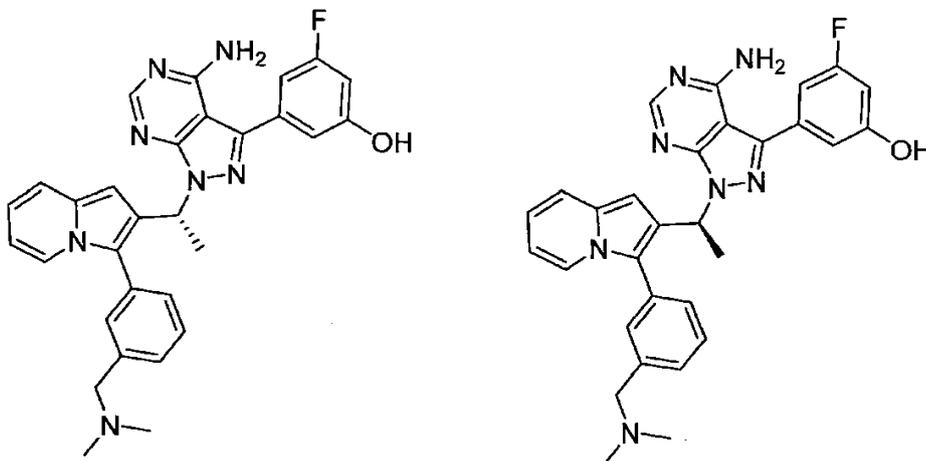
20 Ejemplo 149: 3-(4-amino-1-{1-[3-(1-{2-[bis(2-hidroxi)etil]amino}etil)-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol



25 Preparado de manera similar al Ejemplo 117, a partir de 3-yodo-1-[1-(3-[1-(2-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-4, 10-dioxa-7-aza-3,11-disilatridecan-7-il)etil)-1H-pirazol-3-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina W62 (0.180 g) y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (39.7 mg, 0.25 mmol). Después del tratamiento, el crudo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX (10 g) lavando con MeOH, y luego se eluyó con NH₃ 1M en MeOH. Las fracciones básicas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho de gel de sílice (DCM a DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8.7 mg). MS/ESI⁺ 586.5 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 - 8.73 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 6.94 - 6.97 (m, 1 H), 6.87 - 6.92 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.69 - 6.75 (m, 1 H), 6.66 (dt, 1 H), 6.56 - 6.62 (m, 2 H), 6.50 (q, 1 H), 6.46 - 7.30 (m, 2 H), 4.19 - 4.43 (m, 4 H), 3.39 (t, 4 H), 2.99 (t, 2 H), 2.60 (t, 4 H), 1.88 (d, 3 H).

5 **Ejemplo 93a (enantiómero 1) y ejemplo 93b (enantiómero 2): 3-{4-amino-1-[1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol**



10 El racemato 3-{4-amino-1-[1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol descrito en el Ejemplo 93 (0.330 g) se disolvió en EtOH/MeOH 1/1 (140 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía líquida preparativa Chiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 3.0 cm), 5 μ; Fase móvil: n-hexano/(etanol + 0.1% isopropilamina) 85/15% v/v; Detección UV: 220 nm; Rata de flujo: 34 mL/min; Inyección: 10.8 mg.

El compuesto 93a se obtuvo como el primer enantiómero eluido como un sólido marrón pálido (0.105 g). MS/ESI⁺ 522.3 [MH]⁺, Rt 0.70 min (Método A). Método de HPLC quiral K: Rt = 7.3 min, 100% ee.

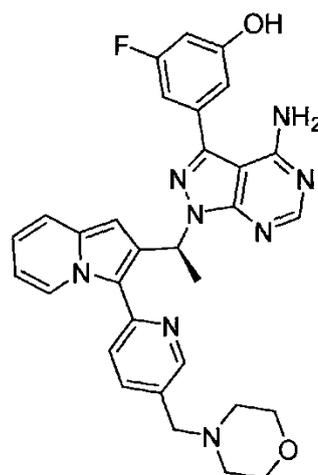
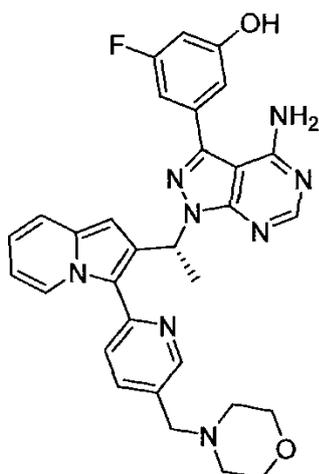
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (br. S., 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 6.88 - 6.92 (m, 1 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.62 - 6.74 (m, 3 H), 6.54 - 8.10 (m, 2 H), 6.47 - 6.53 (m, 1 H), 6.20 (q, 1 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 2.12 (s, 6 H), 1.83 (d, 3 H)

El compuesto 93b se obtuvo como el segundo enantiómero eluido como un sólido marrón pálido (0.103 g). MS/ESI⁺ 522.3 [MH]⁺, Rt 0.69 min (Método A). Método de HPLC quiral K: Rt = 10.5 min, 100% ee.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (br. S., 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 6.88 - 6.92 (m, 1 H), 6.80 - 6.87 (m, 1 H), 6.62 - 6.74 (m, 3 H), 6.54 - 8.10 (m, 2 H), 6.47 - 6.53 (m, 1 H), 6.20 (q, 1 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 2.12 (s, 6 H), 1.83 (d, 3 H)

Ejemplo 108a (enantiómero 1) y

25 **Ejemplo 108b (enantiómero 2): 3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol**



5 El racemato 3-[4-amino-1-(1-(3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol descrito en el Ejemplo 108 (0.063 g) se disolvió en EtOH (8 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía líquida preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol + 0.1% isopropilamina) 70/30% v/v; Detección UV: 220 nm; Rata de flujo: 14 mL/min; Inyección: 9 mg.

El compuesto 108a se obtuvo como el primer enantiómero eluido (23 mg) MS/ESI⁺ 565.4 [MH]⁺, Rt 0.65 min (Método A). Método de HPLC quiral L: Rt = 12.8 min, 100% ee.

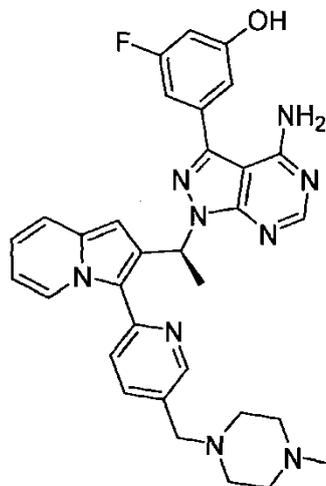
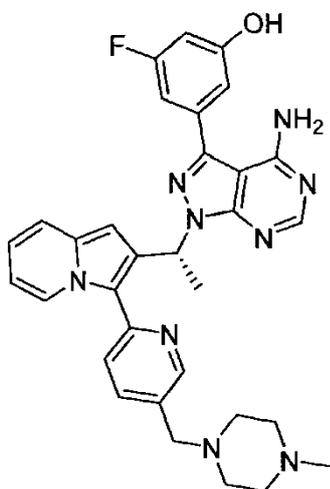
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10.18 (br. s., 1 H), 8.57 - 8.62 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 6.86 - 6.90 (m, 1 H), 6.77 - 6.86 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.66 (dt, 1 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 6.10 - 7.44 (m, 2 H), 3.59 - 3.65 (m, 4 H), 3.51 - 3.59 (m, 2 H), 2.36 - 2.44 (m, 4 H), 1.92 (d, 3 H).

El compuesto 108b se obtuvo como el segundo enantiómero eluido (19 mg). MS/ESI⁺ 565.4 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A). Método de HPLC quiral L: Rt = 16.0 min, 97.6% ee.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10.20 (br. s., 1 H), 8.57 - 8.62 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 6.86 - 6.90 (m, 1 H), 6.77 - 6.86 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.66 (dt, 1 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 6.10 - 7.44 (m, 2 H), 3.59 - 3.66 (m, 4 H), 3.51 - 3.59 (m, 2 H), 2.36 - 2.45 (m, 4 H), 1.92 (d, 3 H).

Ejemplo 114a (enantiómero 1) y

Ejemplo 114b (enantiómero 2): 3-{4-amino-1-[1-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol



20

El racemato 3-{4-amino-1-[1-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol descrito en el ejemplo 114 (0.266 g) se disolvió en 10 ml de etanol+4 ml de n-hexano y se sometió a resolución quiral por cromatografía líquida preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm),

5 μm ; Fase móvil: n-hexano/(etanol+0.1% isopropilamina) 80/20% v/v; Detección UV: 220 nm; Rata de flujo: 18 mL/min; Inyección: 28.5 mg.

El compuesto 114a se obtuvo como el primer enantiómero eluido como un sólido amarillo (0.091 g). MS/ESI⁺ 578.4 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A). Método de HPLC quiral M: Rt = 8.8 min, 100% ee.

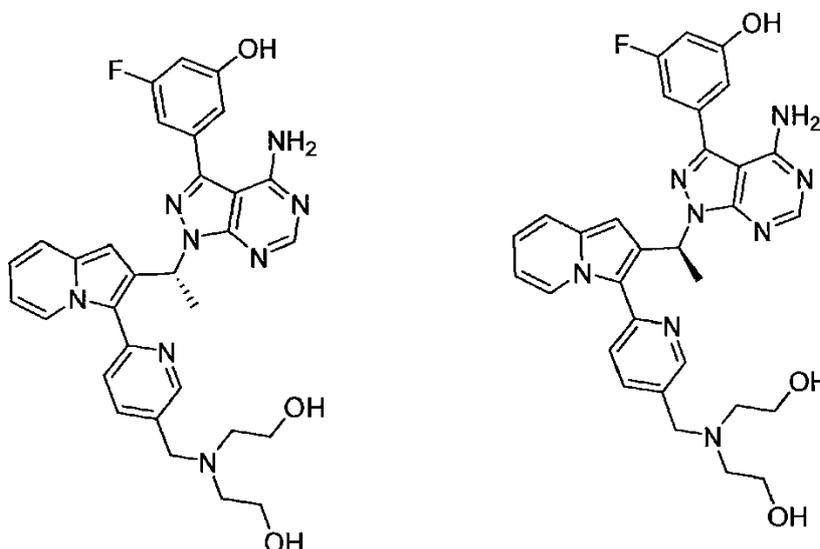
- 5 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (br. s., 1 H), 8.54 - 8.60 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.76 - 6.84 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 6.64 (dt, 1 H), 6.55 - 6.60 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 6.10 - 7.30 (m, 2 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 2.22 - 2.49 (m, 8 H), 2.16 (s, 3 H), 1.90 (d, 3 H).

El compuesto 114b se obtuvo como el segundo enantiómero eluido como un sólido amarillo (0.091 g). MS/ESI⁺ 578.4 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A). Método de HPLC quiral M: Rt = 15.3 min, 100% ee.

- 10 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br. s., 1 H), 8.54 - 8.60 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.76 - 6.84 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 6.64 (dt, 1 H), 6.55 - 6.60 (m, 1 H), 6.51 (q, 1 H), 6.10 - 7.30 (m, 2 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 2.22 - 2.49 (m, 8 H), 2.16 (s, 3 H), 1.90 (d, 3 H).

Ejemplo 117a (enantiómero 1) y ejemplo 117b (enantiómero 2): 3-(4-amino-1-{1-[3-(5-[[bis(2-hidroxi)etil]amino)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol

15



- 20 [1000] El racemato 3-(4-amino-1-{1-[3-(5-[[bis(2-hidroxi)etil]amino)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol descrito en el Ejemplo 117 (0.030 g) se disolvió en 3 ml de (Etanol/n-Hexano 1/1) y se sometió a resolución quiral por Chiral Cromatografía líquida preparativa. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μm ; Fase móvil: n-hexano/(etanol/metanol 1/1+0.1% isopropilamina) 75/25% v/v; Detección UV: 220 nm; Rata de flujo: 17 mL/min; Inyección: 8 mg.

[1001] El compuesto 117a se obtuvo como el primer enantiómero eluido (0.012 g). MS/ESI⁺ 583.4 [MH]⁺, Rt 0.60 min (Método A). Método de HPLC quiral N: Rt = 5.3 min, 100% ee.

- 25 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.75 - 10.50 (m, 1 H), 8.65 - 8.68 (m, 1 H), 8.58 - 8.62 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 2 H), 6.62 - 6.68 (m, 2 H), 6.55 - 6.61 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 6.20 - 7.30 (m, 2 H), 4.45 (br. s., 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.51 (t, 4 H), 2.60 (t, 4 H), 1.90 (d, 3 H).

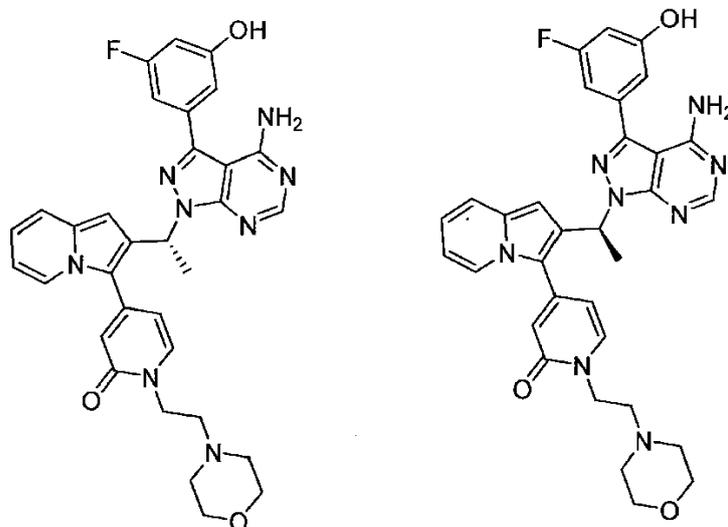
[1002] El compuesto 117b se obtuvo como el segundo enantiómero eluido (0.012 g). MS/ESI⁺ 583.4 [MH]⁺, Rt 0.60 min (Método A). Método de HPLC quiral N: Rt = 7.7 min, 100% ee.

- 30 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (s, 1 H), 8.65 - 8.68 (m, 1 H), 8.58 - 8.62 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.76 - 6.82 (m, 1 H), 6.64 - 6.69 (m, 2 H), 6.55 - 6.61 (m, 1 H), 6.49 (q, 1 H), 6.20 - 7.30 (m, 2 H), 4.43 (t, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.47 - 3.55 (m, 4 H), 2.60 (t, 4 H), 1.90 (d, 3 H).

Ejemplo 121a (enantiómero 1) y

- 35 **Ejemplo 121b (enantiómero 2): 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona**

[1003]



5 [1004] El racemato 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona descrita en el Ejemplo 121 (0.225 g) se disolvió en 50 ml de (Etanol/n-Hexano 1/1) y sometido a resolución quiral por cromatografía líquida preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-hexano/(etanol + 0.1% isopropilamina) 75/25% v/v; Detección UV: 220 nm; Rata de flujo: 19 mL/min; Inyección: 22 mg.

[1005] El compuesto 121a se obtuvo como el primer enantiómero eluido (0.074 g). MS/ESI⁺ 595.4 [MH]⁺, Rt 0.67 min (Método J). Método de HPLC quiral O: Rt = 14.9 min, 98% ee.

10 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br.s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 6.89 - 6.92 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.63 - 6.71 (m, 2 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.42 - 6.46 (m, 1 H), 6.29 - 6.37 (m, 2 H), 6.00 - 7.40 (m, 2 H), 3.98 - 4.05 (m, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 4 H), 2.55 - 2.61 (m, 2 H), 2.43 - 2.50 (m, 4 H), 1.89 (d, 3 H).

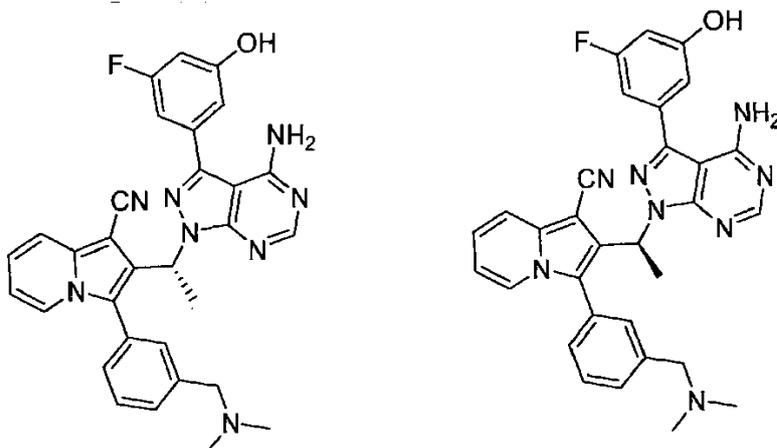
15 [1006] El compuesto 121b se obtuvo como el segundo enantiómero eluido (0.076 g). MS/ESI⁺ 595.4 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método J). Método de HPLC quiral O: Rt = 17.9 min, 98% ee.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br.s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 6.89 - 6.92 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.63 - 6.71 (m, 2 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 6.42 - 6.46 (m, 1 H), 6.29 - 6.37 (m, 2 H), 6.00 - 7.40 (m, 2 H), 3.98 - 4.06 (m, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 4 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 2.43 - 2.50 (m, 4 H), 1.89 (d, 3 H).

20 **Ejemplo 127a (enantiómero 1) y**

Ejemplo 127b (enantiómero 2): 2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-1-carbonitrilo

[1007]



[1008] El racemato 2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{3-[(dimetilamino)etil]fenil}indolizin-1-carbonitrilo descrito en el Ejemplo 127 (0.146 g) se disolvió en 7 ml de etanol/n-hexano 1/1 y se sometió a resolución quiral por cromatografía líquida preparativa Chiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µm; Fase móvil: n-hexano/(etanol + 0.1% isopropilamina) 75/25% v/v; Detección UV: 220 nm; Rata de flujo: 17 mL/min; Inyección: 10.4 mg.

[1009] El compuesto 127a se obtuvo como el primer enantiómero eluido (53.7 mg). MS/ESI⁺ 547.4 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A). Método de HPLC quiral P: Rt = 5.7 min, 100% ee.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br. S., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 2 H), 6.84 - 6.92 (m, 3 H), 6.64 (dt, 1 H), 6.17 (q, 1 H), 6.10 - 7.80 (m, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.93 (d, 3 H).

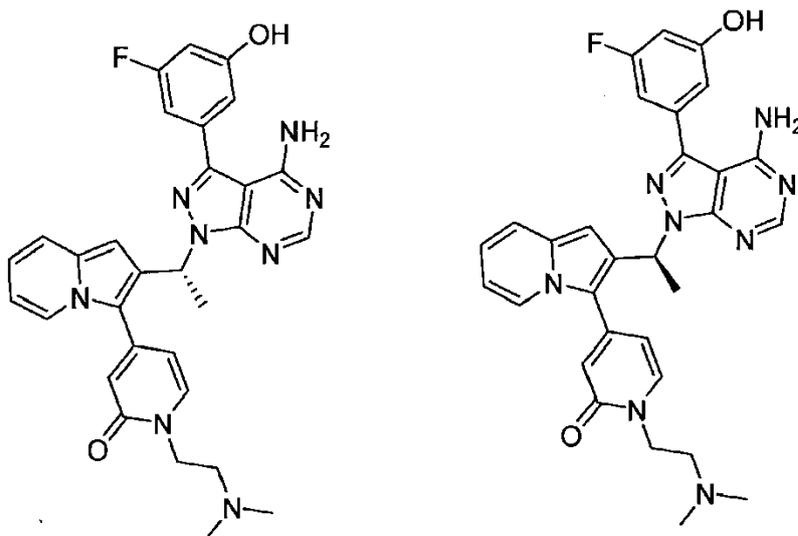
[1010] El compuesto 127b se obtuvo como el segundo enantiómero eluido (52.8 mg). MS/ESI⁺ 547.3 [MH]⁺, Rt 0.64 min (Método A). Método de HPLC quiral P: Rt = 7.5 min, 99.6% ee.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br. S., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 2 H), 6.84 - 6.92 (m, 3 H), 6.64 (dt, 1 H), 6.17 (q, 1 H), 6.10 - 7.80 (m, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.93 (d, 3 H).

Ejemplo 133a (enantiómero 1) y

Ejemplo 133b (enantiómero 2): 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona

[1011]



[1012] El racemato 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona descrita en el Ejemplo 133 (55.0 mg) se disolvió en 11 ml de etanol y se sometió a resolución quiral por cromatografía líquida preparativa Chiral. Condiciones: Columna: Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 µm; Fase móvil: n-hexano/(etanol + 0.1% isopropilamina) 70/30% v/v; Detección UV: 220 nm; Rata de flujo: 15 ml/min; Inyección: 5 mg.

[1013] El compuesto 133a se obtuvo como el primer enantiómero eluido (17.3 mg). MS/ESI⁺ 553.5 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A). Método de HPLC quiral Q: Rt = 7.7 min, 100% ee.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (br. S., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 6.90 - 6.92 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 6.28 - 6.36 (m, 2 H), 6.00 - 7.40 (m, 2 H), 3.99 (t, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.89 (d, 3 H).

[1014] El compuesto 133b se obtuvo como el segundo enantiómero eluido (19.7 mg). MS/ESI⁺ 553.5 [MH]⁺, Rt 0.63 min (Método A). Método de HPLC quiral Q: Rt = 8.9 min, 96.8% ee.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br. S., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 6.90 - 6.92 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 6.28 - 6.36 (m, 2 H), 6.00 - 7.40 (m, 2 H), 3.99 (t, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.89 (d, 3 H).

Actividad farmacológica de los compuestos de la invención.

ES 2 750 791 T3

Determinación in vitro de la actividad inhibitora de la enzima PI3K en el ensayo sin células

- 5 [1015] Las proteínas recombinantes humanas PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ se adquirieron de Millipore Ltd (Billerica, MA). Los compuestos se disolvieron a 0.5 mM en DMSO y se probaron a diferentes concentraciones para determinar su actividad contra PI3K usando el ensayo de quinasa ADP-Glo™ (Promega, Madison WI) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- 10 [1016] En resumen las reacciones de la quinasa se realizaron en placas blancas de 384 pozos (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen). Cada pozo se cargó con 0.1 μ l de compuestos de prueba y 2.5 μ l de regulador de reacción 2x (Tris 40 mM pH 7.5, EGTA 0.5 mM, Na₃VO₄ 0.5 mM, β -glicerofosfato 5 mM, BSA 0.1 mg/ml, DTT 1 mM), que contiene PI 50 μ M y sustratos PS (sal de sodio L-a-fosfatidilinositol y L-a-fosfatidil-L-serina, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y las proteínas recombinantes PI3K (PI3K γ 0.25ng/ μ l, PI3K δ 1ng/ μ l, PI3K α 0.125ng/ μ l, PI3K β 1ng/ μ l).
- 15 [1017] Las reacciones se iniciaron agregando 2.5 μ l de solución de ATP 2x a cada pozo (concentraciones finales: PI3K γ ATP 30 μ M; PI3K δ ATP 80 μ M; PI3K α ATP 50 μ M; PI3K β ATP 100 μ M) y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, cada reacción de quinasa se incubó durante 40 minutos con 5 μ l de reactivo ADP-Glo™, permitiendo el agotamiento del ATP no consumido. Luego, se añadió el reactivo de detección de quinasa (10 μ l) en cada pozo para convertir ADP en ATP y permitir que se midiera el ATP recién sintetizado usando una reacción de luciferasa/luciferina. Después de 60 minutos de incubación, la señal de luminiscencia se midió usando un lector de múltiples etiquetas Wallac EnVision® (PerkinElmer, Waltham MA).
- [1018] El ajuste de la curva y el cálculo de IC₅₀ se llevaron a cabo utilizando un modelo lógico de cuatro parámetros en XLfit (IDBS, Guilford, Reino Unido) para Microsoft Excel (Microsoft, Redmont, WA).
- 20 [1019] Los compuestos representativos de acuerdo con la invención mostraron IC₅₀ <1 μ M, algunos incluso inferiores a 10 nM, particularmente en el ensayo inhibitor de PI3Kdelta descrito anteriormente en este documento.
- [1020] Los resultados para compuestos individuales se proporcionan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de la determinación in vitro de la actividad inhibitora de la enzima PI3K en el ensayo sin células

Compuesto del Ejemplo No.	Inhibición de alfa PI3K	Inhibición de beta PI3K	Inhibición de delta PI3K	Inhibición de gamma PI3K
1	+	+	+	+
2	+	+	+	+
3	+	+	+	+
4	+	+	++	+
5	+	+	+	+
6	+	+	+	+
7	+	+	+	+
8	+	+	+	+
9	+	+	+	+
10	+	+	+	+
11	+	+	+	+
12	+	+	+	+
13	+	+	+	+

ES 2 750 791 T3

Compuesto del Ejemplo No.	Inhibición de alfa PI3K	Inhibición de beta PI3K	Inhibición de delta PI3K	Inhibición de gamma PI3K
14	+	+	+	+
15	+	+	+	+
16	+	+	+	+
17	+	+	+	+
18	+	+	++	+
19	+	+	+	+
20	+	+	++	+
21	+	++	++	+
22	+	+	++	+
23	+	+	++	+
24	+	+	++	+
25	+	+	++	+
26	+	+	++	+
27	+	+	+	+
28	+	+	++	+
29	+	+	++	+
30	+	+	++	+
31	+	+	++	+
32	+	+	++	+
33	+	++	++	+
34	+	++	++	++
35	+	++	++	+
36	+	++	++	++
37	+	+	++	+
38	+	+	++	+

ES 2 750 791 T3

Compuesto del Ejemplo No.	Inhibición de alfa PI3K	Inhibición de beta PI3K	Inhibición de delta PI3K	Inhibición de gamma PI3K
39	+	++	+++	+
40	+	+	+++	+
41	+	+	++	+
42	+	++	++	+
43	+	++	++	+
44	+	+	++	++
45	+	++	++	+
46	+	++	++	++
47	+	++	++	+
48	+	+	++	+
49	+	+	++	+
50	+	+	++	+
51	+	+	++	+
52	+	+	++	+
53	+	+	+	+
54	+	+	+	+
55	+	+	+	+
56	+	+	+	+
57	+	+	+	+
58	+	++	+++	+
59	+	+	++	+
60	+	+	++	+
61	+	++	++	++
62	+	+	++	+
63	+	+	+	+

ES 2 750 791 T3

Compuesto del Ejemplo No.	Inhibición de alfa PI3K	Inhibición de beta PI3K	Inhibición de delta PI3K	Inhibición de gamma PI3K
64	+	+	++	+
65	+	++	+++	++
66	+	++	++	+
67	+	+	++	+
68	+	+	++	+
69	+	++	+++	++
70	+	+	++	++
71	+	+	++	++
72	+	++	+++	++
73	+	+	++	+
74	+	+	++	+
75	+	+	+	+
76	+	++	++	+
77	+	++	+++	++
78	+	+	+	+
79	++	++	+++	++
80	++	++	+++	++
81	+	+	++	+
82	+	++	+++	++
83	++	++	+++	++
84	+	+	++	+
85	+	++	++	+
86	+	+	++	++
87	+	++	++	+
88	+	+	++	+

ES 2 750 791 T3

Compuesto del Ejemplo No.	Inhibición de alfa PI3K	Inhibición de beta PI3K	Inhibición de delta PI3K	Inhibición de gamma PI3K
89	++	++	++	++
90	++	++	+++	++
91	+	+	++	+
92	+	++	++	+
93	++	++	++	++
93a	++	++	+++	+
93b	+	++	++	+
94	++	++	+++	++
95	++	++	+++	++
96	+	++	+++	+
97	++	++	+++	++
98	++	++	++	++
99	++	++	+++	++
100	+	++	+++	++
101	+	++	++	+
102	+	+	++	+
103	+	++	++	++
104	++	++	+++	++
105	+	+	++	+
106	+	++	+++	++
107	+	++	+++	++
108	+	++	+++	+
108a	+	++	+++	+
108b	+	++	+++	+
109	+	++	++	+

ES 2 750 791 T3

Compuesto del Ejemplo No.	Inhibición de alfa PI3K	Inhibición de beta PI3K	Inhibición de delta PI3K	Inhibición de gamma PI3K
110	+	++	+++	+
111	+	++	+++	++
112	++	++	+++	++
113	+	++	+++	+
114	+	++	+++	+
114a	++	++	+++	++
114b	++	++	+++	++
115	++	++	++	++
116	++	++	+++	++
117	+	++	+++	+
117a	++	++	+++	+
117b	++	++	+++	+
118	+	++	++	+
119	+	++	+++	+
120	+	+	+++	++
121	+	++	+++	++
121a	+	+	++	+
121b	++	++	+++	++
122	+	++	+++	+
123	+	++	+++	+
124	+	++	+++	+
125	++	++	+++	++
126	++	++	+++	++
127	+	++	+++	+
127a	++	++	+++	++

ES 2 750 791 T3

Compuesto del Ejemplo No.	Inhibición de alfa PI3K	Inhibición de beta PI3K	Inhibición de delta PI3K	Inhibición de gamma PI3K
127b	+	+	+++	+
128	+	++	++	+
129	++	++	++	++
130	+	++	+++	++
131	++	++	++	++
132	++	++	+++	++
133	+	++	+++	++
133a	+	+	++	+
133b	++	++	+++	++
134	+	++	+++	+
135	+	++	++	+
136	++	++	++	+
137	+	++	+++	+
138	++	++	+++	++
139	+	++	++	+
140	+	++	++	+
141	++	++	+++	++
142	+	+	++	++
143	++	++	+++	++
144	++	++	++	++
145	++	++	++	++
146				
147	++	++	+++	+
148	++	++	+++	++
149	+	++	+++	++

ES 2 750 791 T3

Compuesto del Ejemplo No.	Inhibición de alfa PI3K	Inhibición de beta PI3K	Inhibición de delta PI3K	Inhibición de gamma PI3K
150	+	++	+++	++

en donde los compuestos se clasifican en términos de potencia con respecto a su actividad inhibidora en PI3K-alfa, -beta, -gamma y -delta de acuerdo con lo siguiente:

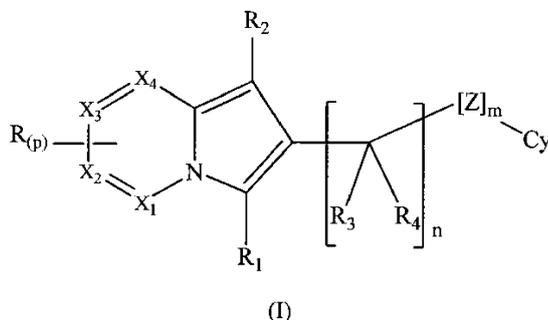
+ + +: $IC_{50} < 10$ nM

+ +: IC_{50} en el rango de 10 - 1000 nM

5 +: $IC_{50} > 1000$ nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

5 X₁, X₂, X₃ y X₄ son todos grupos CH o al menos uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ es un átomo de nitrógeno y los otros son grupos CH.

10 cada R, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en: -OR₅, -SR₅, -S(O)_q-R₇, halógeno, -NR₁₀R₁₁" alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquenilo (C₅-C₇), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆), y por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆); cada uno de los cuales está a su vez opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquenilo (C₅-C₇), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆);

15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OR₆, -SR₆, -S(O)_q-R₈, halógeno, -NR₁₂R₁₃, -CN, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)OR₁₆, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquenilo (C₅-C₇), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆) y por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆); cada uno de los cuales está a su vez opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -NR₂₂R₂₃, -(CH₂)_nNR₂₂R₂₃, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), aminoalcoxilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo (C₃-C₆) alcoxilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆);

20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OR₉, -SR₉, -S(O)_q-R₁₇, halógeno, -NR₁₄R₁₅, -CN, -C(O)NR₁₄R₁₅, -C(O)OR₁₈, -alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquenilo (C₅-C₇), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆) y por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆); cada uno de los cuales está a su vez opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno; -NR₂₄R₂₅, -(CH₂)_nNR₂₄R₂₅, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆);

R₃ se selecciona del grupo -H y alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H;

30 Cy es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en I-1 a I-9 en donde (I-1) es 3H-purin-3-ilo, (1 - 2) es 9H-purin-9-ilo, (1 - 3) es 9H-purin-6-ilo, (1 - 4) es 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, (1 - 5) es 6-oxo-5H-, 6H, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, (1 - 6) es pirimidin-4-ilo, (1 - 7) es pirimidin-2-ilo, (1 - 8) es pirazin-2-ilo, (1 - 9) es 1,3,5-triazin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, -NR₁₉R₂₀, -CH₂NR₁₉R₂₀; -CN, -CH(O), -CH=NOH, -C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)OR₂₁, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆) y por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆), cada uno de los cuales está a su vez opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -OH, halógeno, -CN, S(O)₂NR^IR^{III}, -NR^IR^{III}, -NR^{III}S(O)₂R^{II}, -NR^IR^{III}, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆); en donde R^I R^{II} y R^{III} iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆) y alcanilo;

40 R₅, R₆, R₉, R₁₆, R₁₈, y R₂₁ iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), alcanilo y aril alcanilo;

45 R₇, R₈ y R₁₇, iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR₁₂R₁₃, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆) o por un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo (C₃-C₆), cada uno de los cuales está a su vez opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -NR₂₂R₂₃, -CH₂NR₂₂R₂₃, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquinilo (C₂-C₆);

- R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅, iguales o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y alcanilo o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, a uno cualquiera de R₁₀ y R₁₁, R₁₂ y R₁₃, R₁₄ y R₁₅, R₁₉ y R₂₀, R₂₂ y R₂₃, R₂₄ y R₂₅ pueden formar, un 5 a 6 heterociclo de miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional o grupo heteroatómico seleccionado de O, S, N, NH;
- 5 Z, cuando está presente, es un átomo o un grupo seleccionado de -O-, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -S-, -S(O)-, y -S(O)₂-;
- m es cero o 1;
- n es 1 o 2,
- 10 p es cero o un número entero que va de 1 a 3
- q es un número entero que va de 1 a 2
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 presente como una mezcla de diastereoisómeros.
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde:
- 15 R₃ es metilo;
- R₄ es H;
- Cy es 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo (1 - 4), que está opcional e independientemente sustituido por uno o más grupos seleccionados de -NR₁₉R₂₀ y arilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OH y halógeno; todas las demás variables son como se define en la reivindicación 1,
- 20 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde:
- R₁ se selecciona del grupo que consiste en 4-morfolinometilo, 2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il}metilo, 9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il}metilo, 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}metilo y 5-metil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il}metilo;
- 25 R₃ es metilo;
- R₄ es H;
- Cy es 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo (1-4), que está sustituido en la posición 4 por -NH₂ y en la posición 3 por 3-fluoro-5-hidroxifenilo; todas las demás variables están definidas en la reivindicación 1.
- o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- X₁, X₂, X₃ y X₄ son todos grupos CH;
- R se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, seleccionado de metilo, haloalquilo C₁-C₆ seleccionado de trifluorometilo y halógeno seleccionado de flúor, cloro y bromo;
- 35 R₁ se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₂-C₆ que es 3-pent-1-in-1-ilo, aminoalquilo C₂-C₆ que es 3-dimetilaminoprop-1-in-1-ilo e hidroxialquilo C₂-C₆ que es 3-hidroxiprop-1-in-1-ilo, arilo que es fenilo, heteroarilo seleccionado de piridilo, pirazinilo, tienilo y tiazolilo, heterocicloalquilo C₃-C₆ seleccionado de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, pirrolidin-1-il-2-ona y 4-metilpiperazin-1-il-2-ona, un grupo -(CH₂)_nNR₂₂R₂₃ seleccionado de 4-morfolinometilo, 2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il}metilo, 9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il}metilo, 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}metilo y 5-metil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il}metilo, en donde cada arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halógeno seleccionado de cloro y flúor, ciano, alquilo (C₁-C₆) que es metilo, -C(O)NR₁₂R₁₃ que es 4-morfolinocarbonilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆) que es 1-metilpirrolidin-1-ilo, -NR₂₂R₂₃ que es dimetilamino, -(CH₂)_nNR₂₂R₂₃ seleccionado de 2-dimetilaminometilo, N,N-bis(2-hidroxietil)amino, 4-morfolinometilo, 2-(4-morfolino)etilo, 1-pirrolidinometilo y (4-metilpiperazin-1-il)metilo, heterocicloalcoxilo (C₃-C₆) que es 1-metilpiperidin-4-il-oxilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆) alcoxilo (C₁-C₆) seleccionado de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 2-(4-morfolino)etoxilo, 2-dimetilaminoetoxilo y 2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxilo;
- 45 R₂ se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, haloalquilo (C₁-C₆) que es trifluorometilo, arilo que es fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno que es flúor o metilo, heteroarilo que es piridinilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo (C₁-C₆) seleccionado de metilo y etilo;

R₄ es H;

Cy es un heteroarilo seleccionado del siguiente grupo: 9H-purina-6-amina-9-ilo, 3H-purina-6-amina-3-ilo, 9H-purina-6-ilo, 4-amino-5-cianopirimidin-6-ilo, 4-amino-5-formilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-bromopirimidin-6-ilo, 4-amino-5-trifluorometilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-metilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-(N-metilcarbamoil)pirimidin-6-ilo, 4-amino-5-carbamoilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-carboxipirimidin-6-ilo, 2-amino-3-pirazinilo, 4-amino-5-hidroximetilpirimidin-6-ilo, 4-amino-5-(4-morfolinometil)pirimidin-6-ilo, 4-amino-5-(hidroxiiminometil)pirimidin-6-ilo, 4-amino-5-(3-hidroxipropin-1-il)pirimidin-6-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-acetilaminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroximetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(5-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-metanosulfonilaminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(5-hidroxi-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-aminosulfonilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-sulfonilamino-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-aminosulfonil-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-amino-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-ciano-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroxipropin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo y 4-amino-3-(2-aminotiazol-5-ilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo.

m es 1;

n es 1;

p es 1;

Z está ausente o se selecciona de -NH- o -NHC(O)-;

y todas las demás variables son como se definen en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X₁, X₂, X₃ y X₄ son todos grupos CH;

R₁ se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, aminoalquino (C₂-C₆) que es 3-dimetilaminoprop-1-in-1-ilo, arilo que es fenilo opcionalmente sustituido como se especifica a continuación, heteroarilo que es piridilo opcionalmente sustituido como se especifica a continuación, tiazolilo opcionalmente sustituido como se especifica a continuación, pirazolilo sustituido como se especifica a continuación, tienilo sustituido como se especifica a continuación, piridinonilo sustituido como se especifica a continuación, piridazinonilo sustituido como se especifica a continuación y piridazinilo sustituido como se especifica a continuación, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, pirrolidin-1-il-2-ona y 4-metilpiperazin-1-il-2-ona, un grupo -(CH₂)_nNR₂₂R₂₃ que es 4-morfolinometil, 2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-ilmetilo, 9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metilo, 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil) y 5-metilo-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metilo, en donde cada arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halógeno que es flúor, ciano, alquilo (C₁-C₆) que es metilo, -C(O)NR₁₂R₁₃ que es 4-morfolinocarbonilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆) que es 1-metilpirrolidin-1-ilo, -(CH₂)_nNR₂₂R₂₃ que es 2-dimetilaminometilo, N,N-bis(2-hidroxietil)aminometilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, N,N-bis(2-hidroxietil)aminoetilo, 4-morfolinometilo, 2-(4-morfolino)etilo, 1-pirrolidinometilo, 2-(1-pirrolidino)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil y (4-metilpiperazin-1-il)metilo, heterocicloalcoxilo (C₃-C₆) que es 1-metilpiperidin-4-ilo-oxilo, heterocicloalquilo (C₃-C₆) alcoxilo (C₁-C₆) que es 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 2-(4-morfolino)etoxilo, 2-dimetilaminoetoxilo y 2-(1-metilpiperidina-4-il)etoxilo;

R₂ se selecciona en el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, haloalquilo (C₁-C₆) que es trifluorometilo y arilo que es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno que es flúor y metilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo (C₁-C₆) que es metilo y etilo;

R₄ es H;

Cy es un heteroarilo seleccionado del siguiente grupo: 3H-purina-6-amina-3-ilo, 9H-purina-6-ilo, 4-amino-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-acetilaminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroximetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(5-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-metanosulfonilaminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(5-hidroxi-3-piridilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-aminosulfonilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-sulfonilamino-5-fluorofenil)-1H-

- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-aminosulfonil-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-amino-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-ciano-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 4-amino-3-(3-hidroxiopropin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo y 4-amino-3-(2-aminotiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo;
- m es cero;
- n es 1;
- p es cero;
- y todas las demás variables son como se definen en la reivindicación 1.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:
- 9-[[3-fenilindolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 3-[[3-fenilindolizin-2-il]metil]-3H-purin-6-amina,
- 9-[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 9-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 15 3-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-3H-purin-6-amina,
- 9-[[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 9-[[3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 3-[[3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-3H-purin-6-amina,
- 9-(indolizin-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina,
- 20 9-[[1-fenilindolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 9-[[1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 9-[[1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- N-[[3-fenilindolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- N-[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 25 N-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- N-[[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- N-[[1-fenilindolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- N-[[1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- N-[[1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- 30 N-[[1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]-9H-purin-6-amina,
- N-(indolizin-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina,
- 4-amino-6-[[3-fenilindolizin-2-il]metil]amino}pirimidin-5-carbonitrilo,
- 4-amino-6-[[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil]amino}pirimidin-5-carbonitrilo,
- 4-amino-6-[[3-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]amino}pirimidin-5-carbonitrilo,
- 35 4-amino-6-[[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]amino}pirimidin-5-carbonitrilo,
- 4-amino-6-[[3-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]amino}pirimidin-5-carbonitrilo,
- 4-amino-6-[[1-fenilindolizin-2-il]metil]amino}pirimidin-5-carbonitrilo,
- 4-amino-6-[[1-(3-fluorofenil)indolizin-2-il]metil]amino}pirimidin-5-carbonitrilo,
- 4-amino-6-[[1-(2-metilfenil)indolizin-2-il]metil]amino}pirimidin-5-carbonitrilo,

- 4-amino-6-({1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-[(indolizin-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-{{1-(3-fenilindolizin-2-il)etil}amino}pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 5 4-amino-6-({1-[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(pirazin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(tiofen-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(tiofen-3-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 10 4-amino-6-({1-[8-fluoro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[5-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[8-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(pent-1-in-1-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 15 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]propil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carbaldehído,
 5-bromo-4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina},
 20 4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-5-(trifluorometil)pirimidin-4,6-diamina},
 5-metil-4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina},
 4-amino-N-metil-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carboxamida,
 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carboxamida,
 4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-carboxílico ácido,
 25 3-amino-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirazina-2-carboxamida},
 3-amino-N-{{1-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirazina-2-carboxamida},
 [4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-il]metanol,
 5-(morfolin-4-ilmetil)-4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina},
 5-[(1E)-(hidroxiimino)etil]-4-N-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}pirimidin-4,6-diamina},
 30 3-[4-amino-6-({1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}amino)pirimidin-5-yl]prop-2-in-1-ol,
 3-fenil-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina},
 3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenol},
 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina},
 N-[[3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil]acetamida},
 35 [3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil]metanol},
 3-(4-amino-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-(trifluorometil)fenol},
 3-(3-fluorofenil)-1-{{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina},

- N-[3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]metanosulfonamida,
 1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,
 5-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-ol,
 4-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenol,
 5 5-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-clorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benceno-1-sulfonamida,
 N-[3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenil]metanosulfonamida,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorobenceno-1-sulfonamida,
 10 3-(3-amino-5-fluorofenil)-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-hidroxibenzonitrilo,
 3-[3-fluoro-5-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol enantiómero 1,
 15 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol enantiómero 2,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-{4-amino-1-[1-(3-fenilindolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(2-fluorofenil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 20 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[1-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]indolizin-2-il]etil}-1H-indazol-3-il)-5-fluorofenol,
 3-{4-amino-1-[1-(3-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 25 3-{4-amino-1-[1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-{4-amino-1-[1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
 enantiómero 1,
 3-{4-amino-1-[1-(3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol
 enantiómero 2,
 30 3-(4-amino-1-{1-[3-(1,3-tiazol-5-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 1-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)pirrolidin-2-ona,
 3-(4-amino-1-{1-[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{[3-(piridin-3-il)indolizin-2-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 35 3-(4-amino-1-{[3-(piridin-4-il)indolizin-2-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{[7-(piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)prop-2-in-1-ol,

- 5-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1,3-tiazol-2-amina,
 3-(4-amino-1-{1-[7-cloro-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[7-metil-3-(piridin-2-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
- 5 5-(4-amino-1-{1-[3-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-ol,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol enantiómero 1,
- 10 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol enantiómero 2,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
- 15 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol enantiómero 1,
- 20 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol enantiómero 2,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
- 25 3-[4-amino-1-(1-[3-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-[5-[[bis(2-hidroxi)etil]amino]metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-[5-[[bis(2-hidroxi)etil]amino]metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol enantiómero 1,
- 30 3-(4-amino-1-{1-[3-[5-[[bis(2-hidroxi)etil]amino]metil]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol enantiómero 2,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[3-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-[3-[5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-2-il]indolizin-2-il]etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
- 35 5-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona enantiómero 1,
- 40 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona enantiómero 2,
 4-(2-{1-[4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona;
 2-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)benzonitrilo,

- 3-(4-amino-1-{1-[3-(piridin-2-il)-1-(trifluorometil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-(piridin-2-il)indolizin-1-carbonitrilo,
 5 2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{3-(dimetilamino)metil}fenil}indolizin-1-carbonitrilo,
 2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}indolizin-1-carbonitrilo enantiómero 1,
 2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{3-(dimetilamino)metil}fenil}indolizin-1-carbonitrilo enantiómero 2,
 10 3-{4-amino-1-[1-(7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(1,3-tiazol-4-il)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-[4-amino-1-(1-{3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]indolizin-2-il}etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 15 1-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-4-metilpiperazin-2-ona,
 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona enantiómero 1,
 20 4-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona enantiómero 2,
 6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 25 6-(2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}indolizin-3-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidropiridazin-3-ona,
 3-{4-amino-1-[1-(3-[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridazin-3-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 30 3-{4-amino-1-[1-(3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridazin-3-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-{4-amino-1-[1-(3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridazin-3-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 35 3-{4-amino-1-[1-(3-[6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]piridazin-3-il]indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-({2-metil-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il}metil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 40 3-(4-amino-1-{1-[3-({9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il}metil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-(4-amino-1-{1-[3-({7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}metil)indolizin-2-il]etil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol,
 3-{1-[1-(3-[(3aR,6aS)-5-metil-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metil}indolizin-2-il)etil]-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol,
 45 2-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-(morfolin-4-ilmetil)indolizin-1-carbonitrilo,

3-{4-amino-1-[1-(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol,

3-{4-amino-1-[1-(3-{1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol,

5 3-(4-amino-1-{1-[3-(1-{2-[bis(2-hidroxi)etil]amino)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol,

3-{4-amino-1-[1-(3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-il}indolizin-2-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-5-fluorofenol,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o en combinación con uno o más ingredientes activos, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como medicamento.

15 10. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 9, para usar en el tratamiento de un trastorno asociado por mecanismos de enzimas PI3K que se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias seleccionadas de tos crónica idiopática, tos con asma variante, tos asociada con tumor torácico o cáncer de pulmón, tos viral o postviral, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores (UACS) o tos por goteo nasal posterior, o enfermedad por reflujo gastroesofágico asociada a la tos (reflujo ácido y no ácido), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial seleccionada de fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad cardíaca congestiva, sarcoidosis o tosferina, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); infecciones virales seleccionadas de infecciones virales del tracto respiratorio y exacerbación viral de enfermedades respiratorias seleccionadas de asma y EPOC; infecciones respiratorias no virales seleccionadas de aspergilosis y leishmaniasis; enfermedades alérgicas seleccionadas de rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes seleccionadas de artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios seleccionados de la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares seleccionadas de trombosis y aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; la agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor seleccionado de dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia post herpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (trauma), neuralgia del trigémino, dolor central e infecciones respiratorias, daño de las vías respiratorias, tratamiento y/o prevención de lesión de las vías respiratorias en pacientes con mutaciones PI3Kδ.

11. Un compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el trastorno asociado por los mecanismos de las enzimas PI3K es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (FPI).