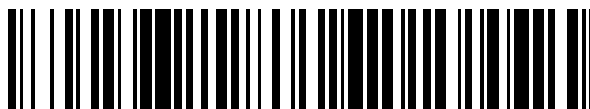


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 329**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2012** **E 15188086 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019** **EP 3002284**

54 Título: **Compuestos de heteroarilpiridona y aza-piridona como inhibidores de la actividad btk**

30 Prioridad:

03.11.2011 US 201161555393 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 738 329 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroarilpiridona y aza-piridona como inhibidores de la actividad btk

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere en general a los compuestos para tratar trastornos mediados por la tirosina cinasa de Bruton (Btk), incluyendo inflamación, inmunológicos y cáncer, y más específicamente a los compuestos que inhiben la actividad Btk. La invención también se refiere a los compuestos para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, o procesos patológicos asociados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteínas cinasas, la familia más grande de enzimas humanas, engloban más de 500 proteínas. La tirosina cinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de los linfocitos B, así como de la activación, señalización y supervivencia de los linfocitos B maduros.

La señalización de los linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) puede dar lugar a una amplia gama de resultados biológicos, que, a su vez, dependen de la etapa de desarrollo del linfocito B. La magnitud y duración de las señales del BCR se deben regular con precisión. La señalización mediada por BCR anómala puede provocar la activación regulada erróneamente de los linfocitos B y/o la formación de autoanticuerpos patógenos, dando lugar a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La mutación de Btk en los seres humanos da como resultado la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Esta enfermedad se asocia con la maduración alterada de linfocitos B, producción de inmunoglobulina disminuida, respuestas inmunitarias independientes de los linfocitos T comprometidas e importante atenuación de la señal de calcio sostenida tras la estimulación del BCR. Se han establecido pruebas del papel de Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades inflamatorias en modelos de ratones que carecen de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándar de lupus eritematoso diseminado (LED), la carencia de Btk ha demostrado que da como resultado una importante mejora de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones que carecen de Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y pueden ser menos susceptibles a la artritis inducida por estafilococos. Un gran conjunto de pruebas respalda el papel de los linfocitos B y el sistema inmunitario humoral en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los tratamientos basados en proteínas (tales como Rituxan) desarrollados para reducir los linfocitos B, representan un enfoque para el tratamiento de una serie de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Debido al papel de Btk en la activación de los linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por los linfocitos B (tal como la producción de autoanticuerpos). Btk también se expresa en los osteoclastos, mastocitos y monocitos y ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la carencia de Btk en ratones se asocia con una activación alterada de los mastocitos mediada por IgE (importante disminución de la liberación de TNF-alfa y otras citocinas inflamatorias), y la carencia de Btk en los seres humanos se asocia con una producción muy reducida de TNF-alfa por los monocitos activados.

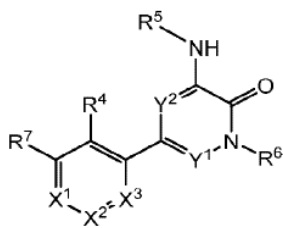
Por lo tanto, la inhibición de la actividad Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias tales como: LED, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica y asma (Di Paolo *et al* (2011) Nature Chem. Biol. 7(1):41-50; Liu *et al* (2011) Jour. of Pharm. and Exper. Ther. 338(1):154-163). Además, se ha informado que la Btk desempeña un papel en la apoptosis; por tanto, la inhibición de la actividad Btk puede ser útil para el cáncer, así como para el tratamiento del linfoma de linfocitos B, leucemia y otras neoplasias malignas hemáticas. Además, dado el papel de la Btk en la función de los osteoclastos, la inhibición de la actividad Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos óseos, tales como osteoporosis. Se ha informado de inhibidores de Btk específicos (Liu (2011) Drug Metab. and Disposition 39(10):1840-1849; documentos US 7884108, WO 2010/056875; WO2010100070; US 7405295; US 7393848; WO 2006/053121; US 7947835; US 2008/0139557; US 7838523; US 2008/0125417; US 2011/0118233; PCT/US2011/050034 "PYRIDINONES/PYRAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", presentada el 31 de agosto de 2011; PCT/US2011/050013 "PYRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", presentada el 31 de agosto de 2011; n.º de ser. de EE. UU. 13/102720 "PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE", presentada el 6 de mayo de 2011).

SUMARIO DE LA INVENCION

En toda la divulgación, se hace referencia a la fórmula genérica (I), así como a sus usos médicos, solo con propósitos ilustrativos. Sin embargo, la invención solo se refiere a la materia objeto (es decir, los compuestos ejemplificados) que se encuentra en las definiciones de (I) como se define en las reivindicaciones y a su uso médico como se define en las reivindicaciones.

La invención se refiere en general a los compuestos de heteroarilpiridona y aza-piridona de fórmula I, con actividad moduladora de la tirosina cinasa de Bruton (Btk).

Los compuestos de fórmula I tienen las estructuras:



I

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

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

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

15 La invención incluye compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente con una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos inmunitarios, cáncer, cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediado por la tirosina cinasa de Bruton.

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

25 La invención incluye un compuesto de fórmula I para su uso como medicamento y para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos inmunitarios, cáncer, cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y mediado por la tirosina cinasa de Bruton.

30 La invención incluye el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos inmunitarios, cáncer, cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/de la función endocrina y trastornos neurológicos, y donde el medicamento media en la tirosina cinasa de Bruton.

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

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

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

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

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

55 La figura 5 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-[6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il]piridina **105** partiendo de N-metoxi-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tíofen-2-carboxamida **105a**.

La figura 6 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il]piridin-4-

carbaldehído **106** partiendo de 3,3-dimetilciclopentanona **106a**

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

La figura 8 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **108** partiendo de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a**.

La figura 9 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **109** partiendo de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **109a**.

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

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

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

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

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

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

La figura 16 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **116** partiendo de 3-bromo-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-4-carbaldehído **116a**

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

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

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

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

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

La figura 22 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-

metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **122** partiendo de (2*R*, 5*S*)-2,5-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **122a**

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

La figura 24 muestra la preparación de 3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **124** partiendo de 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a**

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

La figura 26 muestra la preparación de 5-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-amina, útil para la preparación de **266** a partir de 3-nitro-1*H*-pirazol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE MODOS DE REALIZACIÓN EJEMPLARES

Ahora se hará referencia en detalle a determinados modos de realización de la invención, en los que se ilustran ejemplos en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con los modos de realización enumerados, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a esos modos de realización. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita de ningún modo a los procedimientos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de la literatura, patentes y materiales similares incorporados difiera de o contradiga la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas, o similares, rige la presente solicitud. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la invención, se describen a continuación procedimientos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. La nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique de otro modo.

DEFINICIONES

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” se refiere al intervalo desde un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes. El término “sustituyente” indica un átomo o un grupo de átomos que reemplazan un átomo de hidrógeno en una molécula original. El término “sustituido” indica que un grupo específico tiene uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona una variedad de posibles sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no necesitan ser los mismos. El término “no sustituido” significa que el grupo especificado no tiene ningún sustituyente. El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes, elegidos independientemente del grupo de sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” significa de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes.

El término “alquilo” como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otro modo de realización, un radical alquilo es de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término “alquileo” como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono (C_1-C_{12}), en el que el radical alquileo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otro modo de realización, un radical alquileo es de uno a ocho átomos de carbono (C_1-C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1-C_6). Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y similares.

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

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

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

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

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

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

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

Los términos “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o uno parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos de anillo en el que al menos un átomo

de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo C los átomos de anillo restantes, donde uno o más átomos de anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular, los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley y Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular, los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales heterocíclicos están condensados a un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidin-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolizino y N-piridilureas. También se incluyen restos espiro en el alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

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

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos con carbono (enlazados con carbono) o nitrógeno (enlazados con nitrógeno) cuando ello sea posible. A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos con carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos con nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico, en el que el objetivo es ralentizar (disminuir) un cambio fisiológico o trastorno indeseado, tal como el desarrollo o la propagación de la artritis o el cáncer. Para los propósitos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retardo o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o atenuación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos con la afección o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retarda la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño tumoral; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en la que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo transcurrido

hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

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

"Inflamación" como se usa en el presente documento se refiere a una respuesta protectora localizada desencadenada por una lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o aislar (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido lesionado. La inflamación se asocia notablemente con la afluencia de quimiotaxia de leucocitos y/o neutrófilos. La inflamación puede resultar de una infección con organismos y virus patógenos y de medios no infecciosos, tales como traumatismo o reperfusión tras infarto de miocardio o apoplejía, respuesta inmunitaria a xenoantígenos y respuestas autoinmunitarias. En consecuencia, los trastornos inflamatorios tributarios de tratamiento con los compuestos de fórmula I engloban trastornos asociados con reacciones del sistema de defensa específico, así como con reacciones del sistema de defensa no específico.

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

El término "sistema de defensa no específico" como se usa en el presente documento se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por los leucocitos que no tienen memoria inmunológica (por ejemplo, granulocitos y macrófagos). Los ejemplos de inflamación que resulta, al menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico incluyen la inflamación asociada con afecciones tales como síndrome de dificultad respiratoria (aguda) del adulto (SDRA) o síndromes de lesiones multiorgánicas; lesión por reperfusión; glomerulonefritis aguda; artritis reactiva; dermatosis con componentes inflamatorios agudos; meningitis purulenta aguda u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, tales como apoplejía; lesión térmica; enfermedad intestinal inflamatoria; síndromes asociados a la transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citocinas.

"Enfermedad autoinmunitaria" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión tisular se asocia con respuestas humorales o mediadas por células a los propios constituyentes del cuerpo.

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

"Activación de células inflamatorias" se refiere a la inducción mediante un estímulo (incluyendo, pero sin limitarse a, citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, pero sin limitarse a, citocinas, radicales del oxígeno, enzimas, prostanoides o aminas vasoactivas), o expresión en la superficie de las células de nuevos o números incrementados de mediadores (incluyendo, pero sin limitarse a, antígenos del complejo principal de histocompatibilidad o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, pero sin limitarse a, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares, tales como neutrófilos, basófilos y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). Se apreciará por los expertos en la técnica que la activación de uno o una combinación de estos fenotipos en estas células puede contribuir al inicio, perpetuación o exacerbación de un trastorno inflamatorio.

El término "AINE" es un acrónimo de "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" y es un agente terapéutico con efectos analgésicos, antipiréticos (que reducen la temperatura corporal elevada y que alivian el dolor sin alterar la conciencia) y, en dosis más altas, antiinflamatorios (que reducen la inflamación). El término "no esteroideo" se usa para distinguir estos fármacos de los esteroides, que (entre una amplia gama de otros efectos) tienen una acción depresora de los icosanoides y antiinflamatoria similar. Como analgésicos, los AINE son inusuales en tanto que no son opiáceos. Los AINE incluyen aspirina, ibuprofeno y naproxeno. Los AINE se indican normalmente para el tratamiento de afecciones agudas o crónicas donde están presentes el dolor y la inflamación. Los AINE se indican en general para el alivio sintomático de las siguientes afecciones: artritis reumatoide, artrosis, artropatías inflamatorias (por ejemplo,

- espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorrea, dolor óseo metastático, cefaleas y jaquecas, dolor posoperatorio, dolor leve a moderado debido a inflamación y lesión tisular, fiebre, íleo y cólico renal. La mayoría de los AINE actúa como inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo las isoenzimas tanto ciclooxigenasa-1 (COX-1) como ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano a partir de ácido araquidónico (derivado por sí mismo de la bicapa fosfolipídica celular por la fosfolipasa A₂). Las prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como moléculas mensajeras en el proceso de inflamación. Los inhibidores de COX-2 incluyen celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib y valdecoxib.
- El término "cáncer" se refiere a o describe la afección fisiológica en los mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias malignas linfocíticas. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen carcinoma de células escamosas (por ejemplo, carcinoma de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluyendo carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervicouterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o de útero, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.
- Las "neoplasias malignas hemáticas" son los tipos de cáncer que afectan a la sangre, médula ósea y ganglios linfáticos. Como los tres están estrechamente conectados a través del sistema inmunitario, una enfermedad que afecte a uno de los tres a menudo también afectará a los demás: aunque el linfoma es una enfermedad de los ganglios linfáticos, a menudo se propaga a la médula ósea, afectando a la sangre. Las neoplasias malignas hemáticas son neoplasias malignas ("cáncer") y, en general, se tratan por especialistas en hematología y/u oncología. En algunos centros, "hematología/oncología" es una única subespecialidad de medicina interna, mientras que en otros se consideran divisiones separadas (también existen oncólogos quirúrgicos y radiólogos). No todos los trastornos hemáticos son malignos ("cancerosos"); estas otras afecciones de la sangre también se pueden tratar por un hematólogo. Las neoplasias malignas hemáticas pueden derivar de cualquiera de los dos linajes celulares sanguíneos principales: líneas celulares mieloides y linfocíticas. La línea celular mieloide produce normalmente granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos; la línea celular linfocítica produce linfocitos B, T, NK y plasmocitos. Los linfomas, las leucemias linfocíticas y el mieloma provienen de la línea linfocítica, mientras que la leucemia mielógena aguda y crónica, los síndromes mielodisplásicos y las enfermedades mieloproliferativas son de origen mieloide. Las leucemias incluyen leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMA) y linfoma linfocítico pequeño (LLP). Los linfomas incluyen linfomas hodgkinianos (los cuatro subtipos) y linfomas no hodgkinianos (todos los subtipos).
- Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterápicos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenosas fusiformes, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de cinasa. Los agentes quimioterápicos incluyen compuestos usados en el "tratamiento dirigido" y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, n.º CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (n.º CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino(II), n.º CAS 15663-27-1), carboplatino (n.º CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trien-9-carboxamida, n.º CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) y doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.
- Otros ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina, (sirólimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifamib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas genomanipuladas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutic al Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271); Sugen), temsirlólimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®), sulfonatos de alquilo, tales como busulfano, improfulfano y piposulfano; aziridinas, tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo

altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular, criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiastatina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clonafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos enodinos (por ejemplo, caliquemicina, caliquemicina gamma11, caliquemicina omegal1 (Angew Chem. Int. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bifosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos enodinos de cromoproteínas relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azerasina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-díazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-oxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quclamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; agentes antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico, tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina, demecolcina diaziquna; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinano, lonidamina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; phenamet, pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbina; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano, vindesina; dacarbicina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterápico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megesterol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuporelina y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa, tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de lipido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación anormal de las células, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersén (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como las vacunas de tratamiento génico, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de topoisomerasa 1, tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

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

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterápicos en combinación con los inhibidores de Btk de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab,

pascolizumab, peefusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, teflbazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Un “metabolito” es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando pruebas tales como las descritas en el presente documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo.

El término “prospecto del envase” se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos.

El término “quiral” se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a las moléculas que son superponibles a su compañero imagen especular.

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

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

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

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen en general S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como mezclas de las mismas, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama mezcla enantiómera. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que se puede producir donde no haya existido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiómeras, desprovistas de actividad óptica. Los enantiómeros se pueden separar de una mezcla racémica mediante un procedimiento de separación quiral, tal como cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). La asignación de la configuración en los centros quirales en los enantiómeros separados puede ser provisional, y se puede representar en las estructuras de la tabla 1 con propósitos ilustrativos, mientras que la determinación estereoquímica está pendiente, tal como los datos cristalográficos de rayos X.

El término “tautómero” o “forma tautómera” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica sales que no sean indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto sales de adición de ácido como de base. La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes comprendidos en una formulación y/o con el mamífero que se trata con la misma.

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

El término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina y resinas de poliamina.

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

El término "CE₅₀" es la "concentración eficaz semimáxima" e indica la concentración plasmática de un compuesto particular requerido para obtener un 50 % del máximo de un efecto particular *in vivo*.

El término "K_i" es la constante de inhibición e indica la afinidad de unión absoluta de un inhibidor particular con respecto a un receptor. Se mide usando ensayos de unión por competición y es igual a la concentración donde el inhibidor particular ocuparía un 50 % de los receptores si no estuviera presente ningún ligando competitivo (por ejemplo, un radioligando). Los valores de K_i se pueden convertir logarítmicamente en valores de pK_i (-log K_i), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente mayor.

El término "CI₅₀" es la concentración inhibidora semimáxima e indica la concentración de un compuesto particular requerido para obtener una inhibición de un 50 % de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de CI₅₀ se pueden convertir logarítmicamente en valores de pCI₅₀ (-log CI₅₀), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente mayor. El valor CI₅₀ no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, las concentraciones empleadas, y se puede convertir en una constante de inhibición absoluta (K_i) usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Se pueden calcular otros parámetros del porcentaje de inhibición, tales como CI₇₀, CI₉₀, etc.

Los términos "compuesto de la presente invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de fórmula I" incluyen los compuestos de las fórmulas I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

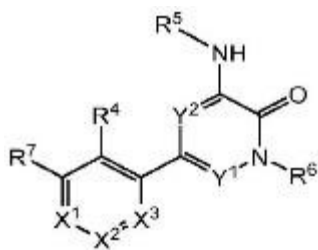
También se pretende que cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de fórmula I, represente hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos, y mezclas de los mismos.

También se pretende que cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de fórmula 1, represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto porque uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl y 125I. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como 3H, 13C y 14C. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de sustrato o fármaco, o en tratamiento radioactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención marcados o sustituidos con deuterio pueden tener propiedades de DMPK (metabolismo y farmacocinética de fármacos) mejoradas en relación con la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida. Un compuesto marcado con 18F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención de los mismos se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los

esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular, deuterio (es decir, $2H$ o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de la fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de otro modo, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de la presente invención, se pretende que cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) represente al deuterio.

COMPUESTOS DE HETEROARILPIRIDONA Y AZA-PIRIDONA

La presente invención proporciona compuestos de heteroarilpiridona y aza-piridona de fórmula I, incluyendo las fórmulas Ia-li, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la cinasa Btk:



I

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

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^2 o N;

X^3 es CR^3 o N;

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

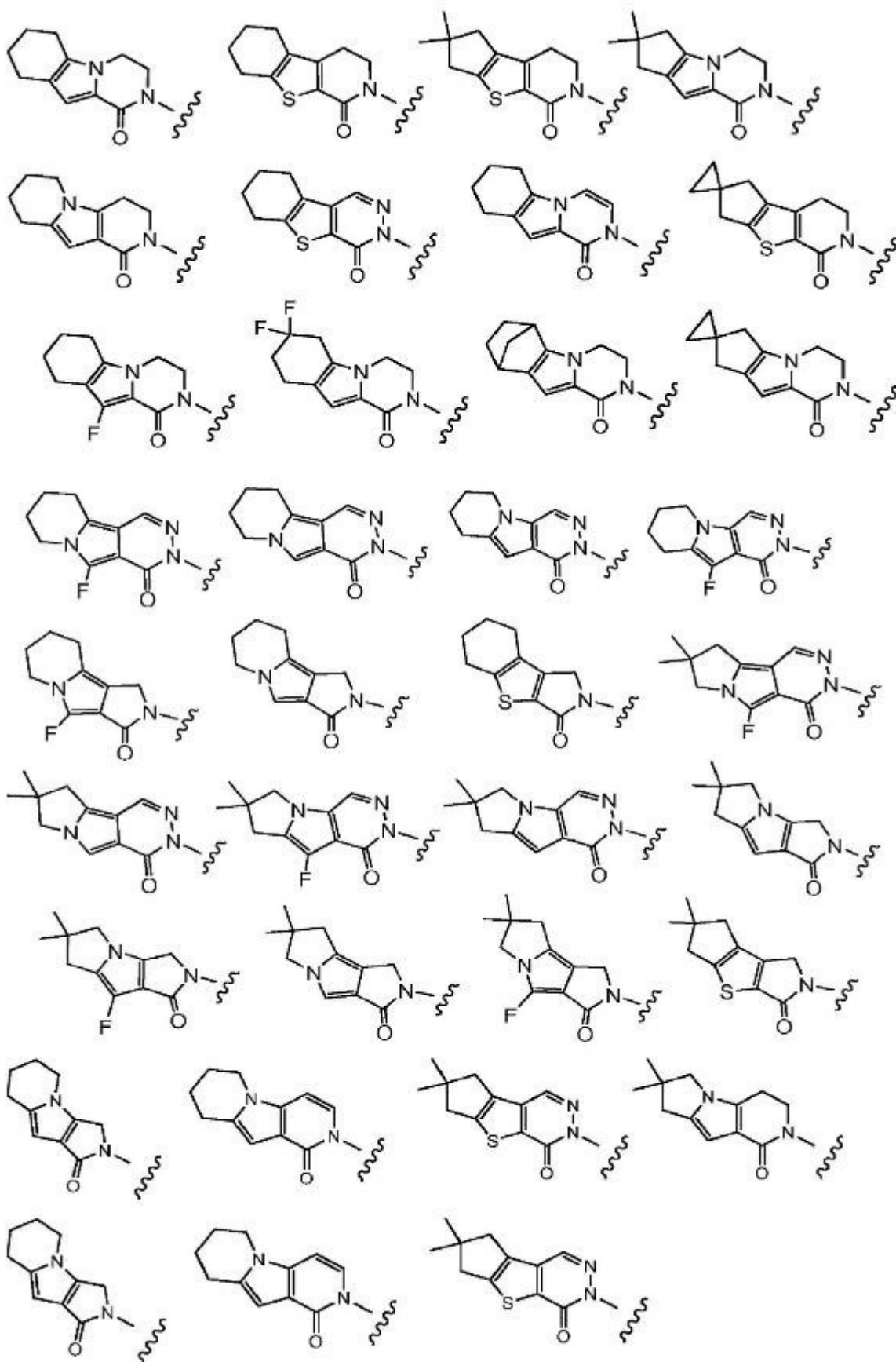
R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados independientemente de H, F, Cl, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, y alquilo C_1-C_3 ;

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

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

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

R^7 se selecciona de las estructuras:

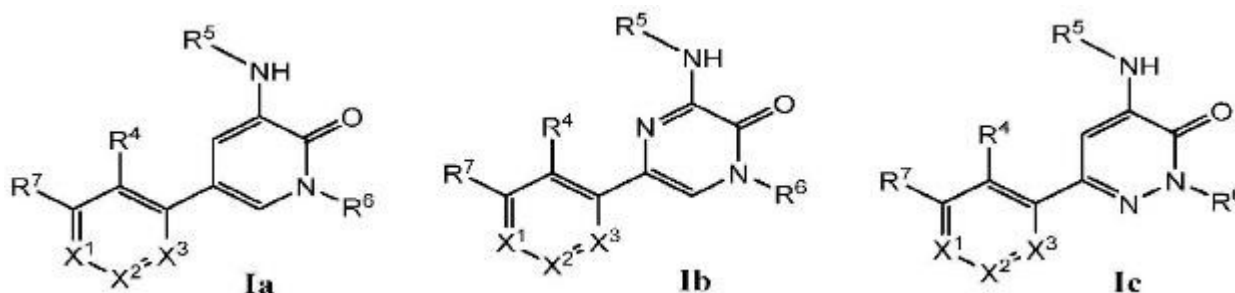


donde la línea ondulada indica el sitio de unión; y

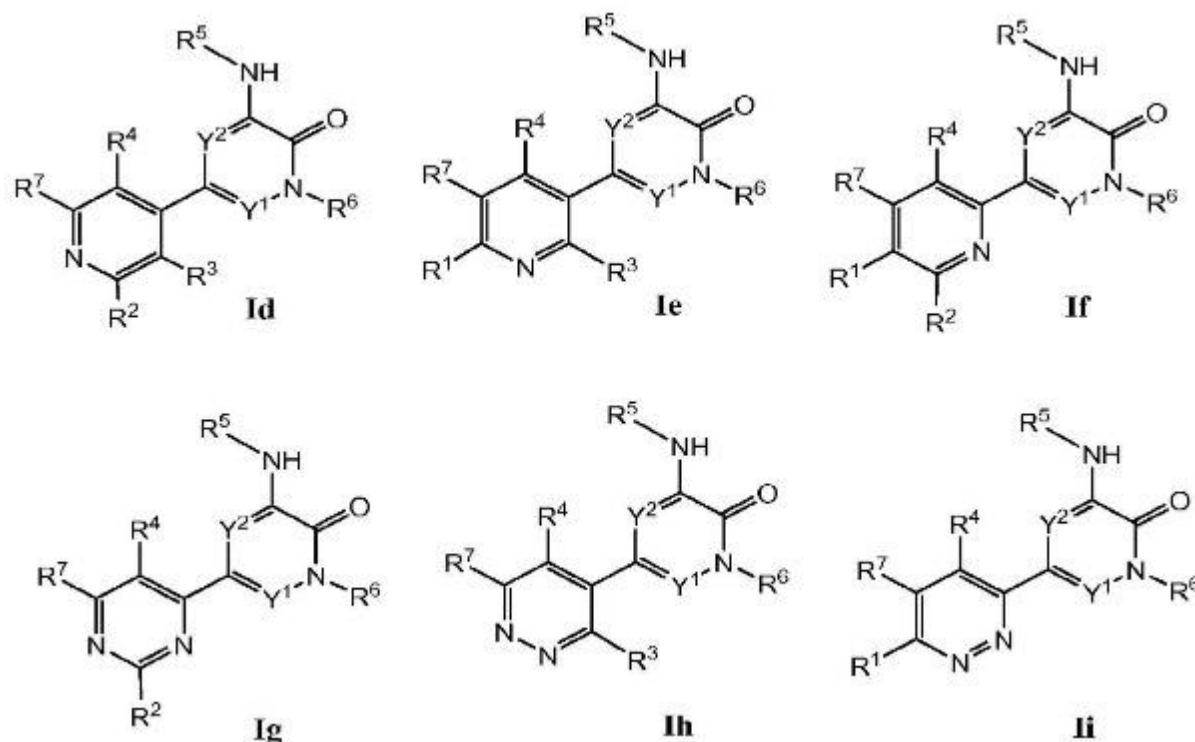
Y¹ e Y² están seleccionados independientemente de CH y N, donde cada uno de Y¹ e Y² no son N;

donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropilo, oxetanilo, azetidinilo, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetilo y morfolino.

Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen los compuestos de las fórmulas Ia-c:



Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I también incluyen los compuestos de las fórmulas Id-i:



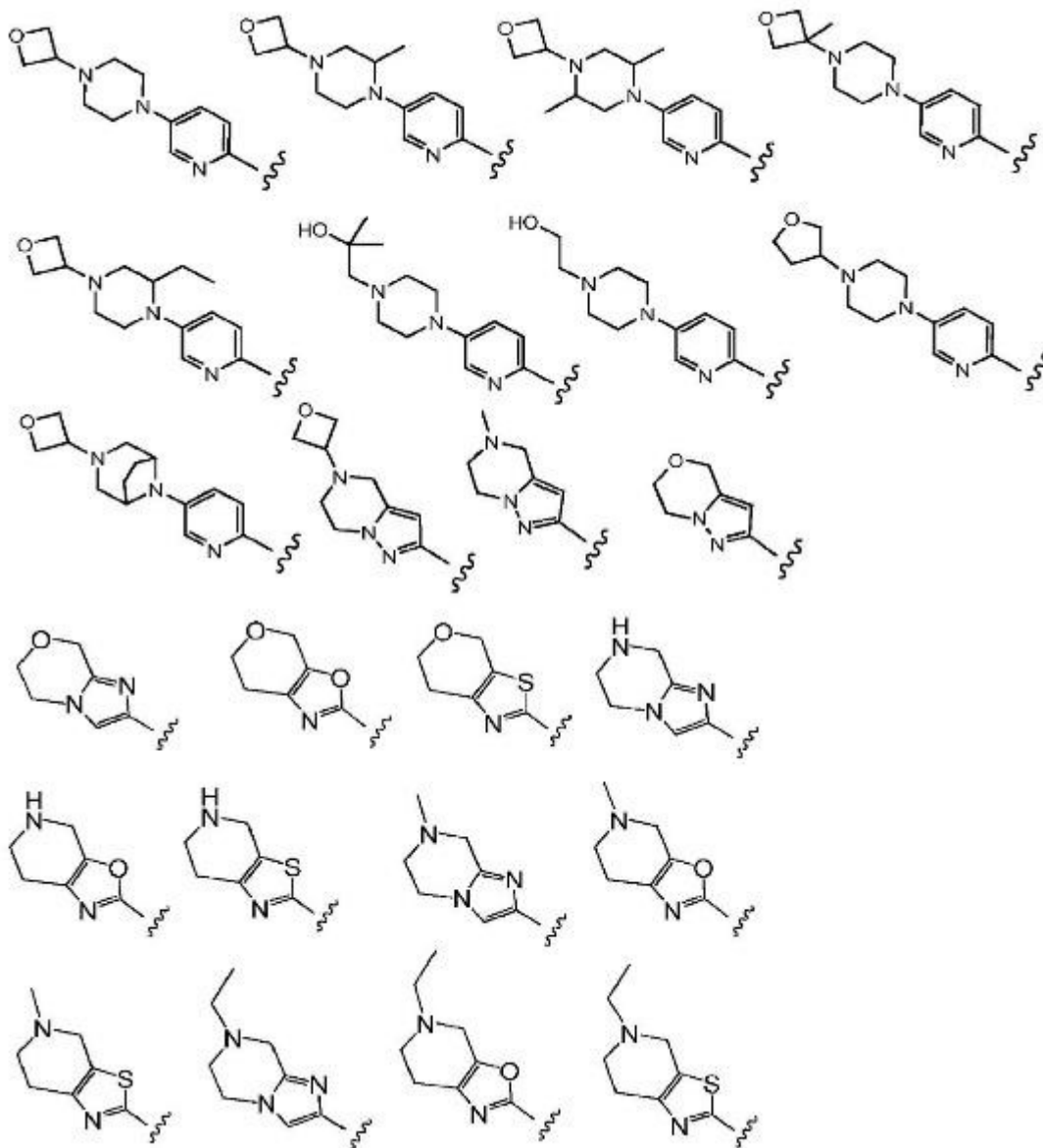
Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen en la que X¹ es N, X¹ es N, X¹ es N, X¹ y X³ son N, X¹ y X² son N o X² y X³ son N, como se muestra en las fórmulas Ic-li.

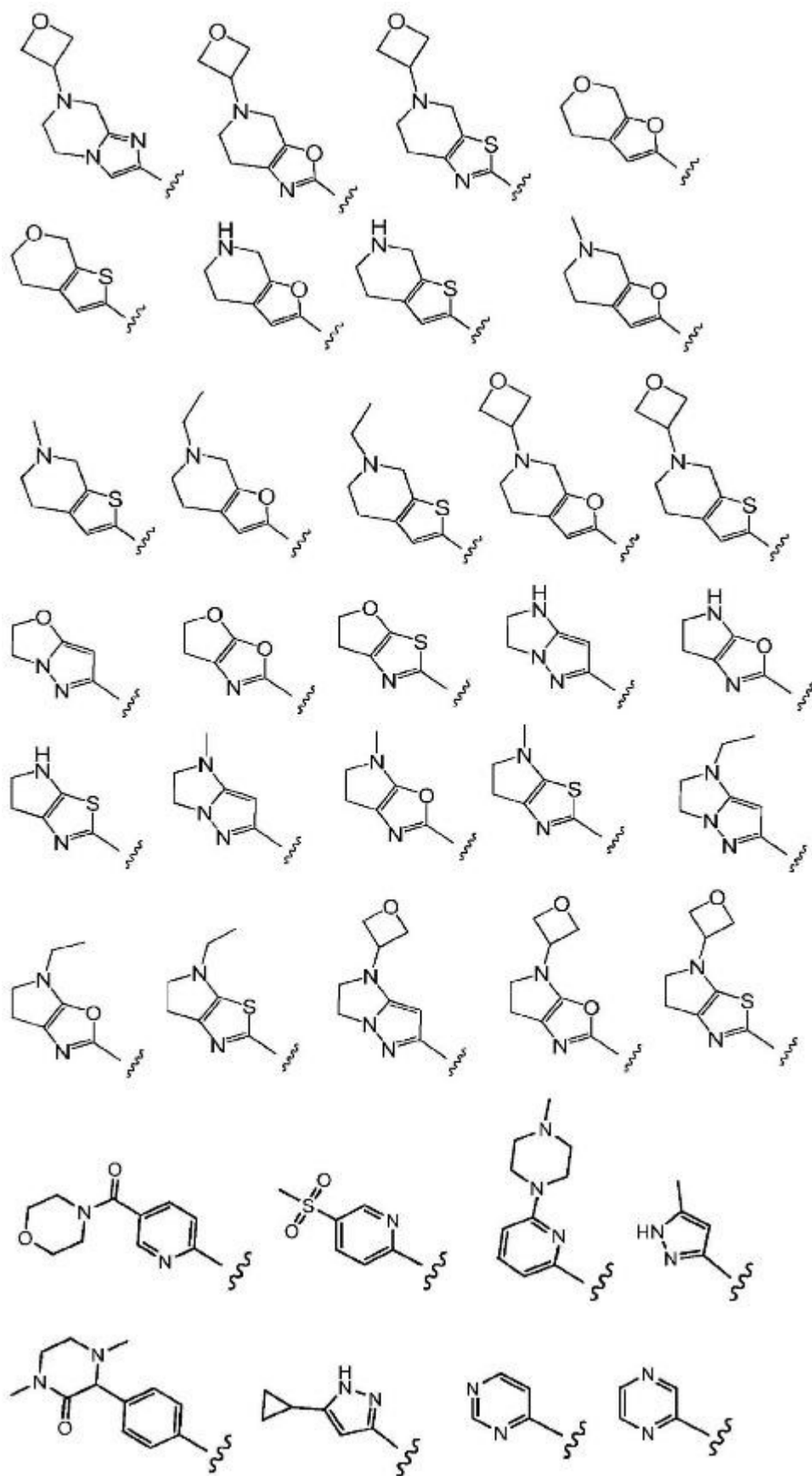
Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen en la que R⁵ es heteroarilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido seleccionado de pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo y 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilo).

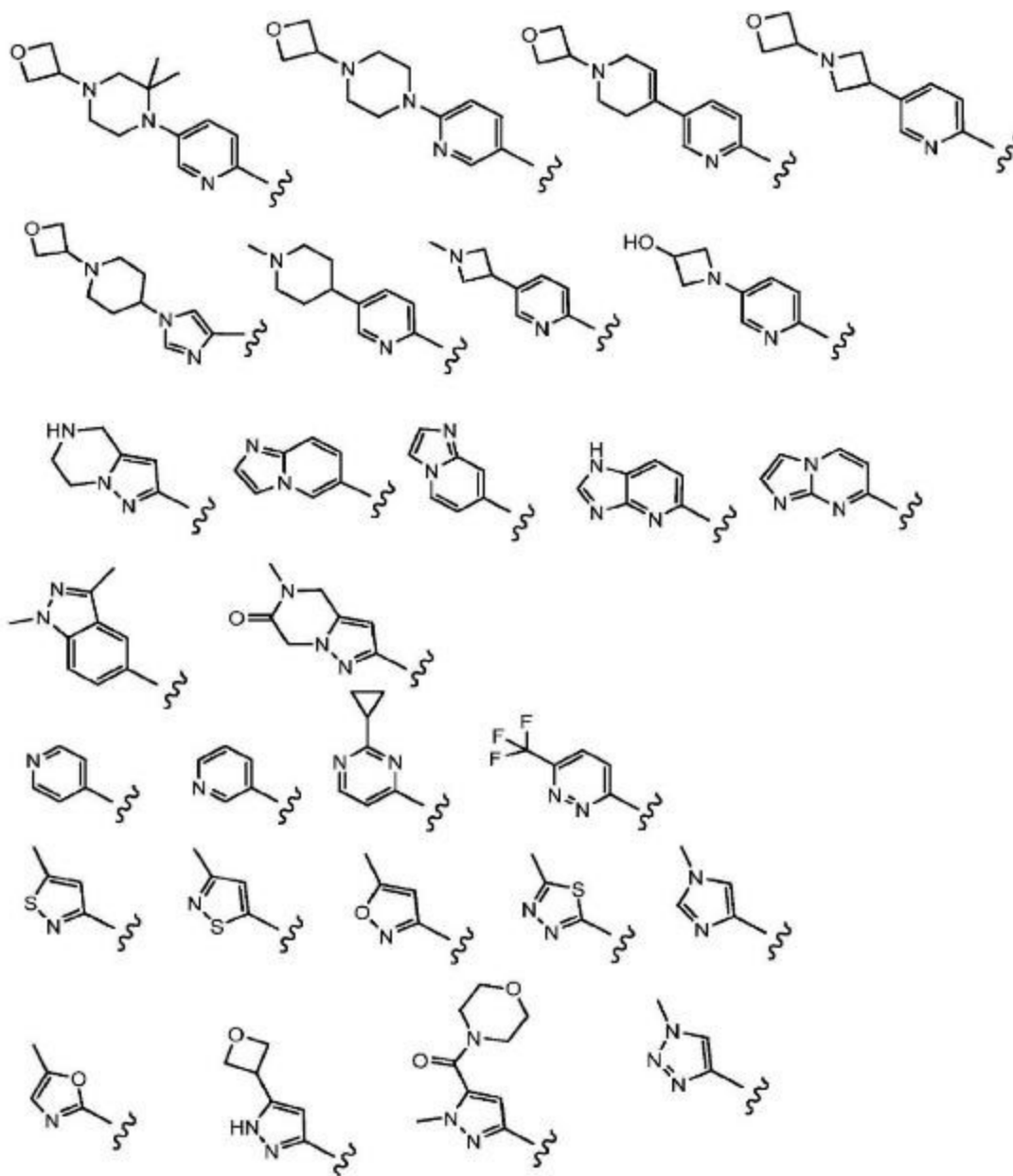
Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen en la que R⁵ es -(heteroarilo C₁-C₂₀)-(heterociclilo C₂-C₂₀) donde heteroarilo es piridinilo opcionalmente sustituido y heterociclilo es piperazinilo opcionalmente sustituido.

5 Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen en la que R⁵ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de F, Cl, -CH₃, -S(O)₂CH₃, ciclopropilo, azetidino, oxetanilo y morfolino.

10 Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen en la que R⁵ se selecciona de las estructuras:

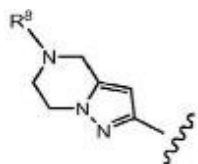






donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

- 5 Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen en la que R^5 es:



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

Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen en la que R^6 es CH_3 .

- 15 Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen en la que Y^1 es CH e Y^2 es N, Y^1 es N e Y^2 es CH, cada uno de Y^1 e Y^2 son CH o cada uno de Y^1 e Y^2 son CH y R^6 es CH_3 .

Los modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I incluyen los compuestos en las tablas 1 y 2.

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

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

En las estructuras mostradas en el presente documento, si la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros se contemplan e incluyen como los compuestos de la invención. Si la estereoquímica se especifica mediante una cuña sólida o línea punteada que representa una configuración particular, entonces, ese estereoisómero se especifica y define así.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque ambas formas no solvatadas como solvatadas.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras y todas dichas formas se abarcan dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Se pueden establecer las eficacias relativas de los compuestos de fórmula I como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) determinando las concentraciones en las que cada compuesto inhibe la actividad a un grado predefinido y, a continuación, comparando los resultados. Típicamente, la determinación preferente es la concentración que inhibe un 50 % de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora al 50 % o "CI₅₀". La determinación de los valores de CI₅₀ se puede lograr usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. En general, se puede determinar una CI₅₀ midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones de inhibidor en estudio. A continuación, los valores de la actividad enzimática obtenidos experimentalmente se representan frente a las concentraciones inhibidoras usadas. La concentración del inhibidor que muestra una actividad enzimática de un 50 % (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de CI₅₀. De forma análoga, se pueden definir otras concentraciones inhibidoras a través de determinaciones apropiadas de la actividad. Por ejemplo, en algunos contextos puede ser deseable establecer una concentración inhibidora al 90 %, es decir, CI₉₀, etc.

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

Un procedimiento general para un ensayo de cinasa Btk celular estándar que se puede usar para someter a prueba los compuestos de fórmula I es un ensayo de Btk para células Ramos (ejemplo 902).

Se puede usar un ensayo de proliferación de linfocitos B celular estándar para someter a prueba los compuestos de fórmula I con linfocitos B purificados a partir del bazo de ratones Balb/c (ejemplo 903).

Se puede usar un ensayo de proliferación de linfocitos T estándar para someter a prueba los compuestos de fórmula I con linfocitos T purificados a partir del bazo de ratones Balb/c (ejemplo 904).

Se puede llevar a cabo un ensayo de inhibición de CD86 en los compuestos de fórmula I en cuanto a la inhibición de la actividad de los linfocitos B usando los esplenocitos de ratón totales purificados a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas (ejemplo 905).

Se puede llevar a cabo un ensayo de supervivencia de linfocitos B-LLA en los compuestos de fórmula I para medir el número de linfocitos B-LLA viables en cultivo (ejemplo 906).

Se puede llevar a cabo un ensayo de sangre completa para CD69 en los compuestos de fórmula I para determinar la capacidad de los compuestos de inhibir la producción de CD69 por los linfocitos B en sangre completa humana activados reticulando IgM en superficie con anti-IgM humana con F(ab')₂ de cabra (ejemplo 907). CD69 es una lectina de tipo C de tipo II implicada en la migración de linfocitos y en la secreción de citocinas. La expresión de CD69 representa uno de los indicadores de la activación de los leucocitos disponibles más tempranos y su rápida inducción

se produce a través de la activación transcripcional (Vazquez *et al.* (2009) Jour. of Immunology publicado el 19 de octubre de 2009, doi:10.4049/jimmunol.0900839). La inhibición dependiente de la concentración de la estimulación del receptor por el antígeno por los inhibidores de Btk selectivos induce la expresión en la superficie de las células del marcador de activación de los linfocitos CD69 (Honigberg *et al.* (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107(29):13075-13080). Por tanto, la inhibición de CD69 por los inhibidores de Btk selectivos se puede correlacionar con la eficacia terapéutica de determinados trastornos de los linfocitos B. Los valores de CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 se presentan para los compuestos de fórmula I ejemplares en las tablas 1 y 2.

Se puede medir la actividad citotóxica o citostática de los compuestos ejemplares de fórmula I: estableciendo una línea celular de tumores de mamífero en proliferación en un medio de cultivo celular, añadiendo un compuesto de fórmula I, cultivando las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y midiendo la viabilidad de las células (ejemplo 908). Se usan ensayos basados en células *in vitro* para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (CI₅₀), la citotoxicidad (CE₅₀) y la inducción de la apoptosis (activación de caspasa) y pueden ser útiles en la predicción de la eficacia clínica frente a las neoplasias malignas hemáticas y neoplasias hemolinfáticas.

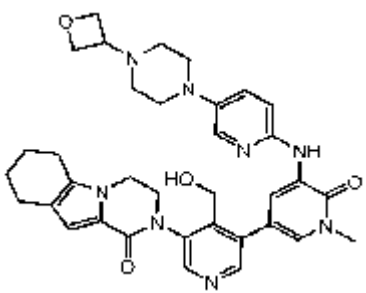
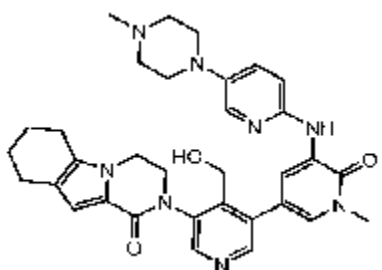
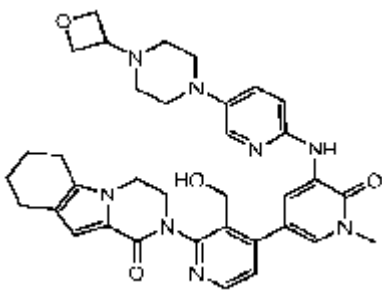
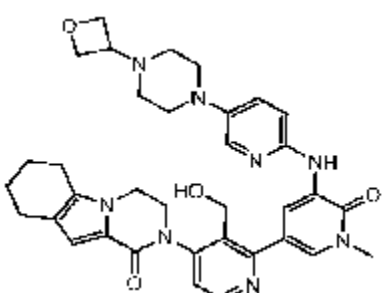
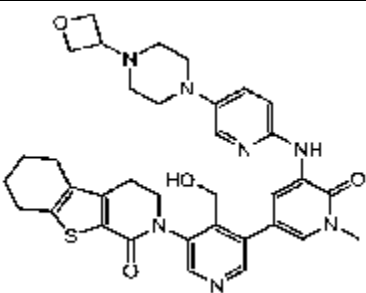
La potencia *in vitro* de las combinaciones de los compuestos de fórmula I con agentes quimioterápicos se puede medir mediante el ensayo de proliferación de las células del ejemplo 908; el ensayo de viabilidad de las células luminiscente CellTiter-Glo®, comercialmente disponible de Promega Corp., Madison, WI. Este procedimiento de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de la luciferasa *Coleoptera* (documentos US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables en cultivo en base a la determinación cuantitativa del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crouch *et al.* (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; documento US 6602677). El ensayo CellTiter-Glo® se llevó a cabo en un formato de 96 o 384 pocillos, haciéndolo tributario de cribado de alto rendimiento (HTS) automatizado (Cree *et al.* (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el único reactivo (reactivo de CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en medio complementado con suero. No se requieren múltiples etapas de lavado de las células, retirada del medio y pipeteo. El sistema detecta tanto como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos a los 10 minutos después de añadir el reactivo y mezclar.

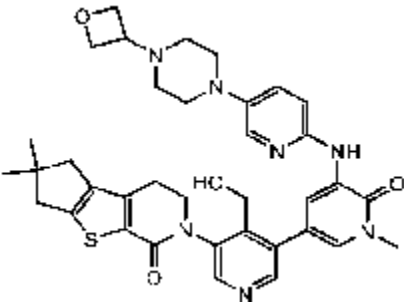
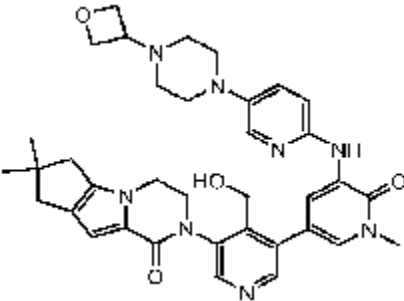
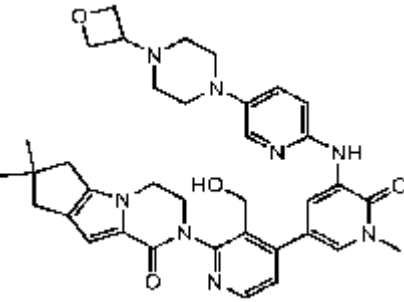
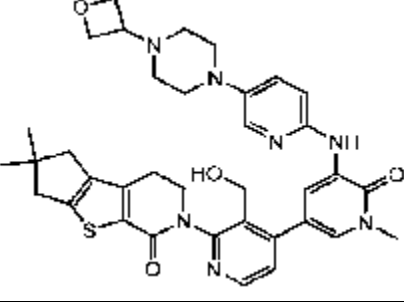
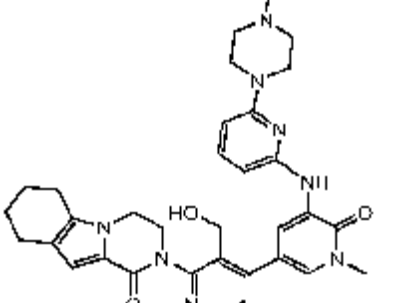
El formato "añadir-mezclar-medir" homogéneo da como resultado la lisis de las células y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente "de tipo resplandeciente" producida por la reacción de la luciferasa, que, en general, tiene una semivida mayor de cinco horas, dependiendo del tipo de célula y medio usados. Las células viables se reflejan en unidades relativas de luminiscencia (URL). El sustrato, la luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente por la luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión simultánea de ATP en AMP y generación de fotones. La semivida extendida elimina la necesidad de usar inyectores de reactivo y proporciona flexibilidad para el procesamiento continuo o en lotes de múltiples placas. Se puede usar este ensayo de proliferación de las células con diversos formatos de pocillos múltiples, por ejemplo, formato de 96 o 384 pocillos. Se pueden registrar los datos mediante un dispositivo de formación de imágenes como un luminómetro o una cámara con CCD. La luminiscencia de salida se presenta como unidades relativas de luz (URL), medidas con el tiempo.

La eficacia antiproliferativa de los compuestos ejemplares de fórmula I y combinaciones con agentes quimioterápicos se mide mediante el ensayo CellTiter-Glo® (ejemplo 908) frente a determinadas líneas celulares de tumores hemáticos. Se establecen los valores de CE₅₀ para los compuestos y combinaciones sometidos a prueba.

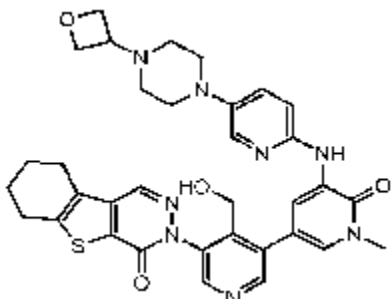
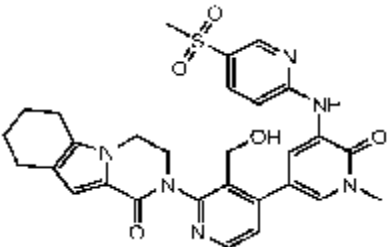
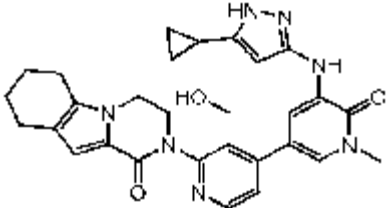
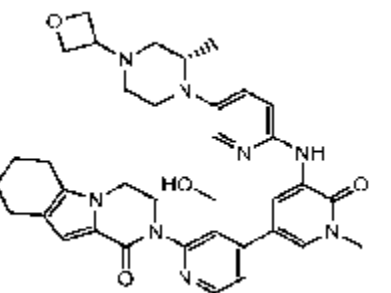
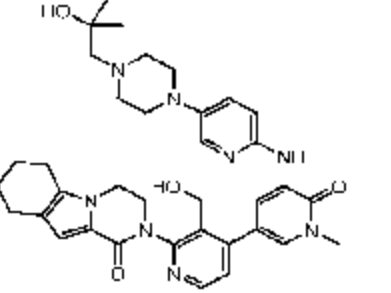
Los compuestos de fórmula I ejemplares en las tablas 1 y 2, se prepararon, caracterizaron y sometieron a prueba para determinar la inhibición de Btk de acuerdo con los procedimientos de la presente invención y tienen las siguientes estructuras y denominaciones correspondientes (ChemDraw Ultra, versión 9.0.1 y ChemBioDraw, versión 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Si más de una denominación se asocia con el compuesto de fórmula I o intermedio, la estructura química definirá el compuesto (solo los ejemplos 107, 108, 130, 141, 144, 150, 153, 158, 163, 164, 168, 173, 179, 180, 185 y 188 forman parte de la invención).

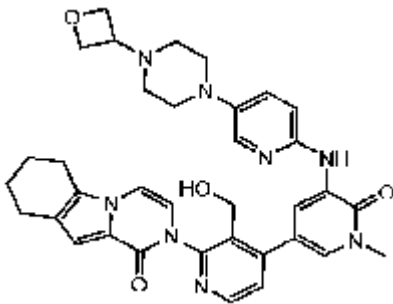
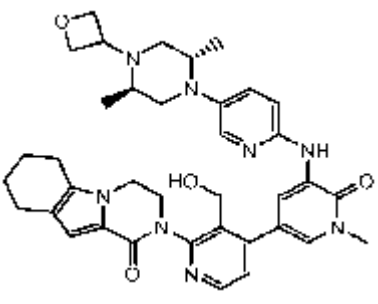
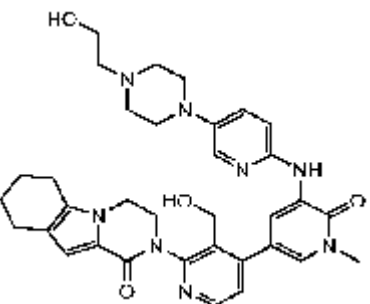
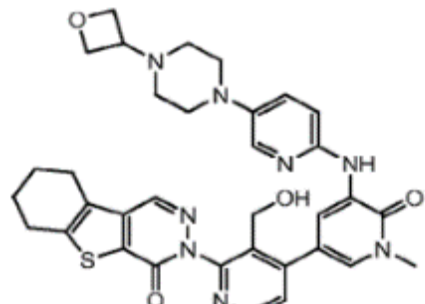
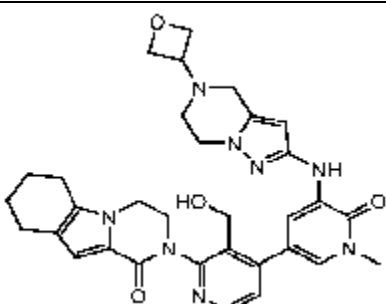
Tabla 1.

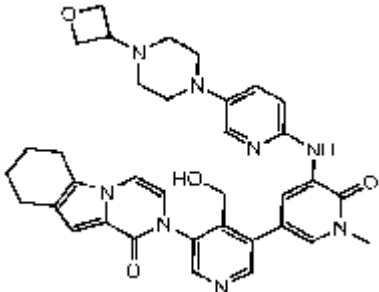
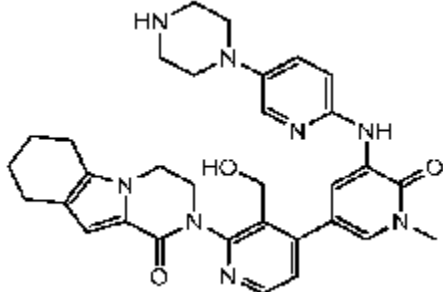
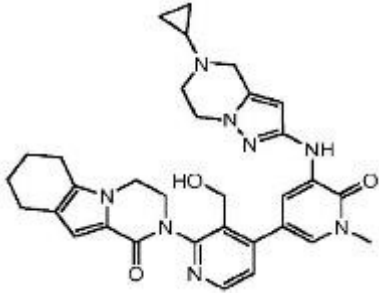
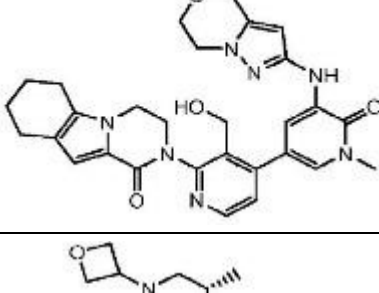
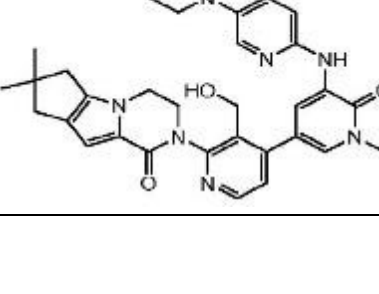
N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
101		2-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	636,74	0,132
102		2-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	594,71	0,132
103		2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	636,74	0,0776
104		2-(3-(hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	636,74	0,793
105		2-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona	653,79	0,0654

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
106		6-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	667,82	0,0576
107		2-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	650,77	0,0216
108		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	650,77	0,0319
109		6-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	667,82	0,0501
110		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	594,71	2,7

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
111		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	609,68	0,131
112		2-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	636,74	0,492
113		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	554,64	0,0625
114		2-(4-{6-[4-((R)-1,4-dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-3-hidroximetil-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	622,72	0,0802
115		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	499,56	0,286

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
116		3-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	652,77	0,377
117		2-[3'-hidroximetil-5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	574,65	0,396
118		2-[5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	525,60	0,608
119		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	650,77	0,0356
120		2-(3'-hidroximetil-5-{5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	652,79	0,283

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
121		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	634,73	0,0323
122		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	664,80	0,0127
123		2-(5-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	624,73	0,0331
124		3-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	652,77	0,0362
125		2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	596,68	0,0873

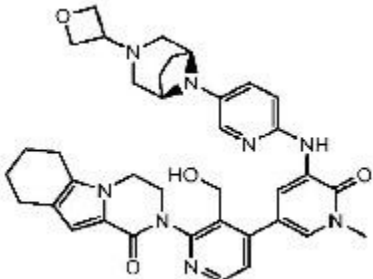
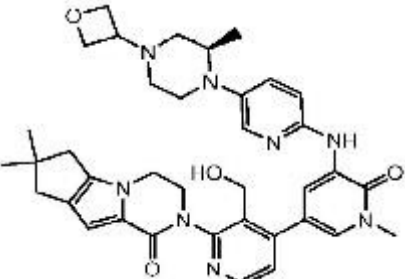
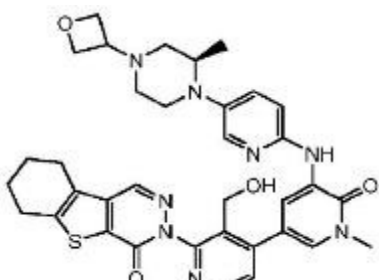
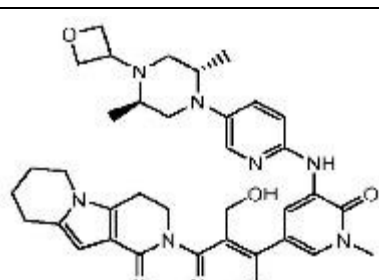
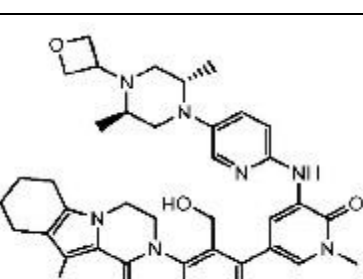
N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
126		2-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	634,73	0,138
127		2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	580,68	0,141
128		2-[5-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	580,68	0,0918
129		2-[5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	541,60	0,0917
130		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	664,80	0,012

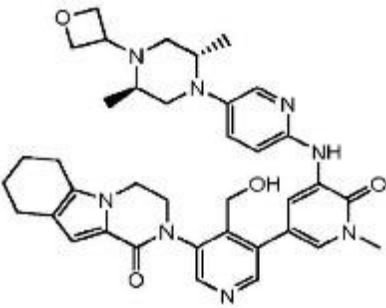
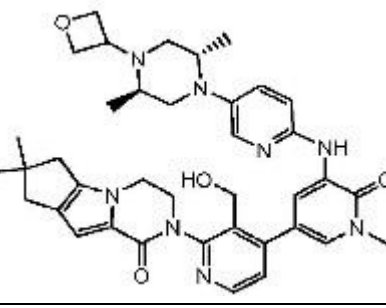
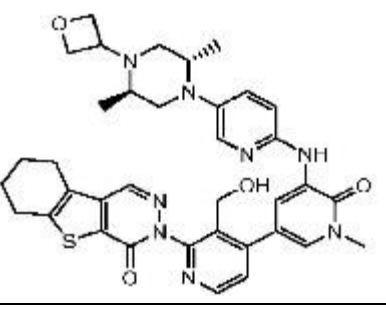
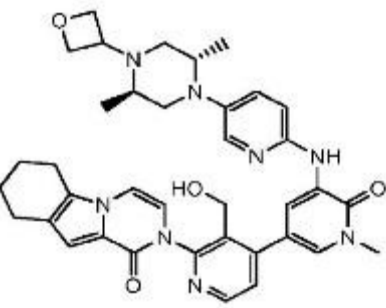
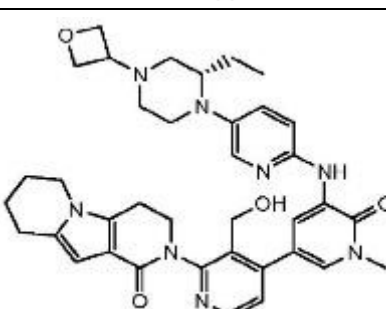
N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
131		2-{5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	664,80	0,0155
132		2-{4-[5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	542,59	0,263
133		2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	555,63	0,227
134		10-fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	654,73	0,0944
135		10-fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	572,63	0,107

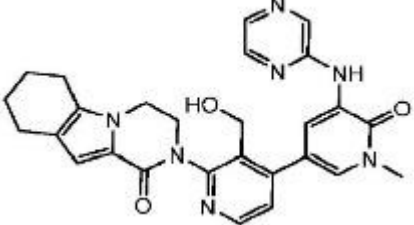
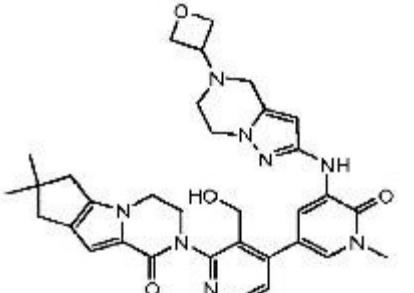
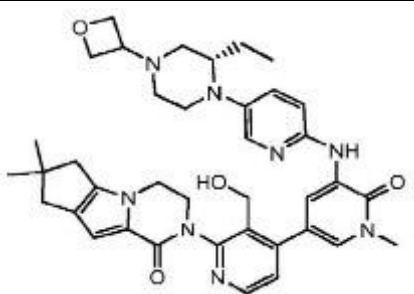
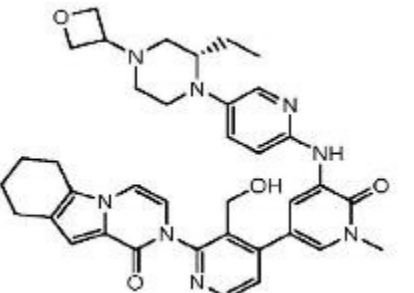
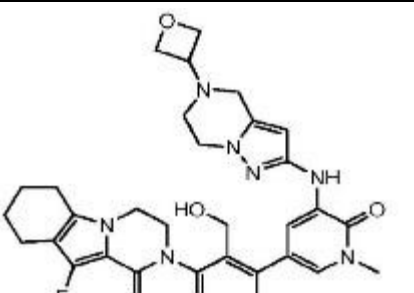
N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
136		10-fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	668,76	0,030
137		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	650,77	0,0646
138		2-[4-hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	554,64	0,353
139		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	636,74	0,326
140		7,7-difluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	686,75	0,308

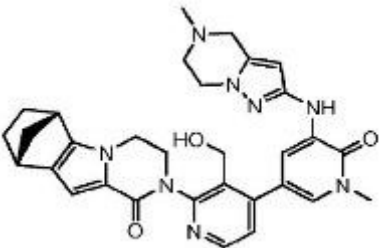
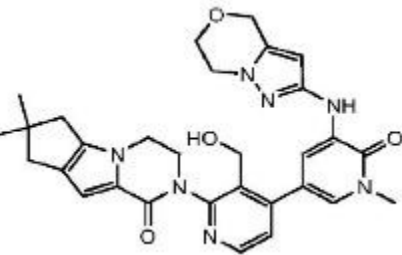
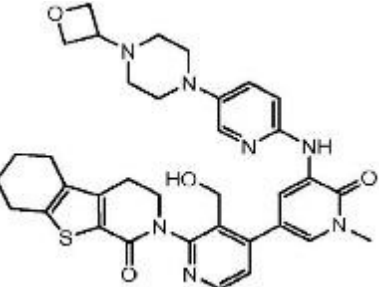
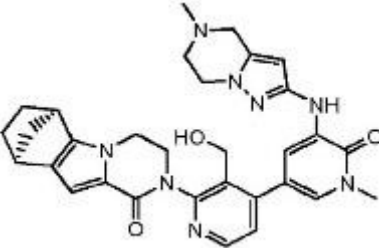
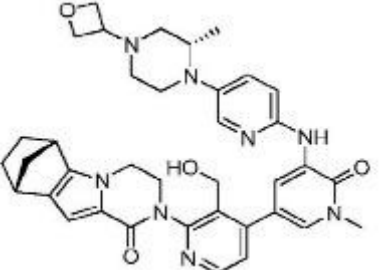
N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
141		2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	568,67	0,0266
142		2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	497,55	2,1
143		6-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	528,63	0,0309
144		2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	511,58	0,106
145		6-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	681,85	0,0147
146		10-fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	515,54	0,0856

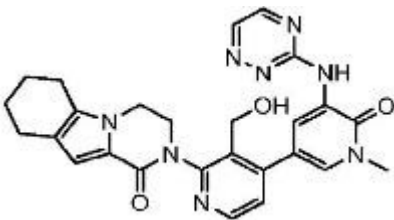
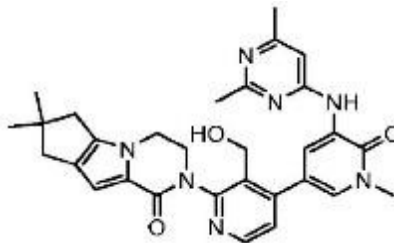
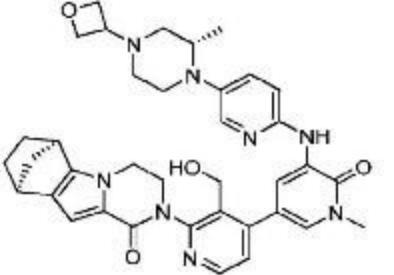
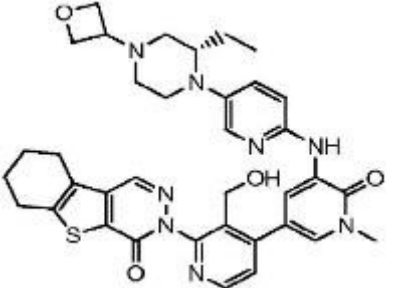
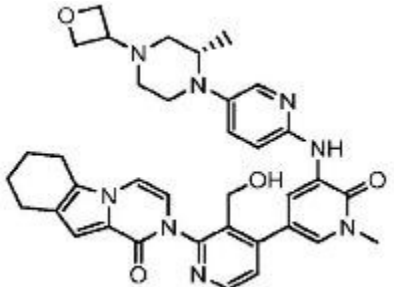
N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
147		2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diazafluoren-1-ona	554,64	0,32
148		2-{3'-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	692,81	5
149		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diazafluoren-1-ona	650,77	0,0454
150		2-[4-hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	568,67	0,0316
151		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	648,75	0,0455

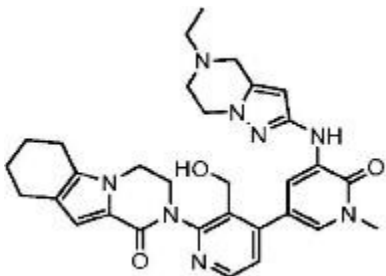
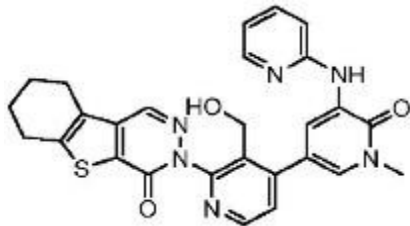
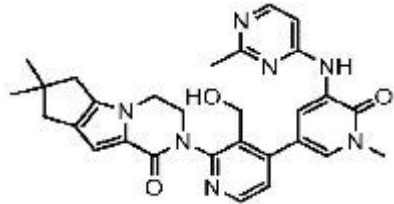
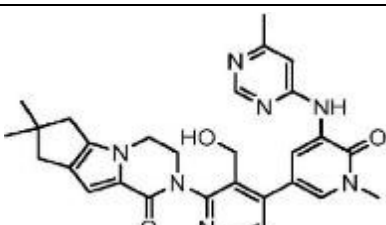
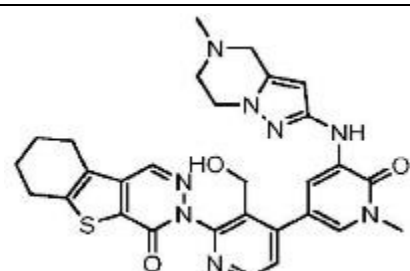
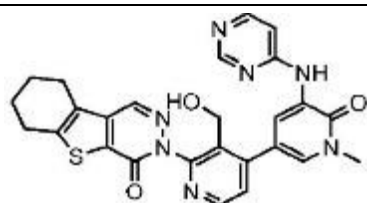
N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
152		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	662,78	0,188
153		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	664,80	0,0238
154		3-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	666,79	0,0374
155		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	664,80	0,0454
156		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	682,79	0,0145

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
157		2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	664,80	0,0298
158		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	678,82	0,020
159		3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	680,82	0,082
160		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	662,78	0,0547
161		2-{5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	664,80	0,064

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
162		2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	497,55	0,434
163		2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	610,71	0,0228
164		2-[5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	678,82	0,029
165		2-{5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	662,78	0,0417
166		10-fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	614,67	0,155

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
167		2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	566,65	0,119
168		2-[5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	555,63	0,0635
169		2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona	653,79	0,206
170		2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	566,65	0,335
171		(1S,11R)-6-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0 ^{2,10} .0 ^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona	662,78	0,036

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
172		2-(4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	498,54	5
173		2-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	539,63	1
174		(1R,11S)-6-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0 ^{2,10} .0 ^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona	662,78	0,101
175		3-{5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	680,82	0,0466
176		(S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	648,75	0,0375

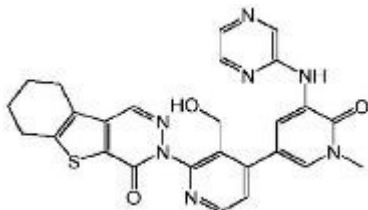
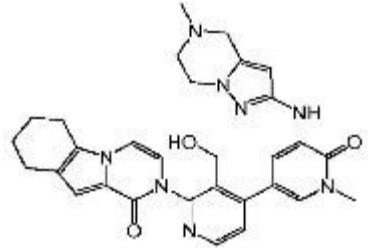
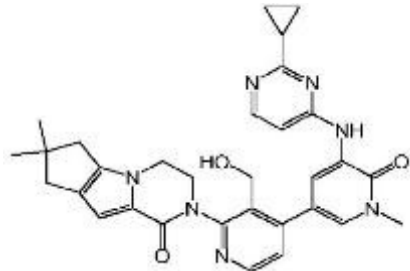
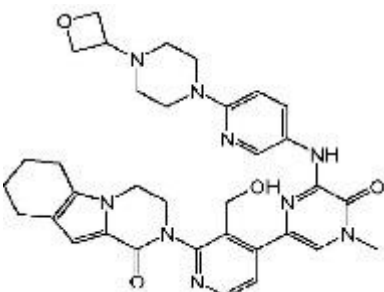
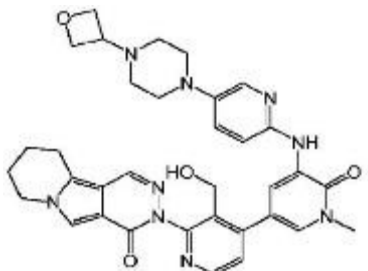
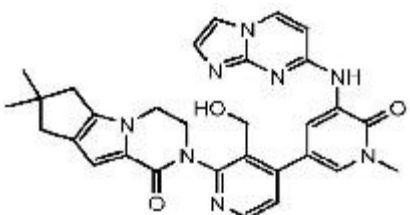
N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
177		2-(4-(5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	568,67	0,107
178		3-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	512,58	1,1
179		2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	525,60	0,209
180		2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	525,60	0,245
181		3-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	570,67	0,144
182		3-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	513,57	0,813

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
183		10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	514,55	0,906
184		6-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	528,63	0,601
185		2-{3-hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	550,61	1,3
186		10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	515,54	1,6
187		2-(4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	664,80	0,0451
188		2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	511,57	0,601

N.º	Estructura	Nombre de la IUPAC	Peso molecular	CI70 para FACS en sangre Hu para CD69 (µM)
189		2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	637,73	0,652

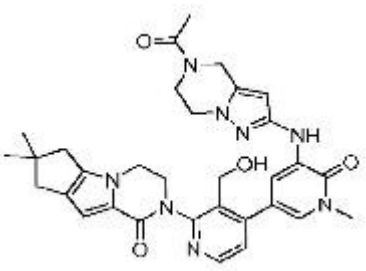
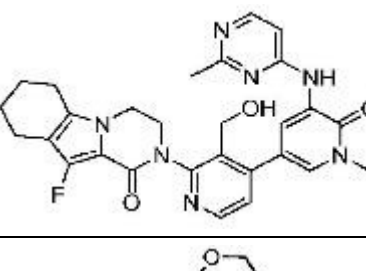
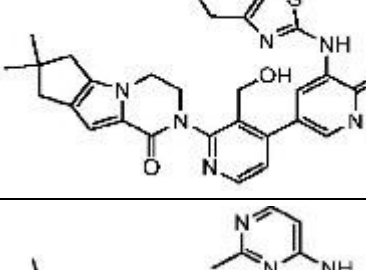
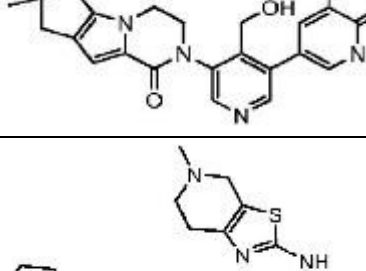
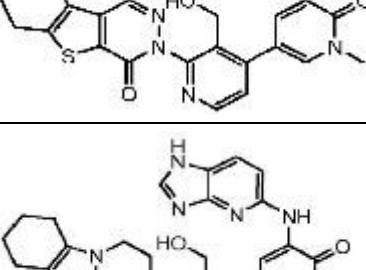
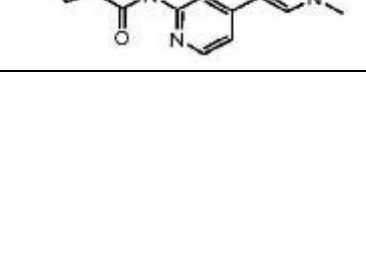
Tabla 2.

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
190		2-[4-[5-[[5-[2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0704
191		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,0435
192		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona	1,1
193		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona	0,0995

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
194		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	1,2
195		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,101
196		3-[4-[5-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,325
197		2-[3-(hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,3
198		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizín-4-ona	6
199		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,934

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
200		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,636
201		3-[3-(hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	3,3
202		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona	7,3
203		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0605
204		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona	0,436
205		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,114

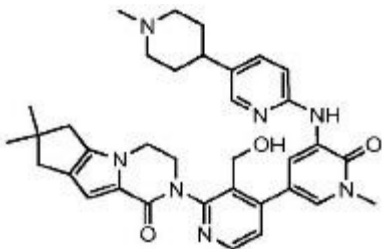
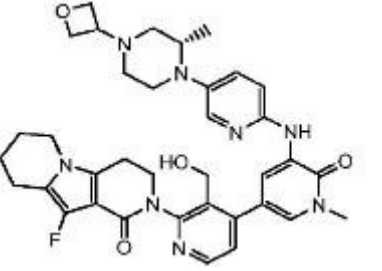
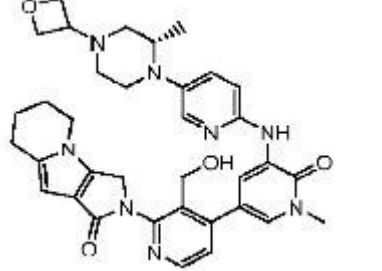
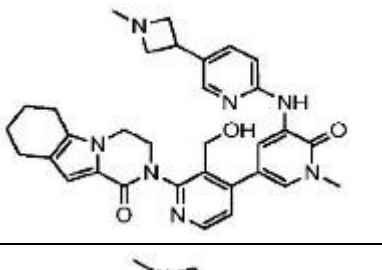
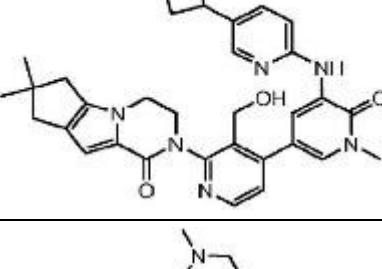
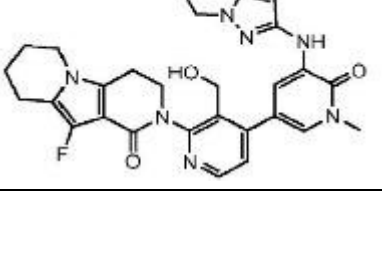
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
206		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-(1-metilazetidín-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,15
207		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-(1-metilazetidín-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0414
208		2-[4-[5-[(5-etil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,58
209		2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,116
210		2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridin-3-carboxamida	0,914
211		2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridin-3-carboxamida	2,1

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
212		3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0152
213		10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,62
214		3-[4-[5-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,124
215		3-[4-(hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,457
216		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,357
217		2-[3-(hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,9

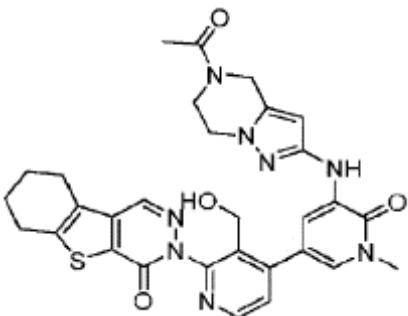
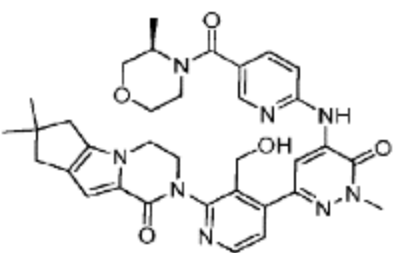
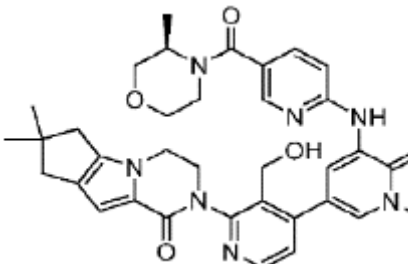
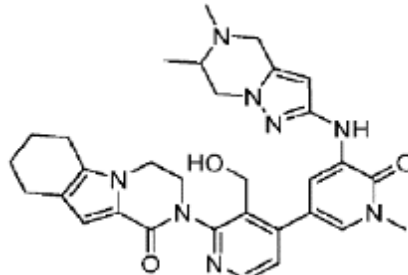
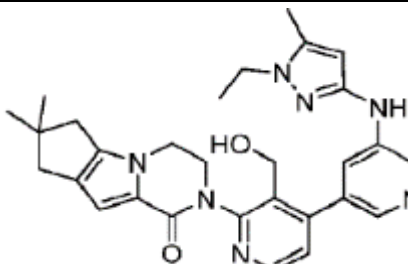
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
218		3-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0741
219		3-[4-[6-(3-aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,204
220		5-[2-(3,4,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona	1,6
221		3-[4-[5-[(6-amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,121
222		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,178
223		10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,43

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
224		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0307
225		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,766
226		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,117
227		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,73
228		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,369
229		3-[4-[5-[(2-etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,583

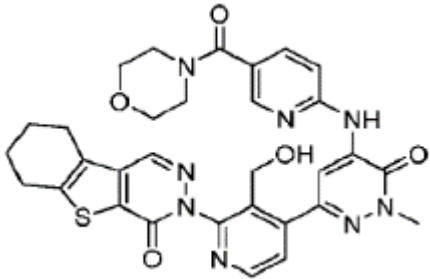
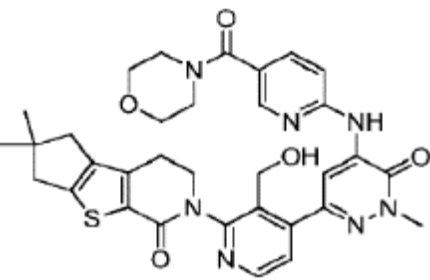
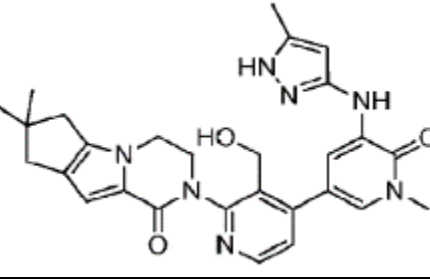
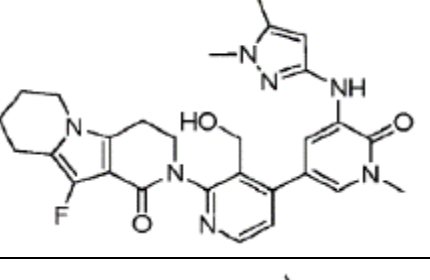
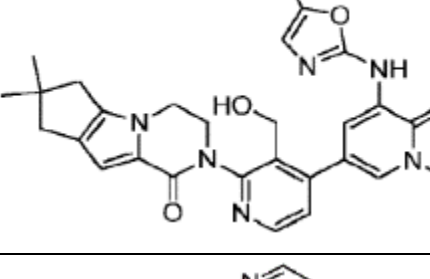
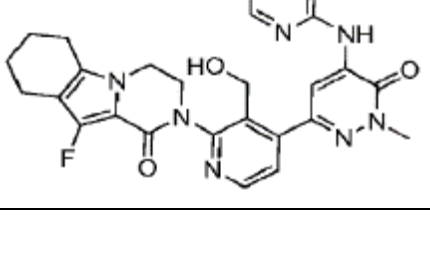
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
230		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,179
231		10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0624
232		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0518
233		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0657
234		2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,183
235		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,112

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
236		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0336
237		10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,0461
238		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona	5
239		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,153
240		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0229
241		10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,19

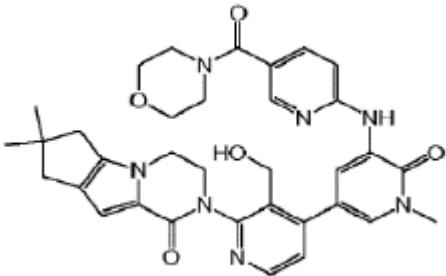
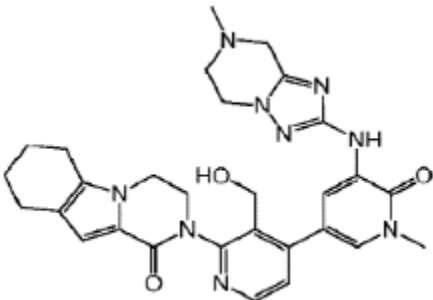
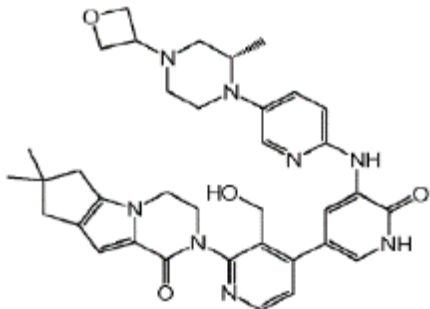
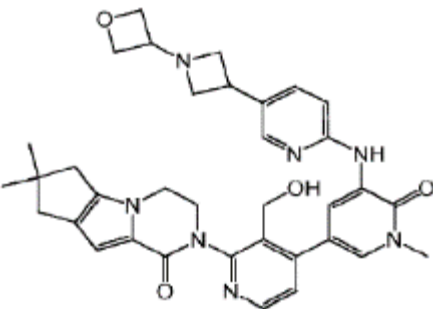
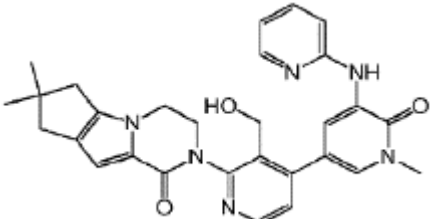
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
242		2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	1,2
243		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,8
244		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,138
245		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazín-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,065
246		2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	1,7

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
247		3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,145
248		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0703
249		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0177
250		2-[4-[5-[(5,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,171
251			
252		3-[4-[5-[(1-etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,252

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
253		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0164
254		3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,0373
255		2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,094
256		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,08
257		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0216

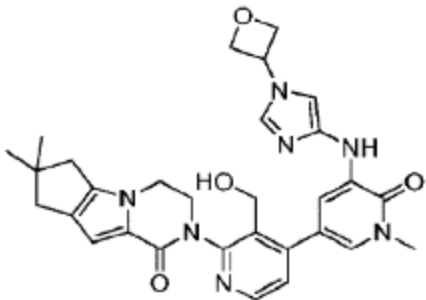
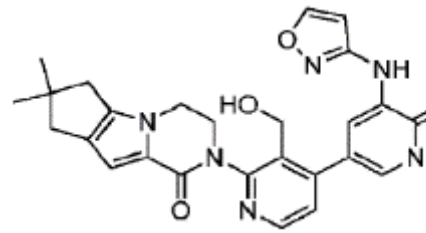
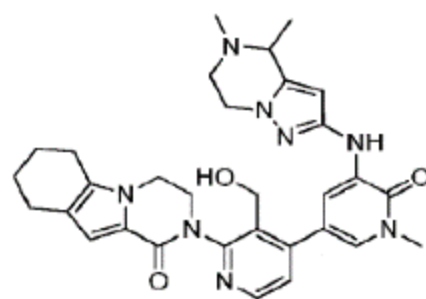
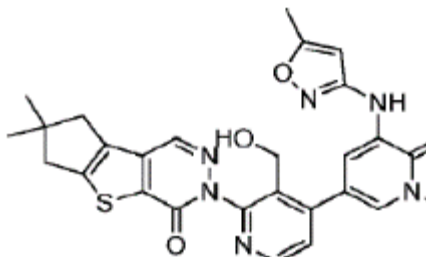
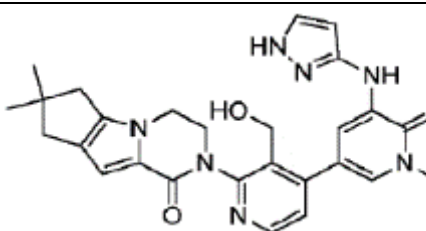
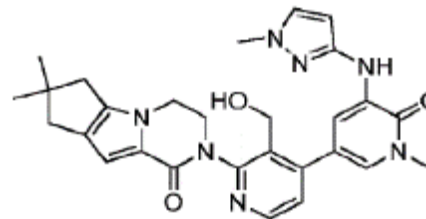
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
258		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,646
259		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,301
260		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0606
261		2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	2,9
262		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,577
263		10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,2

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
264		3-[3-(hidroximetil)-4-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,653
265		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-propanoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0091
266		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0293
267		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,225
268		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,212

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
269		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0251
270		2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	5,9
271		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0245
272		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,034
273		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,299

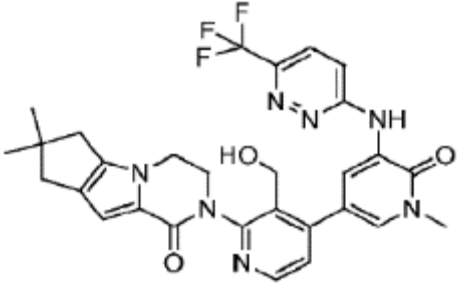
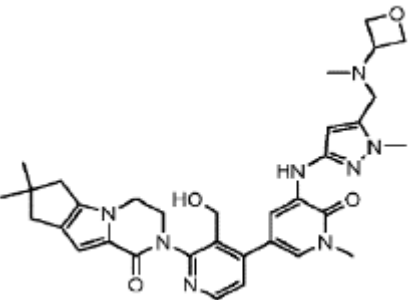
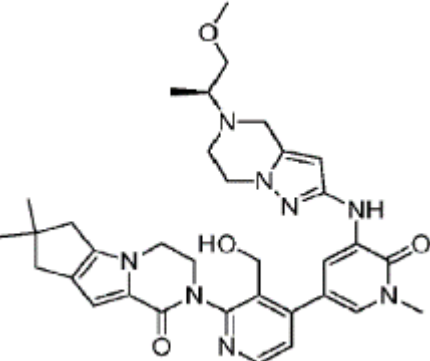
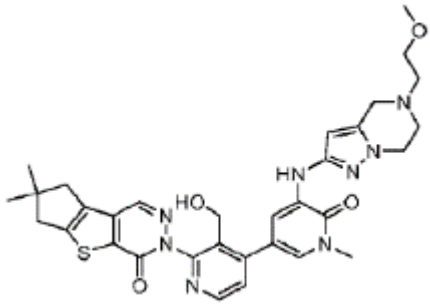
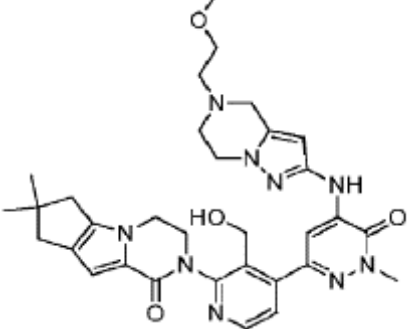
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
274		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,466
275		3-[4-[5-[(5-fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,423
276		6-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridin-3-carbonitrilo	0,358
277		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,339
278		3-[4-[5-[(5-ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	3,2
279		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	2,1

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
280		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolin-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0141
281		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil]amino)-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,718
282		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,0174
283		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,143
284		10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,131

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
285		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,175
286		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,167
287		2-[4-[5-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,127
288		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,229
289		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,214
290		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,113

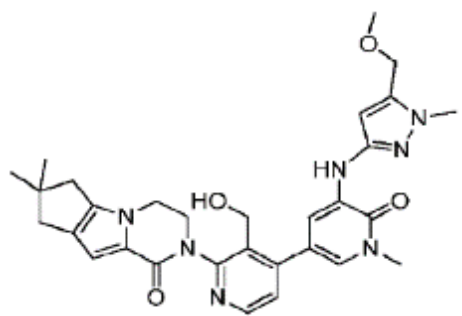
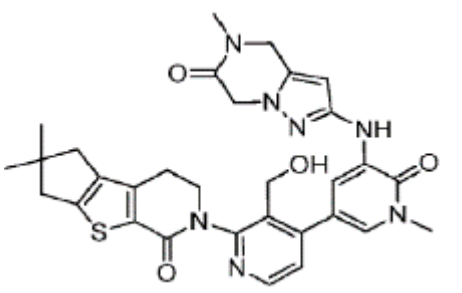
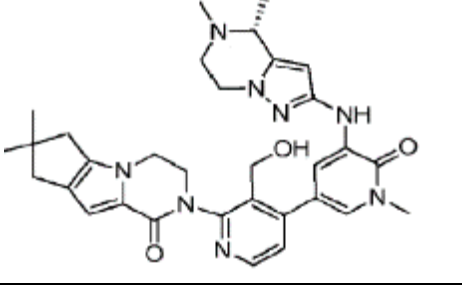
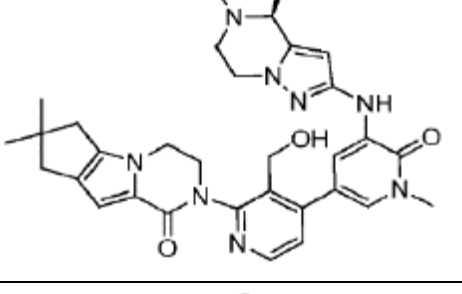
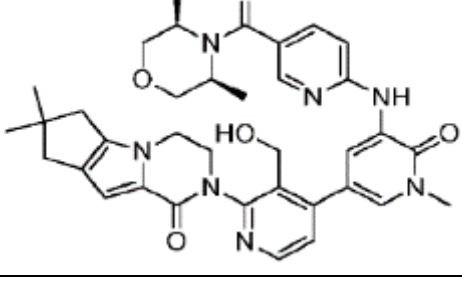
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
291		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,843
292		3-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,118
293		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0691
294		3-[4-[5-[(5- <i>terc</i> -butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,276
295		3-[4-[5-[(5-etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,134

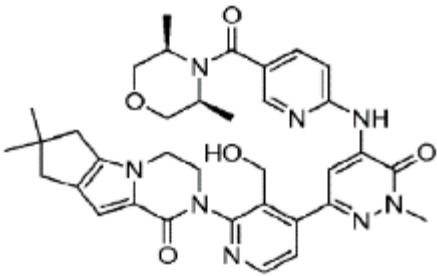
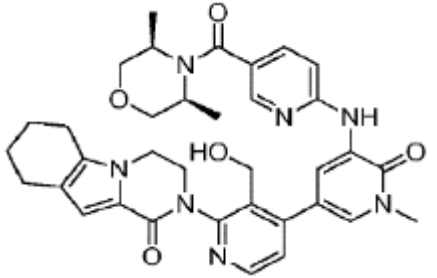
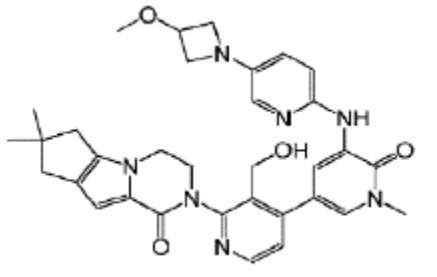
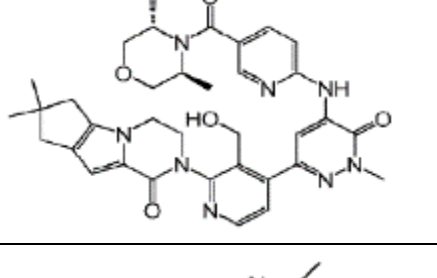
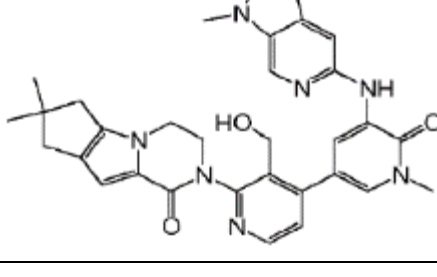
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
296		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0193
297		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,14
298		5-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazin-2-carbonitrilo	0,869
299		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoaxazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	2,1
300		(R)-2-(3'-(hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	0,024

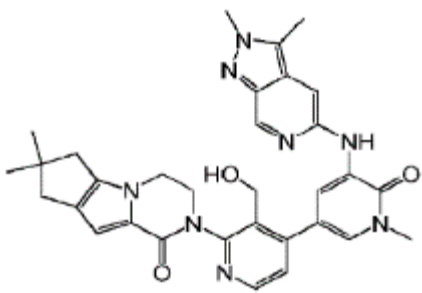
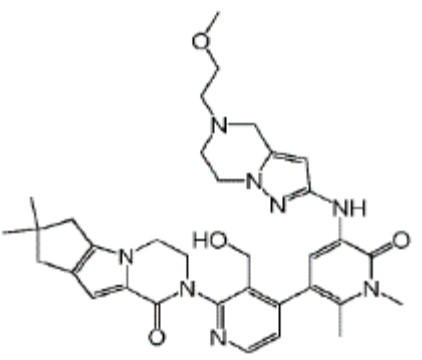
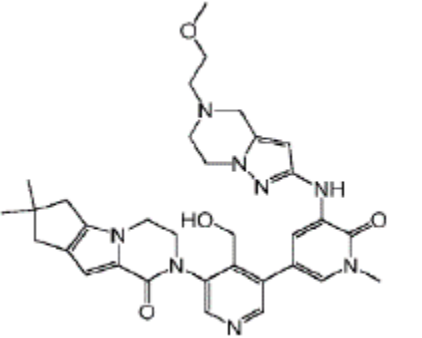
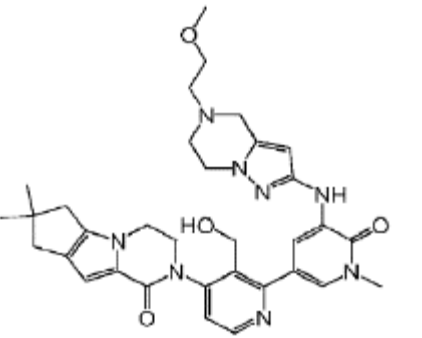
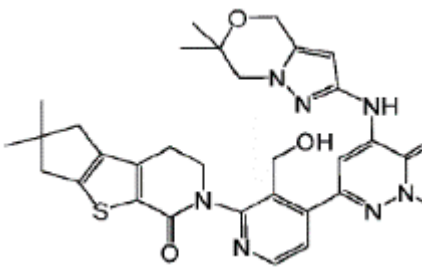
N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
301		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	1,3
302		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0228
303		(S)-2-(3'-(hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	0,0179
304		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,04
305		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0832

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
306		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,602
307		3-[4-[6-[(1,3-dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	
308		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,0546
309		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0398
310		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,119

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
311		3-[4-[5-[(5-ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,158
312		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	5,6
313		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0191
314		3-[4-[5-[[5-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0446
315		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidin-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,015

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
316		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0202
317		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,0586
318		(R)-2-(5-((4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	0,108
319		(S)-2-(5-((4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	0,0167
320		3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0468

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
321		3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,112
322		2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0796
323		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,279
324		3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0858
325		3-[4-[5-[(1,3-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	1,4

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
326		3-[4-[5-[(2,3-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	1,4
327		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	2,2
328		3-[4-(hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0124
329		3-[3-(hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,11
330		3-[4-[5-[(6,6-dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,235

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
331		3-[3-(hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	
332		3-[4-[5-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0919
333		3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,209
334		3-[4-[5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,193
335		3-[4-[5-[(6,6-dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,0528

N.º	Estructura	Denominación de la IUPAC	(CI70) FACS en sangre Hu para CD69
336		2-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,33
337		3-[4-[5-[[1,2-dimetilimidazol-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,613
338		3-[2-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo	0,0178
339		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0535
340		3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0207

ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intrarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, incluyendo perfusión o de otro modo poniendo en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferente puede variar, por ejemplo, con la afección del destinatario. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una pastilla, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Si el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar a pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (c.v.d), dos veces al día (d.v.d) o con mayor frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, 20 factores de toxicidad pueden influir en la dosificación y en la pauta de administración. Cuando se administra por vía oral, la pastilla, cápsula o comprimido se puede ingerir diariamente o con menos frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. La pauta se puede repetir durante una serie de ciclos de tratamiento.

COMPUESTOS PARA SU USO EN LOS PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO CON LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Solo los compuestos como se reivindica para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, lupus, urticaria y esclerosis múltiple forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención son útiles para tratar a un paciente humano o animal que padece una enfermedad o trastorno que surge del crecimiento, función o comportamiento celular anómalo asociado con la cinasa Btk, tal como un trastorno inmunitario, cardiovascularopatía, infección vírica, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, que, por tanto, se puede tratar mediante un procedimiento que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define anteriormente. Un paciente humano o animal que padece cáncer también se puede tratar mediante un procedimiento que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define anteriormente. De este modo, la afección del paciente se puede mejorar.

Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamífero, organismos o procesos patológicos asociados, tales como inflamación sistémica y local, enfermedades inmunoinflamatorias, tales como artritis reumatoide, supresión inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), vasculitis asociada a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y para efectos protectores de las articulaciones generales.

Los compuestos para su uso en los procedimientos también incluyen tratar dichas enfermedades tales como enfermedades artríticas, tales como artritis reumatoide, artritis monoarticular, artrosis, artritis gotosa, espondiloartritis; enfermedad de Behçet; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gramnegativa, sepsis grampositiva y síndrome del choque tóxico; síndrome de lesión multiorgánica después de septicemia, traumatismo o hemorragia; trastornos oftálmicos, tales como conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, uveítis y oftalmopatía asociada a tiroides; granuloma eosinófilo; trastornos pulmonares o respiratorios, tales como asma, bronquitis crónica, rinitis alérgica, SDRA, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuritis, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía, bronquiectasia y toxicidad del oxígeno pulmonar; lesión por reperusión del miocardio, cerebro o extremidades; fibrosis, tal como fibrosis quística; formación de queloides o formación de tejido cicatricial; aterosclerosis; enfermedades autoinmunitarias, tales como lupus eritematoso diseminado (LED), tiroiditis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes, y síndrome de Reynaud; y trastornos de rechazo de trasplante, tales como EICH y rechazo de aloinjertos; glomerulonefritis crónica; enfermedades intestinales inflamatorias, tales como enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EIIc), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enterocolitis necrosante; dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis o urticaria; fiebre y mialgias debidas a infección; trastornos inflamatorios del sistema nervioso central o periférico, tales como meningitis, encefalitis y lesión en el cerebro o médula espinal debida a un traumatismo leve, síndrome de Sjögren; enfermedades que implican diapedesis leucocitaria; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo; choque hipovolémico; diabetes mellitus de tipo I; hipersensibilidad aguda y retardada; estados de la enfermedad debidos a discrasia leucocitaria y metástasis; lesión térmica; síndromes asociados a la transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citocinas.

Los compuestos para su uso en los procedimientos también incluyen tratar un cáncer seleccionado de mama, ovario, cuello del útero, próstata, testículos, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, tricoleucocitos, cavidad bucal, nasofaríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, leucemia hodgkiniana, bronquios, tiroides, hígado y conductillo biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrio, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfocítica crónica (LCC), leucemia mieloide, cavidad oral y faringe, linfoma no hodgkiniano, melanoma y adenoma de colon vellosos.

Los compuestos para su uso en los procedimientos pueden tener utilidad en el tratamiento de sujetos que están o pueden estar sujetos a lesión por reperfusión, es decir, una lesión resultante de situaciones en las que un tejido u órgano experimenta un periodo de isquemia seguido de reperfusión. El término "isquemia" se refiere a la anemia tisular localizada debida a la obstrucción de la entrada de sangre arterial. La isquemia transitoria seguida de reperfusión da como resultado de manera característica la activación y trans migración de neutrófilos a través del endotelio de los vasos sanguíneos en el área afectada. La acumulación de neutrófilos activados, a su vez, da como resultado la generación de metabolitos reactivos del oxígeno, que dañan los componentes del tejido u órgano implicado. Este fenómeno de "lesión por reperfusión" se asocia comúnmente con afecciones tales como apoplejía vascular (incluyendo isquemia focal y global), choque hemorrágico, isquemia o infarto de miocardio, trasplante de órganos y vasoespasma cerebral. Para ilustrar, la lesión por reperfusión se produce al final de los procedimientos de derivación cardíaca o durante un paro cardíaco cuando el corazón, una vez que se ha prevenido que reciba sangre, comienza a reperfundir. Se espera que la inhibición de la actividad Btk pueda dar como resultado cantidades reducidas de lesión por reperfusión en dichas situaciones.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

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

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para los que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan en general en base a disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, el principio activo (es decir, un compuesto de la presente divulgación o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para posibilitar el cumplimiento por parte del paciente de la pauta prescrita.

La composición (o formulación) farmacéutica para su aplicación se puede envasar en una variedad de modos dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para su distribución incluye un recipiente en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para prevenir el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, en el recipiente se ha depositado una ficha técnica que describe el contenido del recipiente. La ficha técnica también puede

incluir advertencias apropiadas.

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

El compuesto normalmente se puede almacenar como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, pautas, ciclos, vehículos y vía de administración, consistente con la buena práctica médica. Los factores que se deben tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el mamífero particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos por los médicos de cabecera. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para mejorar o tratar el trastorno hiperproliferativo.

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

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos, tales como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína) y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEENTM, PLURONICSTM o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16.^a edición, Osol, A. Ed. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, estando las matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (documento US 3773919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de γ -etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, de ácido láctico-glicólico degradables, tales como LUPRON DEPOTTM (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-glicólico y acetato de leuprorelina) y poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico).

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme y estrechamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y, a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de fórmula I adecuado para su administración oral se pueden preparar como unidades discretas, tales como pastillas, cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula I. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una

máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se formulan opcionalmente para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de los mismos. Los comprimidos, pastilla para chupar, pastillas, suspensiones acuosas o en aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires se pueden preparar para su uso oral. Las formulaciones de los compuestos de fórmula I pretendidas para su uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación de sabor agradable. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para retardar la disgregación y la adsorción en el tubo gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el/los ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, un 0,075 a un 20 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o bien miscible en agua. De forma alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un polialcohol, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención se puede constituir a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo conjuntamente con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También es preferente incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera conjuntamente con el aceite y la grasa constituye la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de las cremas. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de fórmula I contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfoglicérido natural, (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico por vía parenteral, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijados estériles se pueden emplear convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijado insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar de forma similar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad del ingrediente activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una

- formulación de liberación prolongada pretendida para su administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para su infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.
- Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
- Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en el ojo también incluyen colirio en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferentemente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente un 0,5 a un 20 % p/p, por ejemplo de aproximadamente un 0,5 a un 10 % p/p, por ejemplo, de aproximadamente un 1,5 % p/p.
- Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.
- Las formulaciones para su administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.
- Las formulaciones adecuadas para su administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo los tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros, tal como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para su administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos como se describe a continuación.
- Las formulaciones adecuadas para su administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen, además del ingrediente activo, dichos vehículos, que se conocen en la técnica como apropiados.
- Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (líoфильizado) que solo requiera la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para su inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables improvisadas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se cita anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.
- Por lo tanto, la invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente conjuntamente con un vehículo veterinario. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.
- ## POLITERAPIA
- Los compuestos de fórmula I se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, tal como inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinados modos de realización, un compuesto de fórmula I se combina en una formulación de combinación farmacéutica, o pauta posológica como politerapia, con un segundo compuesto terapéutico adicional que tiene propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que es útil para tratar una inflamación, trastorno de la respuesta inmunitaria o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El agente terapéutico adicional puede ser un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, agente quimioterápico, un potenciador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar una cardiopatía, un agente para tratar una hepatopatía, un agente antivírico, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de la inmunodeficiencia. El segundo agente terapéutico puede ser un

5 agente antiinflamatorio AINE. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterápico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta posológica tiene preferentemente actividades complementarias al compuesto de fórmula I de tal manera que mutuamente no se afectan de forma adversa. Dichos compuestos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito pretendido. En un modo de realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente terapéutico, tal como un AINE.

10 La politerapia se puede administrar como una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, usando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un periodo de tiempo durante el que ambos (o todos los) agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

15 Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las usadas actualmente y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

20 La politerapia puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos se: (1) coformulan y administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) administran mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante alguna otra pauta. Cuando se administra en un tratamiento de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringuillas separadas, pastillas o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante el tratamiento de alternancia, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que en la politerapia, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran conjuntamente.

30 En un modo de realización particular del tratamiento, un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar con otros agentes terapéuticos, hormonales o de anticuerpos, tales como los descritos en el presente documento, así como combinar con tratamiento quirúrgico y radioterapia. Las politerapias comprenden, por tanto, la administración de al menos un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento del cáncer. Las cantidades del/de los compuesto(s) de fórmula I y del/de los demás agente(s) terapéutico(s) farmacéuticamente activo(s) y los momentos de administración relativos se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

40 METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

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

50 Los productos metabólicos se identifican típicamente preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, más de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como una rata, ratón, conejillo de Indias, mono o al hombre, esperando un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente, puesto que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, por análisis mediante EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza del mismo modo que los estudios sobre el metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos metabólicos, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

60 ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

65 En otro modo de realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. En un modo de realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además una ficha

técnica o un prospecto del envase en o asociado con el recipiente. El término "prospecto del envase" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, 5 viales, jeringuillas, envases alveolados, etc. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de fórmula I o una formulación del mismo que sea eficaz para tratar la afección y pueda tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de fórmula I. La ficha técnica o prospecto del envase indica que la 10 composición se usa para tratar la afección de elección, tal como cáncer. Además, la ficha técnica o prospecto del envase pueden indicar que el paciente que se va a tratar tiene un trastorno, tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, jaquecas o una enfermedad o acontecimiento neurotraumático. En un modo de realización, la ficha técnica o los prospectos del envase indican que la composición que comprende un compuesto de fórmula I se puede usar para tratar un trastorno que resulta de un crecimiento celular anómalo. La ficha 15 técnica o prospecto del envase también pueden indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. De forma alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, 20 agujas y jeringuillas.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de fórmula I y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para 25 la administración simultánea, secuencial o separada de las primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesite.

En otro modo de realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente una serie de dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en orden de su uso pretendido. 30 Un ejemplo de dicho kit es un "envase alveolado". Los envases alveolados son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitaria farmacéuticas. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de recuerdo, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas o con un encarte de calendario, que designe los días en la pauta de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

De acuerdo con un modo de realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. De forma alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender 40 además un tercer recipiente que comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

En determinados otros modos de realización en los que el kit comprende una composición de fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como un frasco dividido o un envase de lámina metálica dividido, sin embargo, las composiciones separadas también se pueden 45 contener en un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es en particular ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico prescriptor.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

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

5 Las transformaciones de química sintética y las metodologías de los grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula I y los reactivos e intermedios necesarios son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.º Ed., John Wiley y Sons (1999); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1995) y ediciones posteriores de las mismas.

10 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar individualmente o como colecciones de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo, de 5 a 1000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las colecciones de compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante un enfoque combinatorio de 'división y mezcla' o mediante múltiples síntesis paralelas usando química en fase de solución o bien en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una colección de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Las figuras y ejemplos proporcionan procedimientos ejemplares para preparar los compuestos de fórmula I. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos de fórmula I. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan y analizan en las figuras y ejemplos, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, se pueden modificar adicionalmente muchos de los compuestos ejemplares preparados mediante los procedimientos descritos en vista de esta divulgación usando una química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

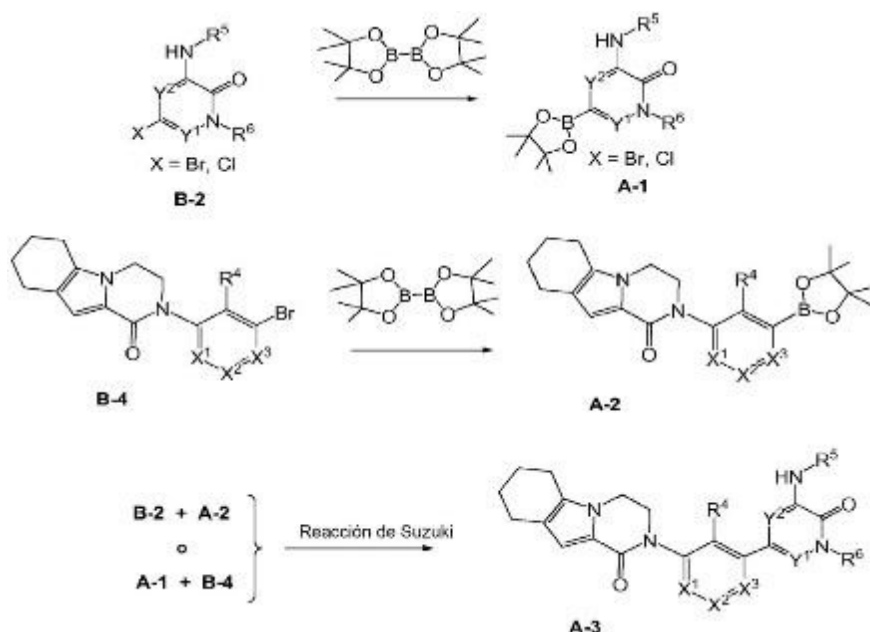
25 En la preparación de los compuestos de las fórmulas I, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno-oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, Nueva York, 1991.

35 Los procedimientos experimentales, intermedios y reactivos útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I se pueden encontrar en el n.º de ser. de EE. UU. 13/102720, "PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE", presentada el 6 de mayo de 2011, que se incorpora por referencia en su totalidad.

40 Las figuras 1-24 describen la síntesis de modos de realización ejemplares de los compuestos de fórmula I **101-124**, descritos con más detalle en los ejemplos 101-124, y pueden ser útiles para la preparación de otros compuestos de fórmula I.

PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN GENERALES

Procedimiento general: Acoplamiento de Suzuki



La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para formar enlaces carbono-carbono para unir los anillos de los compuestos de fórmula I e intermedios, tal como **A-3** (Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63:419-422; Miyauro y Suzuki (1979) Chem. Reviews 95(7):2457-2483; Suzuki (1999) J. Organometal. Chem. 576:147-168). El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediado por paladio de un haluro de heteroarilo, tal como **B-2** o **B-4**, con un ácido borónico, tal como **A-1** o **A-2**. Por ejemplo, se puede combinar **B-2** con aproximadamente 1,5 equivalentes de 4,4',4'',4'',5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y disolver en aproximadamente 3 equivalentes de carbonato de sodio como una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añade una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio de baja valencia, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). En algunos casos, se usa acetato de potasio en lugar de carbonato de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa. A continuación, se calienta la reacción a aproximadamente 140-150 °C a presión en un reactor de microondas (Biotage AB, Uppsala, Suecia) durante de 10 a 30 minutos. El contenido se extrae con acetato de etilo u otro disolvente orgánico. Después de la evaporación de la capa orgánica, el éster de boro **A-1** se puede purificar en sílice o mediante HPLC de fase inversa. Los sustituyentes son como se define, o formas protegidas o precursores de los mismos. De forma similar, se puede boronilar el intermedio de bromuro **B-4** para dar **A-2**.

El acoplamiento de Suzuki de **B-2** y **A-2**, o de **A-1** y **B-4**, da el compuesto de fórmula I o el intermedio **A-3**. Se añade éster (o ácido) borónico (1,5 eq.) **A-1** o **A-2**, y un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 eq.), a una mezcla del intermedio de halo (1 eq.) **B-2** o **B-4** en acetonitrilo y 1 M de solución acuosa de carbonato de sodio (volumen igual de acetonitrilo). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 150 °C en un microondas durante aproximadamente 15 min. CL/EM indica cuándo se ha completado la reacción. Se añade agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtra y purifica mediante HPLC para proporcionar el producto **A-3**. Los sustituyentes R¹, R², R⁴ pueden ser R¹, R², R⁴ como se define, o formas protegidas o precursores de los mismos.

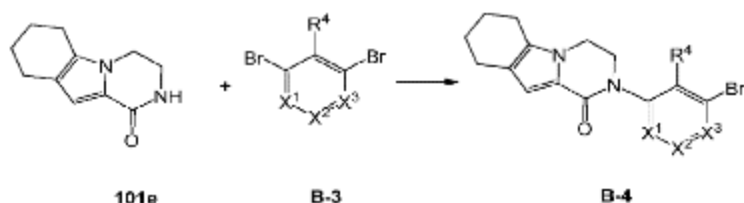
Se puede usar una variedad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki. Se pueden usar diversos catalizadores de Pd (II) y Pd (0) de baja valencia en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂ dppf CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet₃)₂], Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)₂], Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)₃/P(furilo)₃, Cl₂Pd[P(furilo)₃]₂, Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₅)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂ y los catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30 y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (documento US 2004/0254066).

Procedimiento general: Reacción de Buchwald



La reacción de Buchwald es útil para aminorar los intermedios de 6-bromo **B-1** (Wolf y Buchwald (2004) Org. Synth Coll. Vol. 10:423; Paul *et al.* (1994) Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969-5970). A una solución del intermedio de halo **B-1** en

DMF se le añade la amina apropiada R^5-NH_2 (200 % en mol), Cs_2CO_3 (50 % en mol), $Pd_2(dba)_3$ (5 % en mol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, n.º de registro CAS 161265-03-8, 10 % en mol). La reacción se calienta a aproximadamente 110 °C a presión en un reactor de microondas (Biotage AB, Uppsala, Suecia) durante aproximadamente 30 min. La solución resultante se concentra a vacío para dar **B-2**. Pueden ser útiles otros catalizadores de paladio y ligandos de fosfina.



También se pueden preparar los intermedios de N-heteroarilamida **B-4** en condiciones de Buchwald con intermedios de amida cíclica (R^7), tal como 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** y dibromuros de heteroarilo **B-3**.

PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

En los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula I puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican al grado de homogeneidad deseado mediante técnicas comunes en la técnica. Típicamente, dichas separaciones implican extracción en múltiples fases, cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos que incluyan, por ejemplo: procedimientos y aparatos de cromatografía de fase inversa y de fase normal; de exclusión por tamaño; de intercambio iónico; de líquidos de alta, media y baja presión; cromatografía analítica a pequeña escala; de lecho móvil simulado (SMB) y en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

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

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

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

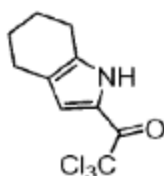
En el procedimiento (1), se pueden formar sales diastereómeras mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que tienen funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico.

Se pueden inducir las sales diastereómeras para la separación mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereómeras.

De forma alternativa, mediante el procedimiento (2), se hace reaccionar el sustrato que se va a separar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereómero (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley y Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereómeros se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereoisómeros y la hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN de ^1H para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisómeros. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisómeros se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa seguido de procedimientos para la separación de las naftilisoquinolinas atropisómeras (documento WO 96/15111). Por el procedimiento (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) WJ Lough, Ed., Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375-378). Se pueden distinguir los enantiómeros enriquecidos o purificados mediante procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétrico, tales como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

EJEMPLOS

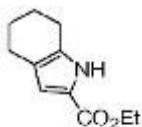
Ejemplo 101a 2,2,2-tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)etanona **101a**



101a

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (3,00 g, 24,8 mmol), cloruro de tricloroacetilo (13,5 g, 74,4 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 ml). La solución se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un rendimiento de un 100 % (6,50 g) de 2,2,2-tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)etanona **101a** como un semisólido negro: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,62 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,47 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); EM (ESI+) m/z 266,0 (M+H)

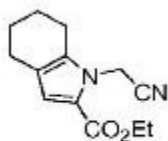
Ejemplo 101b 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **101b**



101b

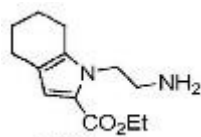
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **101a** (6,50 g, 24,8 mmol), etóxido de sodio (17,0 mg, 0,25 mmol) y etanol (40 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar un rendimiento de un 100 % (4,80 g) de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **101b** como un sólido marrón: pf 70-72 °C; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,65 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,56 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,85 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); EM (ESI+) m/z 194,1 (M+H)

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

**101c**

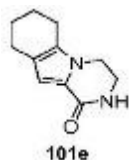
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 125 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **101b** (5,76 g, 29,8 mmol) y DMF (50 ml). La solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite de vaselina, 1,43 g, 35,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, se añadió bromoacetnitrilo (1,43 g, 35,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (450 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar un rendimiento de un 55 % (3,80 g) de 1-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **101c** como un semisólido amarillo: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,66 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,28 (c, 2H, J = 12 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 12 Hz); EM (ESI+) *m/z* 233,1 (M+H)

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

**101d**

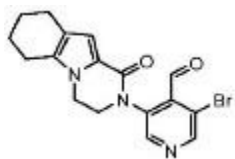
Un frasco de reactor Parr de 200 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 1,28 g de peso seco), **101c** (3,00 g, 12,9 mmol), ácido clorhídrico al 12 % (6,5 ml, 25 mmol), acetato de etilo (60 ml) y etanol (40 ml). El frasco se acopló a un hidrogenador Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50 psi (0,35 MPa) y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió el agente de filtro de tierra de diatomeas (CELITE®, Imerys Minerals California, Inc.) CELITE® 521 (4,0 g) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE® 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 x 20 ml) y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y carbonato de potasio acuoso al 10 % (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con etanol (5 ml) para dar un rendimiento de un 71 % (1,71 g) de 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **101d** como un sólido blanco: pf 102-104 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61 (s, 1H), 6,22 (a., 2H), 4,15 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,42 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, J = 7,0 Hz); EM (APCI+) *m/z* 237,2 (M+H)

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

**101e**

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

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

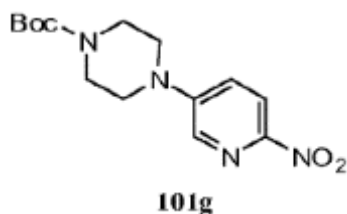


5

10

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **101e** (300 mg, 1,57 mmol), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (2) (517 mg, 1,96 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 120 mg, 0,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,2 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol) y 1,4-dioxano (8 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (de 40:1 a 20:1) para dar **101f** como un sólido amarillo pálido (350 mg, 40 %). EM: [M+H]⁺ 374.

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

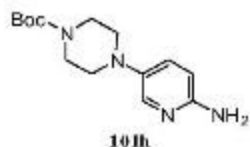


15

20

A una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (30 g, 148 mmol) en DMSO (1 l) se le añadieron K₂CO₃ (40 g, 296 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (28 g, 148 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar, se vertió en agua (2 l). El sólido precipitado se recogió y se secó a vacío. A continuación, se purificó adicionalmente mediante columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 20:1 y, a continuación, con cloruro de metileno para dar **101g** como un sólido amarillo (17 g, 37 %). EM: [M+H]⁺ 309.

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

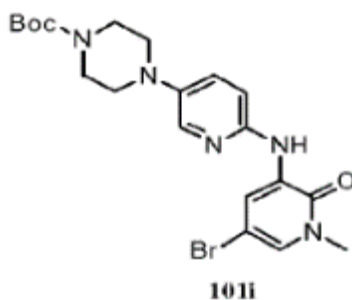


25

30

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

Ejemplo 101i 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **101i**

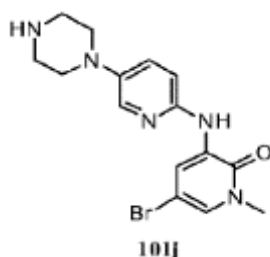


35

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **101h** (1,3 g, 4,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmol) y carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla

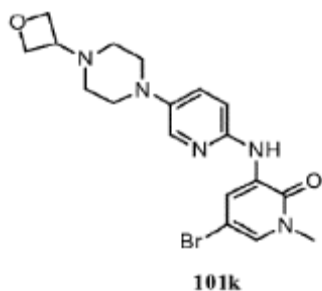
resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (272 mg, 0,47 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (430 mg, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para dar **101i** (1,3 g, 59 %). EM: $[M+H]^+$ 464.

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



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

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



Una mezcla de **101j** (2,75 g, 7,5 mmol), oxetan-3-ona (1,6 g, 22,7 mmol), NaBH₃CN (4,75 g, 22,5 mmol) y cloruro de cinc (3 g, 22,7 mmol) en metanol (125 ml) se agitó durante 5 horas a 50 °C. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 25:1 para dar **101k** (1,92 g, 61 %). EM: $[M+H]^+$ 420. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J = 2,5, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3, 1H), 7,54 (d, J = 2,5, 1H), 7,39 (dd, J = 3, 1H), 7,25 (d, J = 4, 1H), 4,56 (t, J = 6,5, 2H), 4,46 (t, J = 6,5, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,40 (m, 4H).

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **101k** (10,5 g, 25 mmol), Pin₂B₂ (15,6 g, 2,5 eq., 62 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,14 g, 0,05 eq., 1,25 mmol), X-phos (1,16 g, 0,1 eq., 2,5 mmol), AcOK (7,35 g, 3 eq., 75 mmol) y dioxano (150 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó mediante PE/EA=3/1 (80 ml) para dar **101l** como un sólido amarillo (10,5 g, 94 %). EM: $[M+H]^+$ 468.

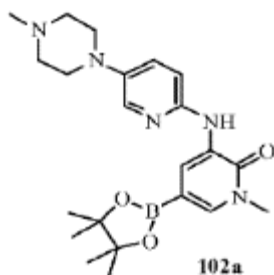
Ejemplo 101m 3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **101m**

Un tubo sellado se cargó con **101f** (200 mg, 0,53 mmol), **101l** (250 mg, 0,53 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (210 mg, 1,0 mmol) y NaOAc (85 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo/H₂O (8 ml/1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó en Combi-flash de fase inversa eluyendo con DCM/MeOH 20:1 para dar **101m** (135 mg, 40 %). CLEM: $[M+H]^+$ 635.

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

Una mezcla de **101m** (135 mg, 0,21 mmol) y NaBH₄ (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se desactivó con agua y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **101** (55 mg, 40 %). CLEM: [M+H]⁺ 637. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (t, J = 3,0, 1H), 4,56-4,40 (m, 6H), 4,19-4,12 (m, 3H), 3,95 (t, J = 3,0, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,45-2,48 (m, 6H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,69-1,70 (m, 2H)

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 1 l equipado con un agitador magnético y un termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona preparada de acuerdo con el documento US 2009/0318448, (10,0 g, 0,027 mol), bis(pinacolato)diboro (8,06 g, 0,032 mol), acetato de potasio (10,4 g, 0,11 mol) y 1,4-dioxano (200 ml). Después de que se hiciera pasar una corriente de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadió Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (582 mg, 0,795 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre agua (400 ml) y acetato de etilo (600 ml) y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico (50 ml) y hexanos (250 ml) y la suspensión se filtró. La torta de filtro se secó a vacío a temperatura ambiente para dar un rendimiento de un 27 % (3,04 g) de 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona **102a** como un sólido marrón.

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

Un tubo sellado se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **101f** (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **102a** (225 mg, 0,53 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (210 mg, 1 mmol) y NaOAc (85 mg, 1 mmol) en acetonitrilo/H₂O (8 ml/1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 20:1 para dar **102b** (135 mg, 43 %). CLEM: [M+H]⁺ 593.

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

Una mezcla de 3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **102b** (135 mg, 0,22 mmol) y NaBH₄ (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se desactivó con agua y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **102** (18 mg, 20 %). CLEM: [M+H]⁺ 595. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (t, J=3,0, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,14-4,18 (m, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,60-2,61 (m, 6H), 2,48-2,34 (m, 5H), 1,78-1,79 (m, 2H), 1,69-1,70 (m, 2H)

Ejemplo 103a 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a**

A una solución de 2-bromo-4-cloropiridina (1,6 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) enfriada a -70 °C se le añadió la solución de diisopropilamida de litio (5,0 ml, 10,0 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 5 minutos y se agitó a -70 °C durante otra 1 h. Se introdujo DMF anhidra (1,3 g) durante un periodo de 3 minutos y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, se desactivó con NH₄Cl saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x

3). La capa orgánica combinada se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) para dar **103a** como un sólido amarillo (900 mg, 48 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **103a** (800 mg, 3,5 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (665 mg, 3,5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (320 mg, 0,35 mmol), XantPhos (400 mg, 0,7 mmol), Cs_2CO_3 (2,3 g, 7,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1) para dar **103b** como un sólido amarillo (1,2 g, 50 %). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.

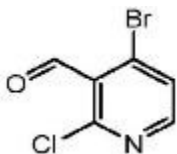
Ejemplo 103c 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **103b** (600 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (468 mg, 1,0 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (81 mg, 0,1 mmol), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (678 mg, 3,0 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para dar **103c** como un sólido amarillo (510 mg, 73 %). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 635.

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

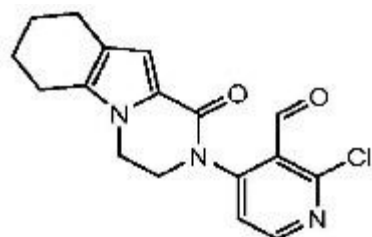
A la solución de **103c** (500 mg, 0,8 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (91 mg, 2,4 mmol) a 0 °C y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para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

Ejemplo 104a 4-bromo-2-cloronicotinaldehído **104a**



A una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (12,0 g, 60,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) enfriada a -70 °C se le añadió la solución de diisopropilamida de litio (30,0 ml, 60,0 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 30 minutos y se agitó durante otras 2 h a -70 °C. Se introdujo DMF anhidra (12,0 g) durante un periodo de 10 minutos y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, se desactivó con NaHCO_3 saturado (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) para dar **104a** como un sólido amarillo (4,0 g, 29 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **104a** (1,1 g, 5,0 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona **101e** (477 mg, 2,5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (230 mg, 0,25 mmol), XantPhos (430 mg, 0,75 mmol), Cs₂CO₃ (1,6 g, 5,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para dar **104b** como un sólido amarillo (1,1 g, 80 %). EM: [M+H]⁺ 330.

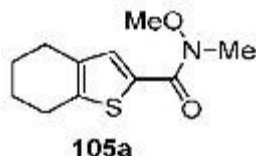
Ejemplo 104c 2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **104c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **104b** (658 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (622 mg, 2,0 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (65 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄·3H₂O (361 mg, 1,6 mmol) y tetrahidrofurano (40 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para dar **104c** como un sólido amarillo (400 mg, 63 %). EM: [M+H]⁺ 635.

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

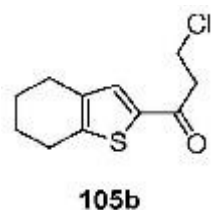
A la solución de **104c** (360 mg, 0,6 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (70 mg, 1,8 mmol) a 0 °C y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para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

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



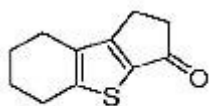
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxílico (3,00 g, 16,5 mmol), cloruro de metileno (80 ml) y DMF (60 mg, 0,825 mmol) y se enfrió a 0 °C. A la solución resultante, se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,31 g, 18,2 mmol). Después de que esta adición se completara, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido blanco resultante se disolvió en cloruro de metileno (80 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron trietilamina (5,00 g, 49,5 mmol) y *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (1,61 g, 16,5 mmol). Después de que la adición se completara, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dividió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar un rendimiento de un 88 % de **105a** (3,29 g) como un sólido blanco: pf 36-37 °C; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,82 (m, 4H); EM (APCI+) *m/z* 226,3 (M+H).

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **105a** (2,70 g, 12,0 mmol) y THF anhidro (45 ml) y la solución se enfrió a -10 °C con baño de acetona/hielo. Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (13,2 ml, 13,2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (40 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida dio un rendimiento de un 29 % (804 mg) de **105b** como un sólido blanquecino: pf 57-58 °C; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,30 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,64 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,83 (m, 4H); EM (ECI+) *m/z* 229,1 (M+H)

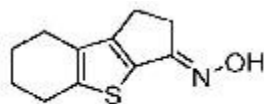
Ejemplo 105c 5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofen-3(2*H*)-ona **105c**



105c

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **105b** (800 mg, 3,51 mmol) y ácido sulfúrico al 98 % (8 ml). Después de agitar a 95 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo (50 g) y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar **105c** en un rendimiento de un 47 % (320 mg) como un sólido blanquecino: pf 75-76 °C; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 4H), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,84 (m, 4H)

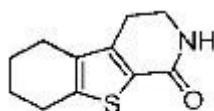
Ejemplo 105d Oxima de 5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofen-3(2*H*)-ona **105d**



105d

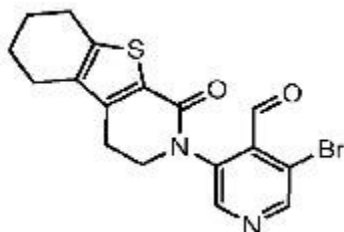
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con clorhidrato de hidroxilamina (573 mg, 8,25 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió acetato de sodio (677 mg, 8,25 mmol). La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

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

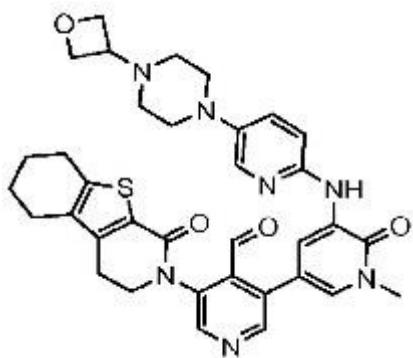


105e

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **105d** (285 mg, 1,38 mmol) y ácido fosfórico (15 g). Después de agitar a 80 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 45 °C para dar un rendimiento de un 75 % (215 mg) de **105e** como un sólido blanquecino: pf 203 °C dec; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,62 (s, 1H), 3,59 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,72 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,48 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,84 (m, 4H). EM (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H)

Ejemplo 105f 3-bromo-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridin-4-carbaldehído **105f**

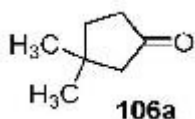
5 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (400 mg, 1,5 mmol), 8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **105e** (146 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y Pd₃(dba)₃ (70 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se evaporó en columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para dar **105f** (200 mg, 70 %). EM: [M+H]⁺ 377.

Ejemplo 105g 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridin-4-carbaldehído **105g**

Un tubo sellado se cargó con **105f** (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (240 mg, 0,51 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (230 mg, 1 mmol) y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para dar **105g** en un rendimiento de un 40 % (138 mg) como un sólido amarillo pálido. EM: [M+H]⁺ 638.

Ejemplo 105 4-hidroxi-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina **105**

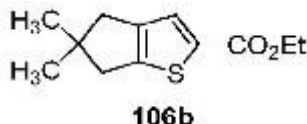
A una solución de 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridin-4-carbaldehído **105g** (130 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (22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

Ejemplo 106a 3,3-dimetilciclopentanona **106a**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una

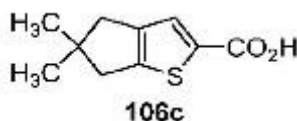
entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con éter (200 ml) y yoduro de cobre (I) (54,46 g, 0,286 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota metilítio (1,6 M en éter, 357,5 ml, 0,572 mol) a la mezcla de reacción durante 1,5 h y se agitó a 0 °C durante 2 h adicionales. Después de este tiempo, se añadió gota a gota una solución de 3-metilciclo-pent-2-enona (25 g, 0,260 mol) en éter (150 ml) durante 1,5 h. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y se vertió en sulfato de sodio decahidratado (300 g). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla se filtró y se lavó con éter (1000 ml). El filtrado se concentró y se destiló a presión reducida para dar un rendimiento de un 70 % (20,5 g) de 3,3-dimetilciclo-pentanona **106a** como un líquido incoloro: pe 50-55 °C (a 10 mmHg); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,31 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, 2H, J = 7,8 Hz); EM (ESI+) *m/z* 113,3 (M+H)

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



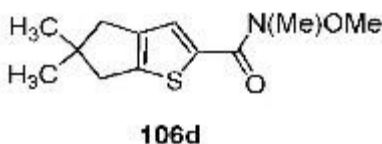
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con DMF (9,49 g, 0,100 mol) y cloruro de metileno (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota oxícloruro de fósforo (14,1 g, 0,920 mol) a la reacción durante 30 min. Una vez que esta adición se completó, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió gota a gota una solución de **106a** (11,2 g, 0,100 mol) en cloruro de metileno (100 ml) durante 1 h. A continuación, se agitó la reacción a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo picado (400 ml) y acetato de sodio (100 g, 1,22 mol). La mezcla resultante se agitó durante 45 min. Después de este tiempo, la capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 × 500 ml). A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 200 ml), seguido de salmuera (200 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. A continuación, el agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para dar el producto bruto 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído que se dispuso en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno. A continuación, se añadieron cloruro de metileno (200 ml), 2-mercaptoacetato de etilo (11,0 g, 0,092 mol) y trietilamina (30 g, 0,207 mol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta obtener un residuo naranja denso. Se añadieron etanol (200 ml) y trietilamina (30,0 g, 0,207 mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 12 h. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con éter (600 ml). La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 M (150 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar **106b** en un rendimiento de un 34 % (7,70 g) como un líquido incoloro: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 4,33 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,38 (t, 3H, J = 1,8 Hz), 1,17 (s, 6H); EM (ESI+) *m/z* 225,1

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



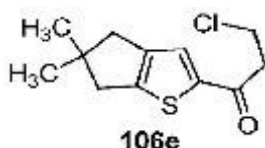
En un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se disolvió **106b** (4,00 g, 17,8 mmol) en etanol (50 ml). Se añadieron THF (50 ml), agua (50 ml) e hidróxido de litio (854 mg, 35,6 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M hasta pH 1,5 y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 × 100 ml), seguido de salmuera (100 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. A continuación, el agente de secado se separó mediante filtración. Después de evaporar el filtrado resultante, se obtuvo **106c** en un rendimiento de un 91 % (3,2 g) como un sólido blanco: pf 170-172 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,20 (s, 6H); EM (ESI-) *m/z* 195,0

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



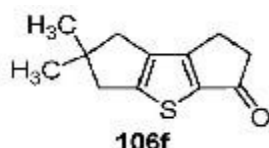
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un burbujeador dispuesto en el condensador se cargó con **106c** (2,30 g, 11,6 mmol), tolueno (25 ml), cloruro de tionilo (4,09 g, 34,9 mmol) y DMF (1 gota). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y, a continuación, se evaporó a presión reducida en un evaporador rotativo a 45 °C. El cloruro de ácido resultante se diluyó con cloruro de metileno (20 ml). En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml separado equipado con un agitador magnético se disolvieron clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,26 g, 23,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,97 g, 23,0 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) en nitrógeno y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua. Se añadió la solución del cloruro de ácido y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua (100 ml), ácido cítrico acuoso al 10 % (50 ml) y una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida en un evaporador rotativo para dar un rendimiento de un 93 % (2,60 g) de **106d** como un sólido amarillo claro: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,23 (s, 6H)

Ejemplo 106e 3-cloro-1-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-2-il)propan-1-ona **106e**



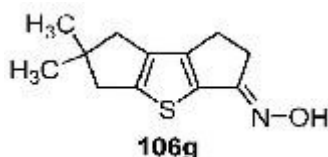
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **106d** (2,41 g, 10,0 mmol) y THF anhidro (20 ml). La solución se enfrió a -70 °C y se añadió bromuro de vinilmagnesio 1 M en THF (11 ml, 11,0 mmol) con la temperatura de reacción mantenida por debajo de -60 °C. La mezcla de reacción se agitó a de -13 a -7 °C durante 2 h y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo a -70 °C y se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter (22,5 ml, 45 mmol). A continuación, la reacción se almacenó en un congelador a -10 °C durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla se evaporó a presión reducida en un evaporador rotativo y el residuo resultante se dividió entre agua (100 ml) y éter (100 ml). El extracto de éter se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida en un evaporador rotativo para dar **106e** bruto (2,86 g, 118 %) como un aceite marrón con aproximadamente un 75 % de pureza (mediante RMN): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,30 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 2,75 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,24 (s, 6H)

Ejemplo 106f 6,6-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrodiciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona **106f**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **106e** bruto (2,86 g, 10,0 mmol, suponiendo un rendimiento cuantitativo) y ácido sulfúrico al 98 %. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dispuso en un baño de hielo/acetona y se añadió una solución fría (5 °C) de hidrogenofosfato de dipotasio (105 g, 0,603 mol) en agua (300 ml) en una porción. La mezcla resultante se agitó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo del filtrado se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida en un evaporador rotativo, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos/acetato de etilo 80:20) para dar **106f** en un rendimiento de un 37 % en dos etapas (683 mg) como un sólido marrón amorfo: pf 60-62 °C; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,92-2,87 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); CLEM (ESI+) *m/z* 207,0 (M+H)

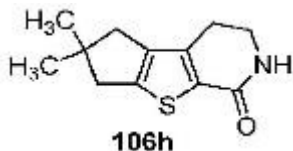
Ejemplo 106g 6,6-dimetil-1,2,6,7-tetrahidrodiciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona **106g**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con clorhidrato de hidroxilamina (688 mg, 9,90 mmol), acetato de sodio (812 mg, 9,90 mmol) y metanol (10 ml) y la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió gota a gota

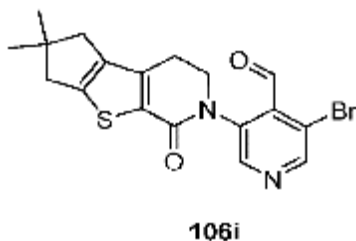
una solución de **106f** (680 mg, 3,30 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. Puesto que la reacción no se completó, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (1,15 g, 16,5 mmol) y acetato de sodio (1,35 g, 16,5 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 58 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (150 ml) y agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para dar **106g** bruto en rendimiento cuantitativo (730 mg) como un semisólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación: pf 122-124 °C; RMN de ¹H para el isómero principal (500 MHz, CDCl₃) δ 3,13-3,11 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,24 (s, 6H); EM (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H)

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



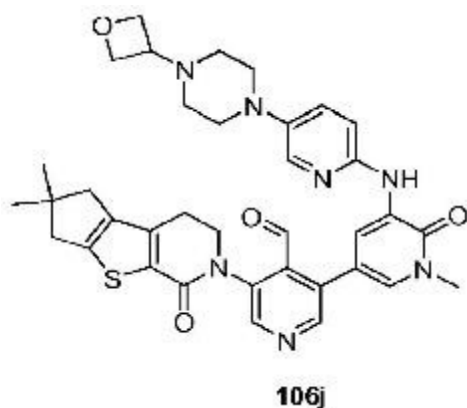
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se cargó con **106g** (700 mg, 3,16 mmol) y ácido fosfórico (25 g). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 13 h en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente gota a gota agua (50 ml) manteniendo la temperatura interna entre 10-45 °C. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, cloruro de metileno/metanol 95:5) para dar 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona **106h** en un rendimiento de un 90 % (630 mg) como un sólido blanquecino amorfo: pf 205-207 °C; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,51 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); EM (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H)

Ejemplo 106i 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-4-carbaldehído **106i**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (400 mg, 1,5 mmol), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona (**106h**) (170 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se evaporó en columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para dar **106i** (200 mg, 65 %). EM: [M+H]⁺ 405.

Ejemplo 106j 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-4-carbaldehído **106j**

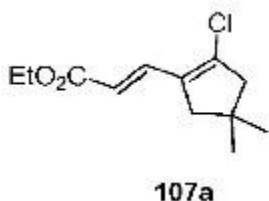


Un tubo sellado se cargó con **106i** (200 mg, 0,50 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (240 mg, 0,51 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (230 mg, 1 mmol) y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 10:1 para dar **106j** (130 mg, 40 %) como un sólido amarillo pálido. EM: [M+H]⁺ 666.

Ejemplo 106 4-hidroxitometil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8), 2(6)-dien-10-il}piridin-4-carbaldehído **106**

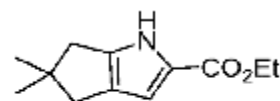
A una solución de **106j** (130 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (22 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para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

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



Los siguientes dos procedimientos se adaptaron de *Organic Preparations and Procedures Int.*, 29(4):471-498. Un matraz de fondo redondo de una única boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído (38 g, 240 mmol) en benceno (240 ml). A la solución se le añadió etoxycarbonilmetilentrifenilfosforano (84 g, 240 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h. Después de ese tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con hexanos (2 l) para extraer el producto de los subproductos de PPh₃. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de hexano al 100 % - hexano/acetato de etilo 1:1 para dar un rendimiento de un 37 % (20 g) de (E)-3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de etilo **107a**.

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

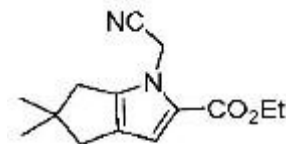


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **107a** (17 g, 74 mmol) en DMSO (100 ml). A la solución se le añadió acida de sodio (9,6 g, 150 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 8 h. Después de enfriar a ta (temperatura

ambiente), se añadieron H₂O (100 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de hexano al 100 % - hexano/acetato de etilo 1:1 para dar un rendimiento de un 37 % (5,7 g) de **107b**.

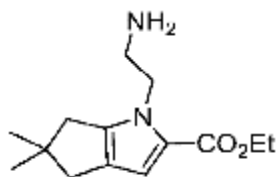
5

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

**107c**

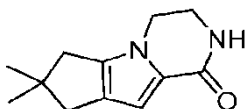
10 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **107b** (6,2 g, 30 mmol) en DMF (57 ml). A la solución se le añadió NaH (dispersión al 80 % en aceite de vaselina, 1,26 g, 42,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a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

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

**107d**

25 Un frasco de reactor Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 2,0 g de peso seco), **107c** (4,5 g, 18 mmol), ácido clorhídrico al 12 % (9,2 ml, 37 mmol), acetato de etilo (80 ml) y etanol (52 ml). El frasco se acopló a un hidrogenador Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50 psi (0,35 MPa) y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió CELITE® 521 (10,0 g) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE®
30 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 x 50 ml) y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo bruto clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **107d** se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 107e 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e**

**107e**

35

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato **107d** bruto (~18 mmol), etóxido de sodio (6,2 g, 92 mmol) y etanol (120 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante la noche. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La solución se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (15 ml) para dar 850 mg del producto deseado **107e**. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida hasta prácticamente sequedad. La solución se filtró y el sólido (1,44 g) se lavó con
40

acetato de etilo (15 ml). Los sólidos combinados se secaron a vacío para dar un rendimiento de un 61 % (2,3 g) de **107e**.

Ejemplo 107f 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-carbaldehído **107f**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (400 mg, 1,5 mmol), **107e** (155 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para dar **107f** (200 mg, 70 %). EM: [M+H]⁺ 388.

Ejemplo 107g 5-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-carbaldehído **107g**

Un tubo sellado se cargó con **107f** (200 mg, 0,51 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (240 mg, 0,51 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (230 mg, 1 mmol) y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para dar **107g** en un rendimiento de un 35 % (120 mg) como un sólido marrón. EM: [M+H]⁺ 649.

Ejemplo 107 10-[4-[1-metil-5-((5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-4-(hidroximetil)piridin-3-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107**

A una solución de **107g** (120 mg, 0,18 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (22 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **107** (72 mg, 60 %). CLEM: [M+H]⁺ 651. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,5, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (d, J=2,4, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,16 (t, J=3,0, 1H), 4,56-4,44 (m, 6H), 4,21-4,12 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,57-2,38 (m, 8H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 108a 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (3,0 g, 13,6 mmol), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (1,84 g, 9,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (826 mg, 0,9 mmol), XantPhos (1,04 mg, 1,8 mmol), Cs₂CO₃ (5,8 g, 18,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar **108a** como un sólido amarillo (730 mg, pureza: 99 %; rendimiento: 31,7 %). EM: [M+H]⁺ 344,0.

Ejemplo 108b 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído **108b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a** (350 mg, 1,02 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (476 mg, 1,02 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (83 mg, 0,10 mmol), K₃PO₄ (526 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para dar **108b** como un sólido blanco (400 mg, 61 %). EM: [M+H]⁺ 649,4.

Ejemplo 108 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **108**

A una solución de 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído **108b** (400 mg, 0,62 mmol) en metanol (30 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (70 mg, 1,86 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **108** (170 mg, 42 %). CLEM: [M+H]⁺ 651,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63

(d, $J = 2,0$, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,92 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,82 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 9,5$, 1H), 5,05 (t, $J = 6,5$, 1H), 4,72-4,64 (m, 5H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 4,5$, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 8H), 1,27 (s, 6H)

Ejemplo 109a 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **109a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (660 mg, 3,0 mmol), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **106h** (665 mg, 3,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (270 mg, 0,3 mmol), XantPhos (340 mg, 0,6 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 g, 6,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar **109a** como un sólido amarillo (105 mg, 14 %). EM: [M+H]⁺ 361.

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **109a** (75 mg, 0,2 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (94 mg, 0,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄·3H₂O (140 mg, 0,6 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para **109b** como un sólido amarillo (60 mg, 47 %). EM: [M+H]⁺ 666.

Ejemplo 109 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **109**

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

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (0,45 g, 1,08 mmol), (PinB)₂ (1,37 g, 5,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (49 mg, 0,054 mmol), X-Phos (52 mg, 0,11 mmol), KOAc (318 mg, 3,24 mmol), 1, 4-dioxano 20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **110a** bruto, que se usó directamente la siguiente reacción. EM: [M+H]⁺ 426.

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (377 mg, 1,15 mmol), **110a** (320 mg, 0,78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (130 mg, 0,16 mmol), K₃PO₄·3H₂O (52,9 mg, 0,23 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para dar **110b** como un sólido amarillo (351 mg, 76 %). EM: [M+H]⁺ 593.

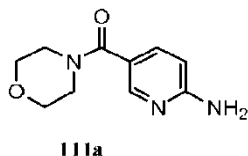
Ejemplo 110 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **110**

A la solución de **110b** (60 mg, 0,1 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (11,5 mg, 0,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **110** (26,2 mg, 49 %). CLEM: [M+H]⁺

595. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 1,5$, 1H), 8,46 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 1,5$, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,15 (d, $J = 8,5$, 1H), 5,10 (t, $J = 6,5$, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,51-4,30 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 7H), 2,47-2,39 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (d, $J = 5,0$, 3H)

5

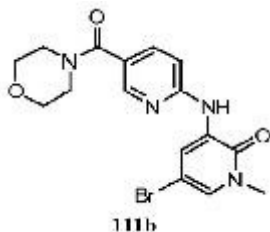
Ejemplo 111a (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a**



10 A una solución de morfolina (9,00 g, 103 mmol) en EtOH (400 ml) se le añadió EDCI (10,0 g, 52,2 mmol), HOBt (7,00 g 51,8 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (6,00 g, 43,4 mmol). Después de agitar durante 18 h, la suspensión resultante se filtró. El sólido se trituró con una mezcla de MeOH (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml) para dar **111a** como un sólido blanco (2,7 g, 30 %). CLEM: $(\text{M}+\text{H})^+$ 208 con una mezcla de MeOH (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml) para dar **111a** como un sólido blanco (2,7 g, 30 %). CLEM: $(\text{M}+\text{H})^+$ 208

15

Ejemplo 111b 5-bromo-1-metil-3-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **111b**



20 Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **101i**, el intermedio **111a** y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona se hicieron reaccionar para dar **111b** en un rendimiento de un 21 %. CLEM: $(\text{M}+\text{H})^+$ 394. RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, $J=2,5$, 1H), 8,42 (d, $J=2$, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (d, $J=2$, 1H), 7,11 (d, $J=8,5$, 1H), 3,72 (m, 8H), 3,63 (s, 3H).

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con **111b** (1,0 g, 0,25 mmol), X-phos (120 mg, 0,025 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (110 g, 0,0125 mmol), KOAc (750 mg, 0,75 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,2 g, 1,25 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar **111c** como un sólido amarillo (700 mg, 63 %). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

35

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con **111c** (450 mg, 1,26 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (413 mg, 1,26 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (102 mg, 0,126 mmol), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (85 mg, 0,352 mmol) y THF (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 7:1 para dar **111d** como un sólido amarillo (700 mg, 63 %). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 608.

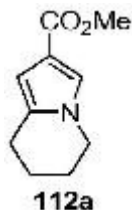
45

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

Una mezcla de **111d** (60 mg, 0,05 mmol), NaBH_4 (6,4 mg, 0,1 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **111** (27 mg, 44 %). CLEM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 610. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 8,78 (d, $J=2,0$, 1H), 8,49 (d, $J=5$, 1H), 8,26 (d, $J=2,0$,

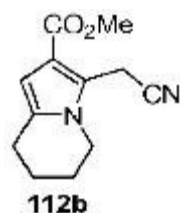
1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,60 (d, $J=2,5$, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,96 (t, $J=5$, 1H), 4,40-4,46 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 8H), 3,50 (s, 4H), 2,62-2,63 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H)

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



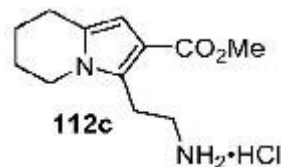
Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxílico (30,4 g, 184 mmol), DMF (1,00 g, 13,6 mmol) y cloruro de metileno (300 ml). La solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (28,0 g, 221 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se agitó durante 5 h. Después de este tiempo, la solución resultante se concentró para dar un sólido marrón. Este sólido se disolvió en metanol anhidro (400 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (57 g, 552 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante unas 2 h adicionales a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con agua (200 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se valoró con hexano (200 ml) para dar **112a** en un rendimiento de un 58 % (19,1 g) como un sólido blanco: pf 72-74 °C; RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,93 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,77 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); (APCI+) m/z 180,1 (M+H)

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

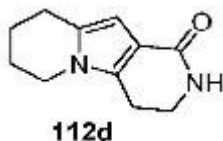


Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un embudo de adición, un termómetro y se cargó con **112a** (6,70 g, 37,4 mmol), yodoacetronitrilo (12,5 g, 74,9 mmol), sulfato de hierro (II) heptahidratado (5,20 g, 18,7 mmol) y dimetilsulfóxido (250 ml). Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (35 %, 18,2 g, 187 mmol) a la mezcla en 1 h a través de una bomba de jeringa a temperatura ambiente usando un baño de agua. Se añadió sulfato de hierro (II) heptahidratado (de 2 a 3 equivalentes) a la mezcla de reacción en porciones para mantener la temperatura entre 25 °C y 35 °C, hasta que el color de la mezcla de reacción fuera rojo intenso. Si la TLC muestra que la reacción no se completó, a continuación, se añaden más peróxido de hidrógeno (2-3 equivalentes) y más sulfato de hierro (II) heptahidratado (1-2 equivalentes) de la misma manera hasta que la reacción se complete. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se dividió entre solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de tiosulfato de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar un rendimiento de un 78 % (6,40 g) de **112b** como un aceite amarillo: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,23 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,81 (s, 3H), 2,74 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 2H); (APCI+) m/z 219,3 (M+H)

Ejemplo 112c Sal clorhidrato de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo **112c**



Se hidrogenó 3-(cianometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo **112b** con catalizador de óxido de platino en 50 psi (0,35 MPa) de hidrógeno en etanol y acetato de etilo en presencia de cloruro de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente para dar **112c** (380 mg, 1,74 mmol) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 112d 3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-*b*]indolizin-1(2*H*)-ona **112d**

5

10

15

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

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

20

25

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (400 mg, 1,5 mmol), **112d** (142 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se evaporó en columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para dar **112e** (200 mg, 70 %). EM: [M+H]

Ejemplo 112f 3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-*b*]indolizin-2(1*H*)-il)isonicotinaldehído **112f**

30

35

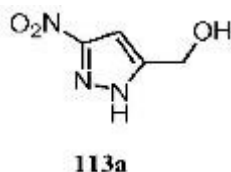
Un tubo sellado se cargó con **112e** (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona **101i** (240 mg, 0,51 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (230 mg, 1 mmol) y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para dar **112f** (138 mg, 40 %) como un sólido amarillo pálido. EM: [M+H]⁺ 635.

Ejemplo 112 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-*b*]indolizin-1(2*H*)-ona **112**

40

45

Una mezcla de **112f** (130 mg, 0,20 mmol) y NaBH₄ (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc (5 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **112** (48 mg, 34 %). CLEM: [M+H]⁺ :637. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,4, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,54 (t, *J*=6,5, 2H), 4,45 (t, *J*=5,5, 2H), 4,36-4,35 (m, 2H), 4,00-3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 6H), 2,70 (t, *J*=6,0, 2H), 2,39-2,38 (m, 4H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

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

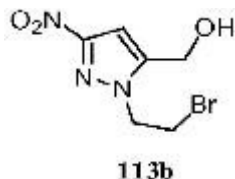
50

55

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) y THF (420 ml) y se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona. La solución de complejo de borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol) se añadió a una tasa que mantenía la temperatura de reacción interna por debajo de 5 °C. Después de que la adición se completara, el baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente

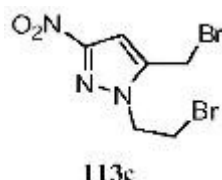
durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona, se añadió agua (70 ml) y ácido clorhídrico 4 N (70 ml) y la reacción se agitó a reflujo durante 1 h para destrozarse el complejo de borano con pirazol. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió acetato de etilo (175 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 × 50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **113a** en un rendimiento de un 94 % (24,0 g) como un sólido amarillo claro: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,90 (s.a., 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 4,53 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz); EM (ESI+) *m/z* 144,0 (M+H)

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



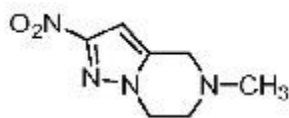
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador magnético y un termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con **113a** (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml) y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmol) se calentó a 104 °C durante 5 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió en porciones dibromoetano (329 g, 1,75 mol) (no exotérmica). A continuación, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, se añadió lentamente una solución de KH₂PO₄ (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y el agente de secado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un rendimiento de un 86 % (37,5 g) de **113b** bruto como un aceite naranja: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); EM (ESI+) *m/z* 249,9 (M+H).

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



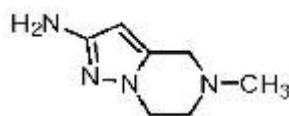
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **113b** (37,0 g, 148 mmol) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió en porciones tribromuro fosforoso (40,0 g, 148 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5 °C y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado (2 × 50 ml), salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y el agente de secado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo amarillo que se disolvió con calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadieron hexanos (aproximadamente 20 ml) y la solución se volvió turbia. La mezcla se calentó hasta que se formó un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml) y la solución se volvió transparente. Se dejó que la solución enfriara a temperatura ambiente y después de 4 h los cristales resultantes se recogieron mediante filtración a vacío. La torta de filtro se lavó con una mezcla helada 1:2 de cloruro de metileno:hexanos (2 × 20 ml) para dar 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol (19,7 g). Los filtrados combinados se evaporaron y el procedimiento se realizó de nuevo para dar unos 9,70 g adicionales de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1*H*-pirazol. Los sólidos se combinaron y se secaron a alto vacío durante 18 h para dar un rendimiento de un 57 % (26,0 g) de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol **113c** como cristales blancos: pf 95-97 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz).

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

**113d**

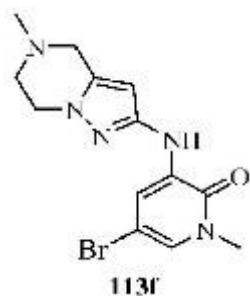
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 1 l equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con THF (350 ml), **113c** (10,0 g, 32,2 mmol), solución de metilamina 2 M en THF (113 ml, 225 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el sólido resultante se agitó con una mezcla de acetato de etilo (75 ml) y carbonato de potasio acuoso al 10 % (75 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de potasio acuoso al 10 % (75 ml), seguido de salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **113d** en un rendimiento de un 97 % (5,70 g) como un sólido amarillo: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,62 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,67 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,52 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 183,0 (M+H)

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

**113e**

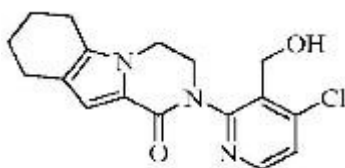
Un frasco de reactor Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 800 mg de peso seco) y una solución de **113d** (4,00 g, 2,20 mmol) en etanol (160 ml). El frasco se acopló al hidrogenador Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 45 psi (0,31 MPa) y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió CELITE® 521 (1,0 g) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE® 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 × 75 ml) y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un rendimiento de un 99 % de **113e** (3,31 g) como un sólido naranja: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,34 (s, 1H), 3,98 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,84 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,45 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 153,1 (M+H)

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

**113f**

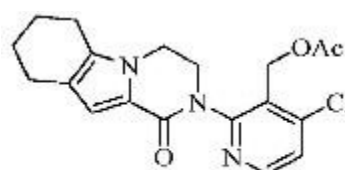
Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **113e** (1,02 g, 6,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,15 g, 8,1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (610 mg, 0,67 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (775 mg, 1,34 mmol), carbonato de cesio (4,37 g, 13,6 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (15:1, V/V) para dar **113f** (380 mg, 14 %) como un sólido blanco. CLEM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338

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

**113g**

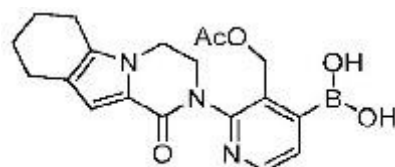
A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (380 mg, 9,0 mmol) a 10 °C y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar **113g** como un sólido amarillo (900 mg, 90 %). EM: [M+H]⁺ 332.

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

**113h**

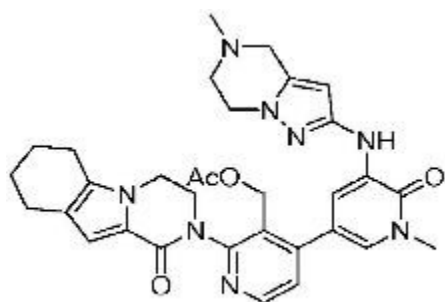
A una mezcla de **113g** (900 mg, 2,7 mol) y trietilamina (900 mg, 9,0 mol) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (600 mg, 6,0 mol) mientras se agitaba a temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía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

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

**113i**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **113h** (950 mg, 2,5 mmol), Pin₂B₂ (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmol), Pd₂(dba)₃ (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,5 mmol), AcOK (735 mg, 3 eq., 7,5 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó mediante PE/EA=3/1 (10 ml) para dar **113i** como un sólido amarillo (950 mg, 87 %). EM: [M+H]⁺ 383.

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

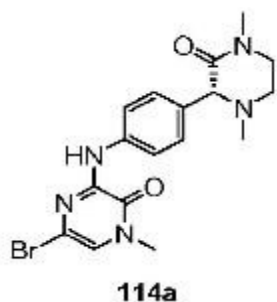
**113j**

Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **113f** (190 mg, 0,56 mmol), **113i** (215 mg, 0,56 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (47 mg, 0,056 mmol), NaOAc 1,0 M (93 mg, 1,12 mmol, 2,0 equiv.), K₃PO₄ 1,0 M (240 mg, 1,12 mmol, 2,0 equiv.) y acetonitrilo (3 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para dar **113j** (300 mg, 94 %) como un sólido marrón. CLEM: [M+H]⁺ 597

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

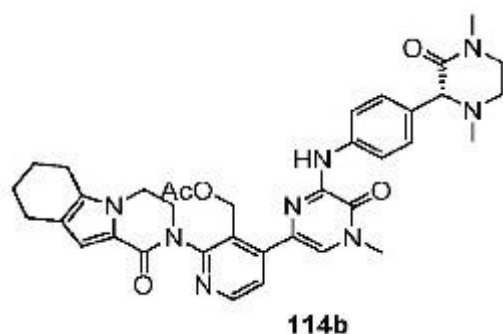
Una mezcla de **113j** (300 mg, 0,50 mmol) y LiOH·H₂O (120 mg, 2,50 mmol) en ⁱPrOH/THF (1:1, 3 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **113** (91 mg, 32 %) como un sólido blanco. CLEM: [M+H]⁺ 555. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J=5,0, 1H), 7,95 (d, J=5,0, 1H), 7,72 (d, J=2,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J=5,0, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,01-5,02 (m, 1H), 4,61-4,62 (m, 1H), 4,48-4,49 (m, 1H), 4,32-4,33 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,86-3,87 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60-3,59 (m, 2H), 2,88 (t, J=6,0, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,89-1,90 (m, 2H), 1,78-1,79 (m, 2H)

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



Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con (R)-3-(4-aminofenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona (1,08 g, 5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,47 g, 5,5 mmol), diisopropiletilamina (1,94 g, 15 mmol) y ⁱPrOH (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa orgánica se separó, se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para dar **114a** (1,8 g, 90 %) como un sólido rojo. CLEM: [M+H]⁺ 406

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



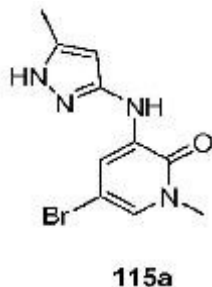
Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **114a** (228 mg, 0,56 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (215 mg, 0,56 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (47 mg, 0,056 mmol), NaOAc 1,0 M (93 mg, 1,12 mmol, 2,0 equiv.), K₃PO₄ 1,0 M (240 mg, 1,12 mmol, 2,0 equiv.) y acetonitrilo (3 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para dar **114b** (360 mg, 96 %) como un sólido marrón. CLEM: [M+H]⁺ 665.

Ejemplo 114 (R)-2-(4-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-3-

(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114**

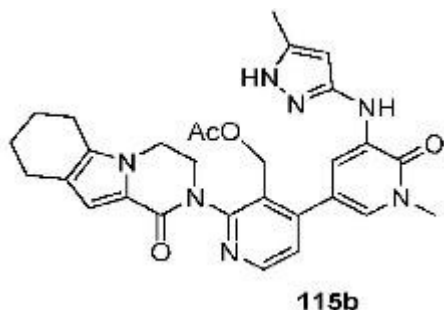
Una mezcla de **114b** (360 mg, 0,54 mmol) y LiOH.H₂O (138 mg, 2,76 mmol) en iPrOH/THF (1:1, 3 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **114** (72 mg, 21 %) como un sólido blanco. CLEM: [M+H]⁺ 623. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, J=4,5, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,36 (d, J=8,0, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,12-5,14 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21-3,22 (m, 1H), 3,01-3,03 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H)

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (1 g, 10 mmol) (1), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4 g, 15 mmol) (2) y carbonato de cesio (6,4 g, 20 mmol). Se añadieron Xantphos (400 mg, 0,8 mmol) y Pd₂(dba)₃ (700 mg, 0,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se evaporó en columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para dar **115a** (1,0 g, 35 %). EM: [M+H]⁺ 283.

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

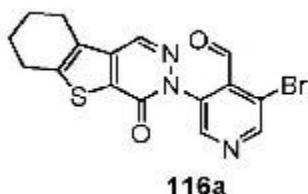


Un tubo sellado se cargó con **115a** (280 mg, 1 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (420 mg, 1,1 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg, 0,056 mmol), K₃PO₄ (100 mg) y NaOAc (50 mg) en CH₃CN (10 ml) y H₂O (3 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para dar **115b** en un rendimiento de un 35 % (190 mg) como un sólido amarillo pálido. EM: [M+H]⁺ 542.

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se cargó con **115b** (190 mg, 0,35 mol) en THF/iPA/H₂O (5 ml/5 ml/2 ml) y LiOH (85 mg, 3,5 mmol) mientras se agitaba. Esta mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. A continuación, se añadieron 20 ml de H₂O y la mezcla se extrajo con EA (30 ml X 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **115** como un sólido blanco (48 mg, rendimiento de un 30 %). CLEM: [M+H]⁺ 500. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J=6,0, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, J=6,0, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,59-3,86 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,88-1,77 (m, 4H)

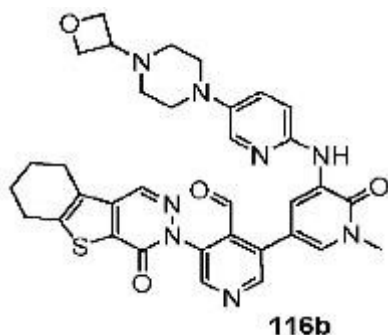
Ejemplo 116a 3-bromo-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-4-carbaldehído

116a

- 5 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (200 mg, 0,76 mmol), 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191d** (160 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron yoduro cuproso, CuI, (100 mg, 0,76 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se evaporó en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc/PE (1:2) para dar **116a** (80 mg, 30 %). EM: [M+H]⁺ 390.

Ejemplo 116b 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-4-carbaldehído **116b**

15

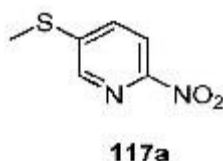


- Un tubo sellado se cargó con **116a** (80 mg, 0,20 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (96 mg, 0,20 mmol), PdCl₂(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄ (30 mg) y NaOAc (20 mg) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para dar **116b** en un rendimiento de un 35 % (46 mg). EM: [M+H]⁺ 651.

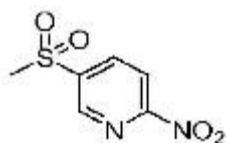
Ejemplo 116 4-hidroxi-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **116**

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

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



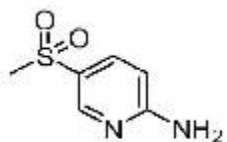
- A una mezcla de 5-cloro-2-nitropiridina (3 g, 18 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió metanotiolato de sodio (1,4 g, 20 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua y se secó a vacío para dar **117a** bruto como un sólido amarillo (2 g, 66 %) sin purificación para la siguiente etapa. EM: [M+H]⁺ 171.

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

5

A una mezcla de **117a** (260 mg, 0,5 mmol) en ácido acético (15 ml) se le añadió H₂O₂ (aq. 30 %) (7,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 25 °C. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y se concentró hasta obtener un líquido amarillo pálido, se purificó mediante gel de sílice con (EtOAc/PE:1:3) para dar **117b** (2 g, 86 %). EM: [M+H]⁺ 203.

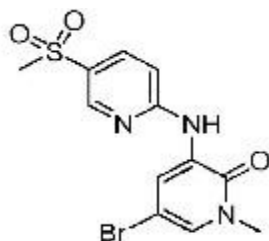
10

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

15

Una mezcla de **117b** (2 g, 10 mmol), MeOH (10 ml), Pd/C (120 mg) en metanol (8 ml) se agitó a 25 °C en H₂ (50 psi (0,35 MPa)) durante la noche. El Pd/C se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **117c** (1,7 g, 98 %). EM: [M+H]⁺ 173.

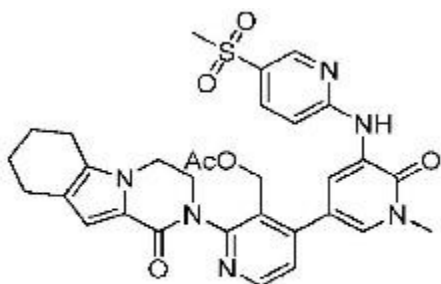
20

Ejemplo 117d 5-bromo-1-metil-3-(5-(metilsulfonyl)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **117d****117d**

25

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), **117c** (1,7 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,2 g, 20 mmol) y carbonato de cesio (6,4 g, 20 mmol). Se añadieron Xantphos (300 mg, 0,8 mmol) y Pd₂(dba)₃ (500 mg, 0,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h (horas). Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para dar **117d** (1 g, 30 %). EM: [M+H]⁺ 358.

30

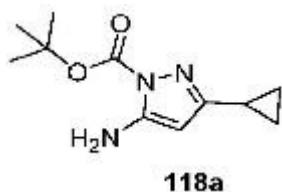
Ejemplo 117e Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonyl)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **117e****117e**

Un tubo sellado se cargó con **117d** (100 mg, 0,28 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,3 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K₃PO₄ (126 mg, 0,6 mmol) y NaOAc (60 mg, 0,6 mmol) en MeCN (8 ml) y H₂O (1 ml). El sistema se evacuó y se relleno con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con DCM:MeOH (20:1) para dar **117e** (100 mg, 40 %). EM: [M+H]⁺ 617.

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

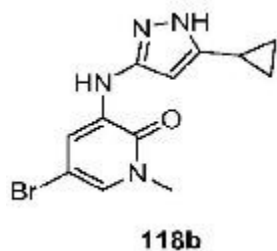
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se cargó con **117e** (100 mg, 0,2 mol) en THF/iPA/H₂O (5 ml/5 ml/2 ml) y LiOH (50 mg, 2 mmol) mientras se agitaba. Esta mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. A continuación, se añadieron 20 ml de H₂O y la mezcla se extrajo con EA (30 ml X 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **117** como un sólido blanco (72 mg, rendimiento de un 90 %). EM: [M+H]⁺ 575. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (s, 1H), 8,84 (d, J=2,0, 1H), 8,60 (d, J=2,5, 1H), 8,50 (d, J=2,5, 1H), 7,98 (dd, J=2,5, 4,0, 1H), 7,69 (d, J=2,4, 1H), 7,49-7,47 (d, J=9,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,99 (t, J=4,5, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 4H)

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



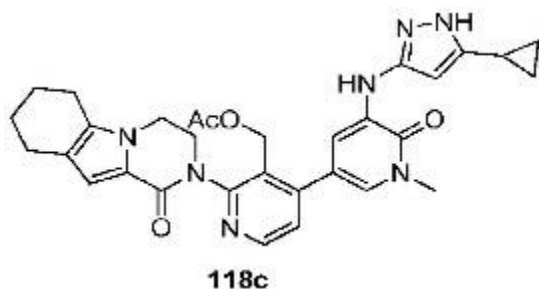
A una mezcla de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (0,25 g, 2 mmol) y K₂CO₃ (0,828 g, 6 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (Boc)₂O (0,436 g, 2 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 6:1 para dar **118a** como un sólido blanco (240 mg, 54 %). CLEM: (M-Boc)⁺ 124.

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



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

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

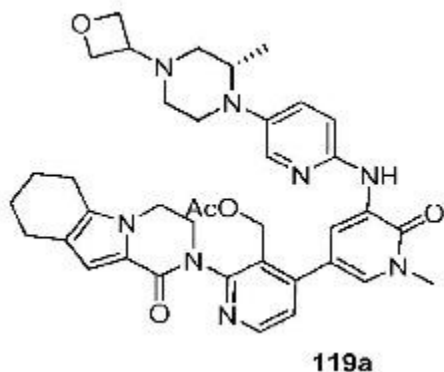


Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **118b** (310 mg, 1 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (385 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,1 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2 mmol), NaOAc (165 mg, 2 mmol), CH₃CN (15 ml) y agua (1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. Se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1, V/V) para dar **118c** (400 mg, 68 %) como un sólido amarillo. CLEM: [M+H]⁺ 569

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

Una mezcla de **118c** (350 mg, 0,62 mmol) y LiOH·H₂O (260 mg, 6,2 mmol) en iPrOH/THF (1:1, 3 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **118** (200 mg, 54 %) como un sólido blanco. CLEM: [M+H]⁺ 526. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 8,48 (d, J=5, 1H), 8,05 (d, J=2, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (d, J=2, 1H), 7,31 (d, J=5, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,81 (d, J=2, 1H), 4,95 (t, J=5, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 4,38-4,40 (m, 1H), 4,19-4,21 (m, 3H), 3,85-3,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,61-2,62 (m, 1H), 2,56-2,57 (m, 1H), 2,48-2,49 (m, 2H), 1,81-1,82 (m, 3H), 1,70-1,71 (m, 2H), 0,88-0,89 (m, 2H), 0,63-0,64 (m, 2H)

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

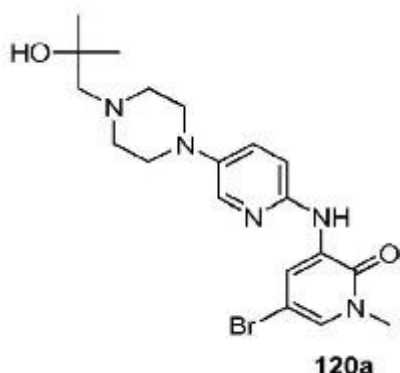


Siguiendo los procedimientos como se describe para **118c**, acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i** (250 mg) y (S)-5-bromo-1-metil-3-(3-metil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **130e** (233 mg) se hicieron reaccionar para dar **119a** como un sólido amarillo (230 mg, 62 %). CLEM: [M+H]⁺ 693

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

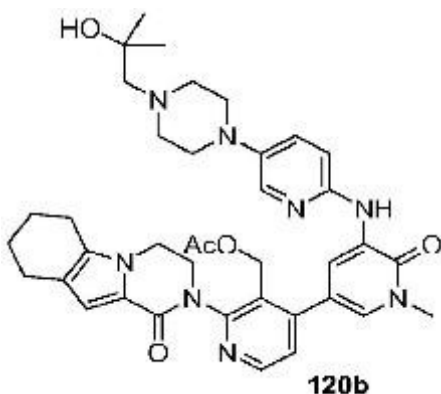
Siguiendo los procedimientos como se describe para **118**, la hidrólisis de acetato de **119a** con LiOH·H₂O en iPrOH/THF (1:1) y H₂O dio **119** como un sólido blanco (184 mg, 85 %). CLEM: [M+H]⁺ 651. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J=2,5, 1H), 8,50 (d, J=5,0, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, J=2,0, 1H), 7,35 (d, J=5,0, 1H), 7,33 (d, J=7,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, J=9,0, 1H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 5H), 4,51 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (t, J=6,0, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 7H), 2,24 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 0,99 (d, J=6,5, 3H).

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



Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (500 mg, 1,37 mmol), 2,2-dimetiloxirano (990 mg, 13,7 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,11 mmol) y CH₃CN (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 15 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El producto bruto **120a** así obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (460 mg, 77 %). CLEM: [M+H]⁺ 437.

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



Siguiendo los procedimientos como se describe para la preparación de **118c**, la reacción de **120a** (435 mg, 1,0 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (383 mg, 1 mmol) dio **120b** (437 mg, 63 %). CLEM: [M+H]⁺ 696.

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

Siguiendo los procedimientos como se describe para la preparación de **118**, la hidrólisis de acetato de **120b** (70 mg, 0,1 mmol) con LiOH·H₂O en iPrOH/THF (1:1) y H₂O, dio **120** (27 mg, 42 %) como un sólido gris. CLEM: [M+H]⁺ 653. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=3, 1H), 8,50 (d, J=5, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (d, J=3, 1H), 7,46 (d, J=2, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, J=9, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,87-3,88 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,03-3,05 (m, 4H), 2,64-2,66 (m, 5H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,70-1,71 (m, 4H), 1,10 (s, 6H).

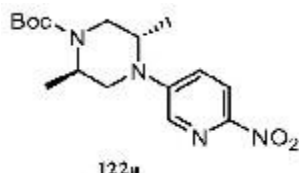
Ejemplo 121a 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **121a**

Un matraz se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (88 mg, 0,27 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (125 mg, 0,27 mmol), PdCl₂(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄ (30 mg), en THF (5 ml) y H₂O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para dar **121a** (90 mg, 56 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 633.

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

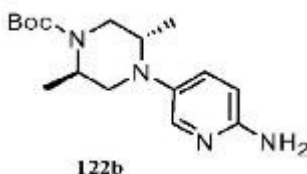
A 0 °C, a una suspensión de **121a** (76 mg, 0,12 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió borohidruro de sodio (20 mg, 0,7 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa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

Ejemplo 122a (2*R*, 5*S*)-2,5-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **122a**



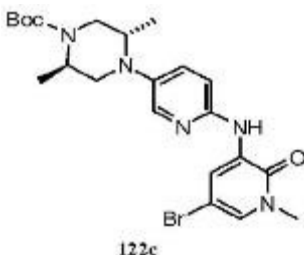
Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101g**, se hicieron reaccionar (2*R*, 5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 6,0 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (1212 mg, 6,0 mmol) para dar **122a** como un sólido amarillo (1500 mg, 75 %). CLEM: [M+H]⁺ 337

Ejemplo 122b (2*R*, 5*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **122b**



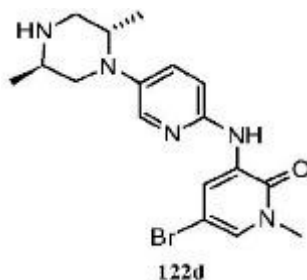
Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101h**, la reacción de **122a** (1,5 g, 4,46 mmol) dio **122b** como un sólido amarillo (1130 mg, 83 %). CLEM: [M+H]⁺ 307

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



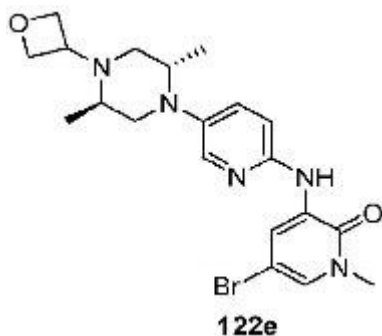
Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101i**, la reacción de **122b** (766 mg, 2,50 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (668 mg, 2,50 mmol) dio **122c** como un sólido amarillo (978 mg, 79 %). CLEM: [M+H]⁺ 492

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



Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101j**, la reacción de **122c** (978 mg, 1,99 mmol) dio **122d** como un sólido amarillo (700 mg, 90 %). CLEM: $[M+H]^+$ 392

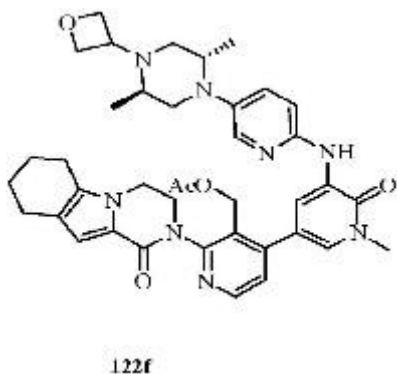
5 Ejemplo 122e 5-bromo-3-(5-((2S, 5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **122e**



10 Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101k**, la reacción de **122d** (700 mg, 1,79 mmol), dio **122e** como un sólido amarillo (723 mg, 91 %). CLEM: $[M+H]^+$ 448

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

15



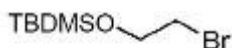
20 Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **113j**, la reacción de **122e** (723 mg, 1,62 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (613 mg, 1,62 mmol) dio **122f** como un sólido amarillo (464 mg,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

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

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

30

Ejemplo 123a (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano **123a**



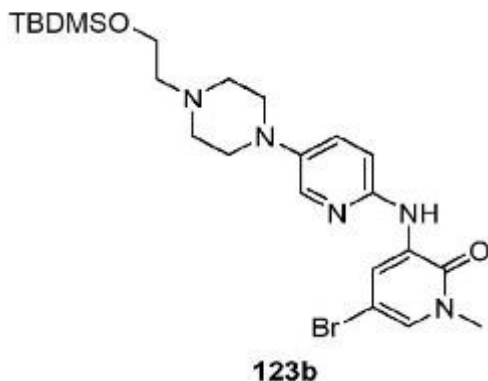
123a

35

A una solución de 2-bromoetanol (5,0 g, 40,3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (9,1 g, 60,5 mmol) seguido de las adiciones de trietilamina (8,14 g, 80,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (49,2 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró a vacío. El residuo se dividió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con

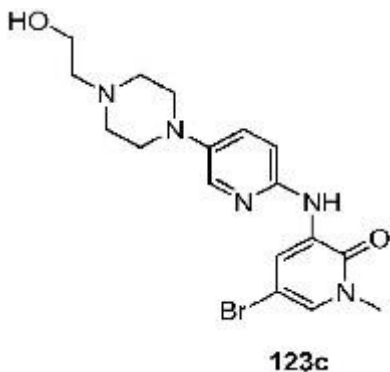
salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con PE:EA (50:1) para dar **123a** como un aceite incoloro (6,0 g, 62,4 %). CLEM: (M+H)⁺ 241.

- 5 Ejemplo 123b 5-bromo-3-(5-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **123b**



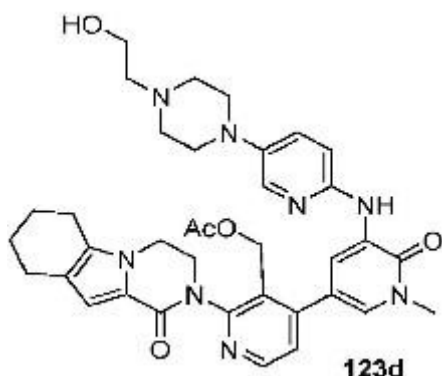
- 10 A una suspensión de **123a** (231 mg, 0,96 mmol) en MeCN (40 ml) a 70 °C se le añadió 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (350 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para dar **123b** como un sólido

- 15 Ejemplo 123c 5-bromo-3-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **123c**



- 20 A una suspensión de **123b** (300 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente en MeOH (20 ml) se le añadió ácido L(-)-canforsulfónico (199 mg, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar **123c** (325 mg, 95 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 408,7.

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



Un tubo sellado se cargó con **123c** (200 mg, 0,49 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico (**113i**) (188 mg, 0,49 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,049 mmol), K₃PO₄ (208 mg, 0,98 mmol), NaOAc (133 mg, 0,98 mmol), H₂O (3 ml) y MeCN (50 ml). La mezcla se calentó a 110° durante 3 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 30:1 para **123d** (187 mg, 57 %). EM: [M+H]⁺ 667,7.

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

Una mezcla de **123d** (187 mg, 0,28 mmol) y LiOH (235 mg, 5,6 mmol) en iPrOH/THF (1:1, 3,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación, se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **123** (40 mg, 31 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 625,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, J = 2,5, 1H), 8,49 (d, J = 5,0, 1H), 7,92 (d, J = 2,5, 1H), 7,82 (d, J = 2,0, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,5, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,5, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,62 (d, J = 10, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 5H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,74-2,54 (m, 10H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 3H)

Ejemplo 124a 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a**

A una suspensión de 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (641 mg, 2,9 mmol) y 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191d** (400 mg, 1,94 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (536 mg, 3,88 mmol), CuI (369 mg, 1,94 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (471 mg, 1,96 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Se dejó que enfriara a temperatura ambiente y se añadió a H₂O (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con PE:EA (5:1) para dar **124a** (230 mg, 34 %). CLEM: [M+H]⁺ 346

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

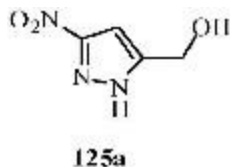
Un matraz de fondo redondo se cargó con **124a**, 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (271 mg, 0,58 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,06 mmol), K₃PO₄·3H₂O (323 mg, 1,16 mmol), THF (15 ml) y H₂O (5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **124b** como un sólido amarillo (200 mg, 53 %). CLEM: [M+H]⁺ 651

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

Una mezcla de 4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124b** (200 mg, 0,31 mmol), NaBH₄ (35 mg, 0,92 mmol) y CH₃OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml X 2). El extracto de CH₂Cl₂ combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **124** (100 mg, 50 %) como un sólido amarillo. CLEM: [M+H]⁺ 653. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 8,46-8,48 (m, 2 H), 7,88 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 7,37-7,39 (m, 1 H), 7,24 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 4,85-4,87 (m, 1H), 4,55-4,57 (m, 2 H), 4,45-

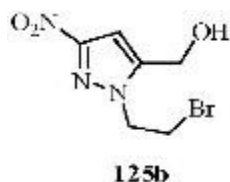
4,47 (m, 2 H), 3,67-4,39 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,42-3,45 (m, 1 H), 3,06-3,08 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 2,87 (s, 2 H), 2,38-2,40 (m, 4 H), 1,87-1,89 (m, 4 H).

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



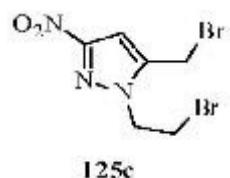
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) y THF (420 ml) y se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona. La solución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

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



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador magnético y un termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con **125a** (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml) y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmol) se calentó a 104 °C durante 5 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió en porciones dibromoetano (329 g, 1,75 mol) (no exotérmica). A continuación, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, se añadió lentamente una solución de KH₂PO₄ (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y el agente de secado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un rendimiento de un 86 % (37,5 g) de **125b** bruto como un aceite naranja: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); EM (ESI+) *m/z* 249,9 (M+H).

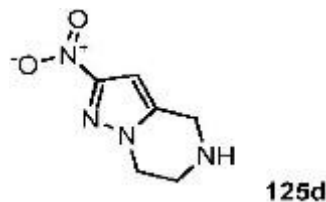
Ejemplo 125c 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol **125c**



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **125b** (37,0 g, 148 mmol) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió en porciones tribromuro fosforoso (40,0 g, 148 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5 °C y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado (2 × 50 ml), salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y el agente de secado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo amarillo que se disolvió con

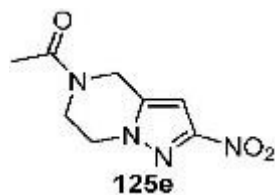
calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadieron hexanos (aproximadamente 20 ml) y la solución se volvió turbia. La mezcla se calentó hasta que se formó un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml) y la solución se volvió transparente. Se dejó que la solución enfriara a temperatura ambiente y después de 4 h los cristales resultantes se recogieron mediante filtración a vacío. La torta de filtro se lavó con una mezcla helada 1:2 de cloruro de metileno:hexanos (2 × 20 ml) para dar 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol (19,7 g). Los filtrados combinados se evaporaron y el procedimiento se realizó de nuevo para dar unos 9,70 g adicionales de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1*H*-pirazol. Los sólidos se combinaron y secaron a alto vacío durante 18 h para dar un rendimiento de un 57 % (26,0 g) de **125c** como cristales blancos: pf 95-97 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz).

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



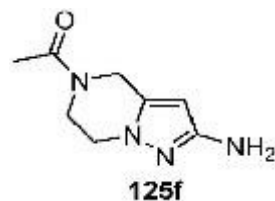
Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **125c** (4 g, 12,9 mmol) y solución de amoníaco 0,5 M en dioxano (200 ml). La mezcla resultante se calentó cuidadosamente a 50 °C durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar un rendimiento de un 100 % (2,1 g) de **125d** bruto.

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



Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con **125d** (2,1 g, 12,9 mmol), trietilamina (5,5 ml, 38,7 mmol), cloruro de acetilo (1,1 ml, 15,5 mmol) y CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml). Los extractos acuosos combinados se volvieron a extraer con CH₂Cl₂:MeOH 9:1 (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ - CH₂Cl₂:MeOH 9:1 para dar un rendimiento de un 84 % (2,3 g) de **125e**.

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



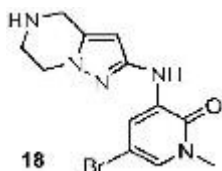
Un frasco de hidrogenación Parr de 500 ml se cargó con **125e** (2,3 g, 10,9 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 570 mg de peso seco) y etanol (100 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50 psi (0,35 MPa) y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® 521 lavando con CH₂Cl₂:MeOH 1:1 (500 ml). La solución resultante se concentró a presión reducida para dar un rendimiento de un 95 % (1,9 g) de **125f** bruto.

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



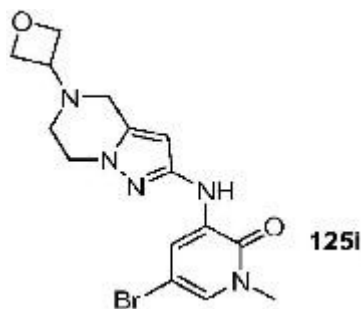
Un tubo sellado se equipó con un agitador magnético y se cargó con **125f** (860 mg, 4,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,8 g, 6,7 mmol) y carbonato de cesio (3,4 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano (67 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la solución durante 30 min, se añadieron Xantphos (330 mg, 0,6 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (300 mg, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ - CH₂Cl₂:Et₂O:MeOH 60:35:5 para dar un rendimiento de un 41 % de **125g** (720 mg).

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



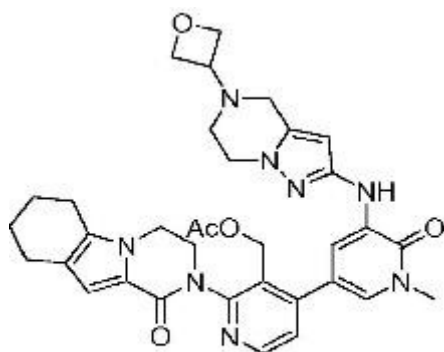
Un matraz de fondo redondo de 50 ml con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **125g** (250 mg, 0,7 mmol), NaOH acuoso (5 N, 6 ml), etanol (6 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 × 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un rendimiento de un 91 % (200 mg) de **125h** bruto.

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



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

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

**125j**

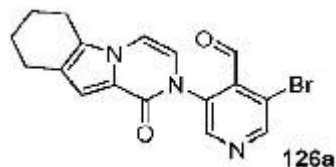
5 Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **113j**, se hicieron reaccionar ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) y **125i** (198 mg, 0,52 mmol) para dar **125j** como un sólido amarillo (200 mg, 60 %). CLEM: [M+H]⁺ 639

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

10 Siguiendo los procedimientos como se describe en el ejemplo 123, **125j** (200 mg 0,31 mmol) se hidrolizó mediante hidróxido de litio para dar **125** como un sólido blanco (116 mg, 62 %). CLEM: [M+H]⁺ 597. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J=5,0, 1H), 7,95 (d, J=2,0, 1H), 7,69 (d, J=2,0, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J=5,5, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,02 (t, J=6,5, 1H), 4,75 (t, J=6,5, 2H), 4,67 (t, J=6,5, 2H), 4,61-4,63 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 4H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (d, J=4,5, 2H), 2,82 (t, J=4,5, 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H)

15

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

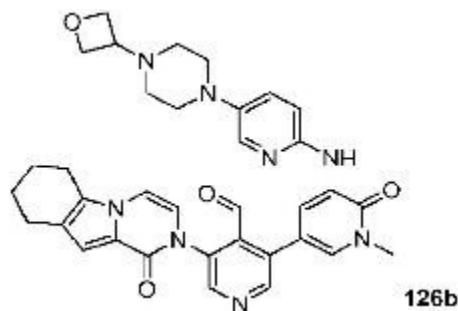


20

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

25

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

**126b**

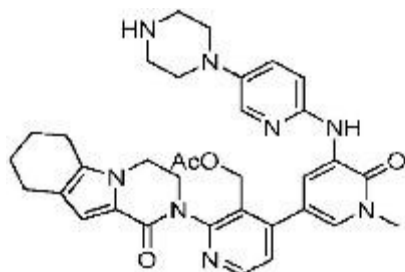
35 Un tubo sellado se cargó con **126a** (100 mg, 0,27 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (125 mg, 0,27 mmol), PdCl₂(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄ (30 mg) y NaOAc (20 mg) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con

N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para dar **126b** (80 mg, 48 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 633.

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

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

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

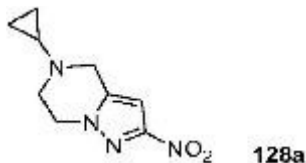
**127a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (200 mg, 0,55 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (210 mg, 0,55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,055 mmol), K₃PO₄ (284 mg, 1,65 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (33:1) para dar **127a** como un sólido marrón (200 mg, 58,3 %). EM: [M+H]⁺ 623,7.

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

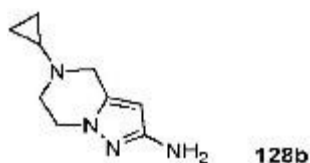
Una mezcla de **127a** (190 mg, 0,31 mmol) y LiOH (571 mg, 13,6 mmol) en iPrOH/THF (1:1, 3,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación, se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **127** (50 mg, 26,9 %). EM: [M+H]⁺ 581,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, J = 2,0, 1H), 8,49 (d, J = 5,0, 1H), 7,91 (d, J = 3,5, 1H), 7,82 (d, J = 2,0, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (d, J = 5,0, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,0, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50 (d, J = 5,0, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,06 (m, 8H), 2,62-2,56 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 3H).

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

**128a**

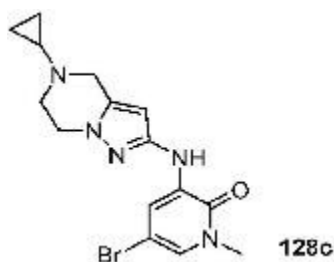
Una mezcla de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c** (4 g, 12,9 mmol) y ciclopropanamina (7,35 g, 129 mmol) en THF (40 ml) se agitó a 30 °C durante la noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con THF (100 ml). El filtrado se concentró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

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



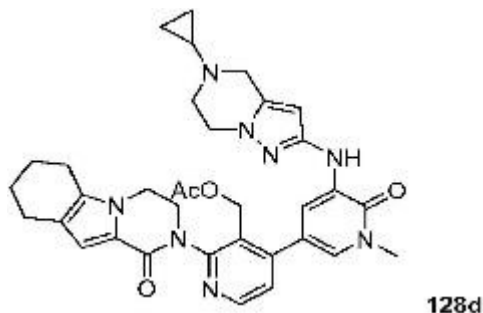
5 Una mezcla de **128a** (2,68 g, 12,9 mmol), Fe (3,6 g, 64,4 mmol) y NH₄Cl (4,1 g, 77,4 mmol) en etanol (30 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con etanol (150 ml). El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con metanol/cloruro de metileno (1/7). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó en Combi-flash de fase inversa para dar **128b** (1,8 g, 75 %). EM: [M+H]⁺ 179.

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



15 Una mezcla de **128b** (1,39 g, 7,8 mmol), XantPhos (450 mg, 0,78 mmol), Pd₂dba₃ (476 mg, 0,52 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,72 g, 6,5 mmol) y Cs₂CO₃ (6,3 mg, 19,5 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se separó por filtración y el sólido se lavó con metanol (60 ml). El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se evaporó en Combi-flash de fase inversa para dar **128c** (0,84 g, 30 %). EM: [M+H]⁺ 364.

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

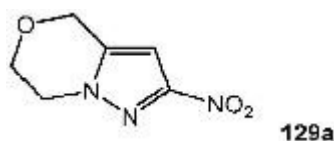


25 Siguiendo los procedimientos como se describe en el ejemplo 113j, la reacción de **128c** (230 mg, 0,6 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (218 mg, 0,6 mmol) dio **128d** como un sólido amarillo (331 mg, 89 %). CLEM: [M+H]⁺ 623

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

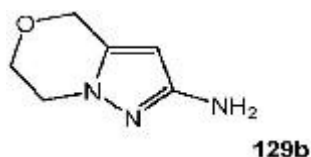
35 Siguiendo los procedimientos como se describe en el ejemplo 113, **128d** (331 mg, 0,53 mmol) se hidrolizó con hidróxido de litio y dio **128** como un sólido blanco (54 mg, 20 %). CLEM: [M+H]⁺ 581. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J=5,0, 1H), 7,93 (d, J=2,0, 1H), 7,72 (d, J=2,0, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d, J=5,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,03-5,02 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16-4,03 (m, 4H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 4H), 1,90 (d, J=5,5, 3H), 1,79 (s, 2H), 0,56 (d, J=6,0, 2H), 0,53 (s, 2H)

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



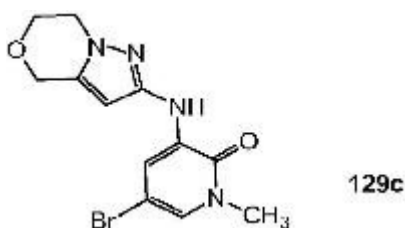
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c** (3,00 g, 9,59 mmol) y ácido bromhídrico acuoso 4 M (120 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta aproximadamente un volumen de 6 ml y el residuo se agitó en hidróxido de sodio acuoso 2 M (40 ml) durante 2 h. Después de este tiempo, se añadió cloruro de metileno (40 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un rendimiento de un 62 % (1,01 g) de **129a** como un sólido blanco: pf 110-112 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,68 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,20 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz); EM (ESI+) *m/z* 170,0 (M+H).

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



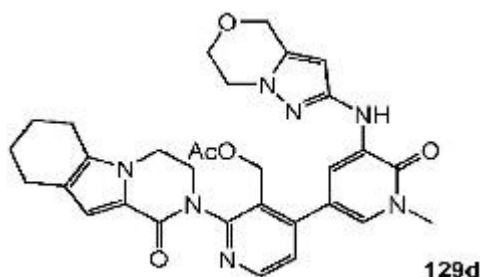
Un frasco de hidrogenación Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **129a** (1,01 g, 5,92 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 125 mg de peso seco) y etanol (50 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 25 psi (0,17 MPa) y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® 521 y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando 400 cm³ de gel de sílice y eluyendo con metanol al 3 % en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían **129b** se recogieron para dar, después de concentrar a presión reducida, un rendimiento de un 73 % (601 mg) de **129b** como un sólido amarillo: pf 74-76 °C RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,37 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,98 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,57 (s.a., 2H); EM (ESI+) *m/z* 140,4 (M+H).

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



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), **129b** (600 mg, 4,31 mmol), 3,5-dibromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona (1,44 g, 5,40 mmol) y carbonato de cesio (3,08 g, 9,48 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (300 mg, 0,52 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (320 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml) y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando 500 cm³ de gel de sílice y eluyendo con metanol al 1 % en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían **129c** se recogieron para dar, después de concentrar a presión reducida, un rendimiento de un 31 % (433 mg) de **129c** como un sólido verde: pf 195-197 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 5,65 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 5H); EM (ESI+) *m/z* 324,9 (M+H).

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

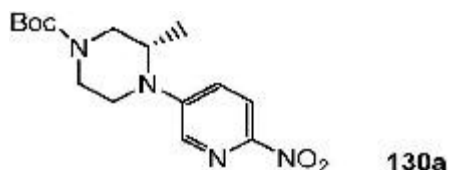
**129d**

5 Siguiendo los procedimientos como se describe en el ejemplo 113j, la reacción de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) y **129c** (170 mg, 0,52 mmol) dio **129d** como un sólido amarillo (185 mg, 61 %). CLEM: $[M+H]^+$ 584

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

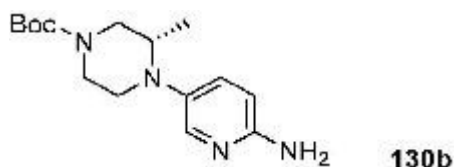
10 Siguiendo los procedimientos como se describe en el ejemplo 113, **129d** (180 mg 0,31 mmol) se hidrolizó con hidróxido de litio para dar **129** como un sólido blanco (100 mg, 62 %). CLEM: $[M+H]^+$ 542. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, $J=5,0$, 1H), 7,98 (d, $J=2,0$, 1H), 7,71 (d, $J=2,0$, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, $J=5,0$, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,03 (d, $J=6,5$, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 6H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H)

15 Ejemplo 130a (3S)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **130a**

**130a**

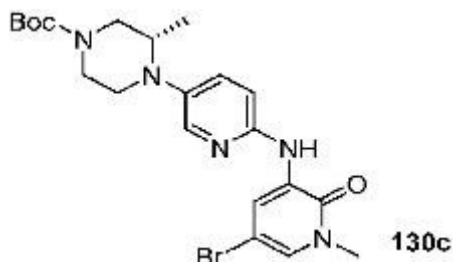
20 Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101g**, la reacción de 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) y (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 50 mmol) dio **130a** como un sólido amarillo (8,05 g, 50 %). CLEM: $[M+H]^+$ 323

25 Ejemplo 130b (3S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **130b**

**130b**

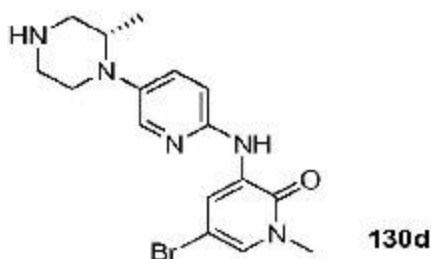
30 Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101h**, la hidrogenación de **130a** (5,8 g) dio **130b** como un sólido marrón (4,9 g, 96 %). CLEM: $[M+H]^+$ 293

Ejemplo 130c (3S)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **130c**

**130c**

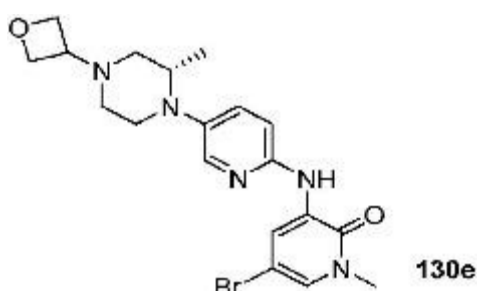
35 Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101i**, la reacción de **130b** (4,0 g) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g) dio **130c** como un sólido amarillo (5,4 g, 83 %). CLEM: $[M+H]^+$ 478

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



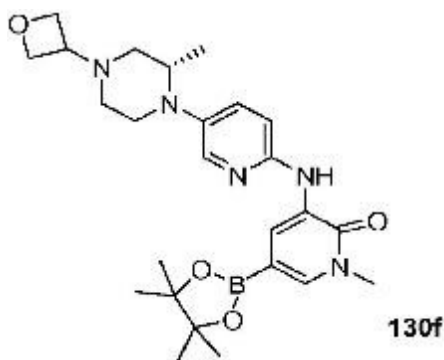
5 Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101j**, la hidrólisis ácida del grupo de **130c** (3,1 g) dio **130d** como un sólido amarillo (2,3 g, 95 %). CLEM: $[M+H]^+$ 380.

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



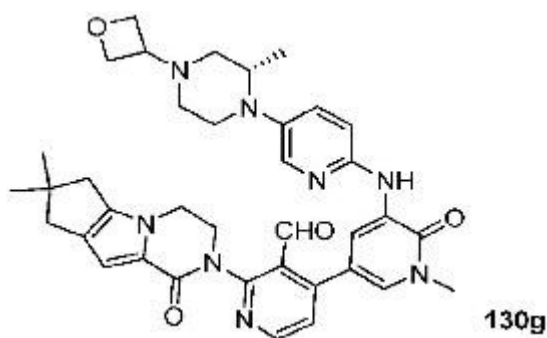
10 Siguiendo los procedimientos como se describe para el compuesto **101k**, la aminación reductora de **130d** (2,35 g) con oxetan-3-ona (0,4 ml) dio **130e** como un sólido amarillo (2,6 g, 98 %). CLEM: $[M+H]^+$ 434.

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

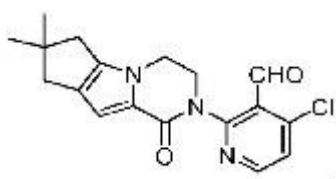


20 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **130e** (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmol), Pin_2B_2 (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmol), X-Phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmol), AcOK (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmol) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con PE/EA 3:1 (80 ml) para dar **130f** como un sólido amarillo (1,0 g, 90 %). EM: $[M+H]^+$ 482.

25 Ejemplo 130g (3S)-4-[1-metil-5-({5-[2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-carbaldehído **130g**



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

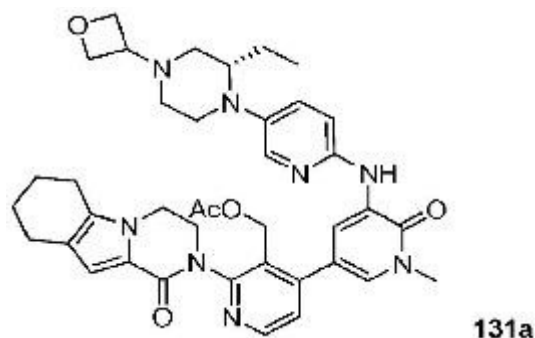


10 PdCl₂(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,044 mmol), K₃PO₄ (279 mg, 3 eq., 1,32 mmol) y THF (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con PE/EA 3:1 (80 ml) para dar **130g** (90 mg, 31 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 663.

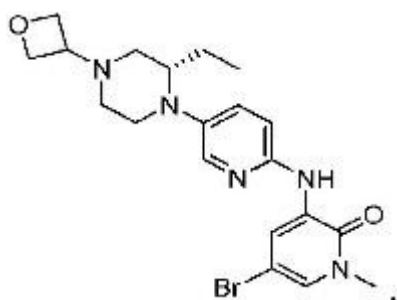
15 Ejemplo 130 (3S)-10-[4-[1-metil-5-({5-[2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **130**

20 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **130g** (90 mg, 1 eq., 0,11 mmol), LiOH (7,9 mg, 3 eq., 0,33 mmol), i-PrOH (3 ml), THF (3 ml) y H₂O (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **130** (40 mg, 44 %) como un sólido amarillo. CLEM: [M+H]⁺ 665,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J=2,0, 1H), 8,48 (d, J=5,0, 1H), 7,96 (d, J=2,0, 1H), 7,84-7,83 (m, 2H), 7,36 (d, J=5,0, 1H), 7,31 (dd, J=3,0, 9,0, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J=9,0, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,51-4,29 (m, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 7H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,98 (d, J=6,5, 3H).

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



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

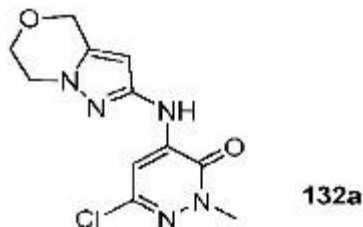


113i (230 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,03 mmol), NaOAc (98 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄ (254 mg, 1,2 mmol) y acetonitrilo (4 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (25:1, V/V) para dar **131a** (150 mg, 40 %) como un sólido marrón. CLEM: [M+H]⁺ 707

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

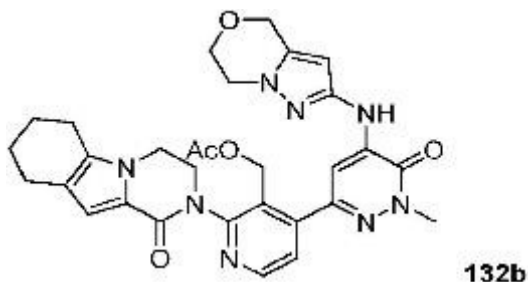
Una mezcla de **131a** (150 mg, 0,21 mmol) y LiOH (50 mg, 2,1 mmol) en iPrOH/THF (1:1, 4 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **131** (26 mg, 25 %) como un sólido blanco. CLEM: [M+H]⁺ 665. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J=2,0, 1H), 8,50 (d, J=5,0, 1H), 7,93 (d, J=2,5, 1H), 7,83 (d, J=1,5, 2H), 7,38 (d, J=5,0, 1H), 7,27 (d, J=5,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,5, 1H), 4,73-4,64 (m, 5H), 4,50 (s, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,13 (t, J=5,0, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,45 (d, J=4,0, 2H), 2,37 (s, 1H), 1,91-1,79 (m, 7H), 1,39-1,40 (m, 1H), 0,83 (t, J=7,0, 3H).

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



Una mezcla de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **129b** (0,8 g, 5,76 mmol), xantophos (360 mg, 0,623 mmol), Pd₂dba₃ (384 mg, 0,42 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,28 g, 5,76 mmol) y Cs₂CO₃ (5,05 g, 17,3 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se separó por filtración y se lavó con MeOH (60 ml). El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó en Combi-flash de fase inversa para dar **132a** (1,3 g, 81 %). EM: [M+H]⁺ 282.

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

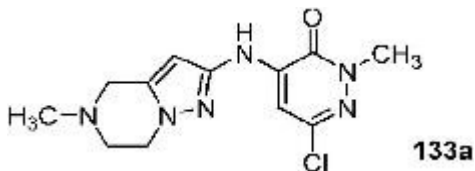


Siguendo los procedimientos como se describe para el compuesto **131a**, la reacción de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) y **132a** (146 mg, 0,52 mmol) dio **132b** como un sólido amarillo (100 mg, 53 %). CLEM: [M+H]⁺ 585

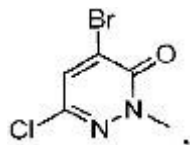
Ejemplo 132 2-(4-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **132**

Seguendo los procedimientos como se describe para el compuesto **131**, la hidrólisis de **132b** (100 mg 0,171 mmol) con hidróxido de litio dio **132** como un sólido blanco (60 mg, 65 %). CLEM: $[M+H]^+$ 543. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, $J=5,0$, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (d, $J=5,5$, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,15-1,14 (m, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,90 (s, 4H), 2,61-2,60 (m, 2H), 2,57 (t, $J=6,5$, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H)

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

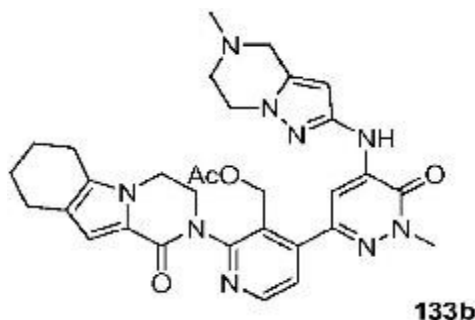


Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,90 g, 8,53 mmol):



113e (1,18 g, 7,75 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). El matraz se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución 1 M de hexametildisilacida de litio en THF (39 ml, 39,0 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (381 mg, 0,659 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (355 mg, 0,388 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). El pH de la solución se ajustó a 7,6 con ácido clorhídrico 2 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice para dar un rendimiento de un 76 % (1,74 g) de **133a** como un sólido blanquecino: pf 184-186 °C; RMN de ^1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,62 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,04 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 3,65 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,82 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 2,37 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 295,1 ($M+H$).

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



Seguendo los procedimientos como se describe para el compuesto **131a**, y partiendo de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico, **113i** (200 mg, 0,52 mmol) y **132a** (153 mg, 0,52 mmol), se dio **132b** como un sólido amarillo (170 mg, 55 %). CLEM: $[M+H]^+$ 598

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

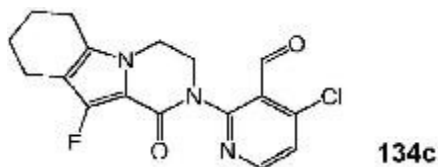
La hidrólisis de **133b** (160 mg 0,267 mmol) con hidróxido de litio dio **133** como un sólido blanco (94 mg, 63 %). CLEM: $[M+H]^+$ 556. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, $J=5,0$, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, $J=5,0$, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,47 (s, 1H),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

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

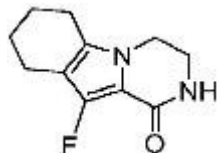
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se dispuso una solución de 1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **101e** (9,5 g, 49,94 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (100 ml), seguido de la adición de N-bromosuccinimida (9,8 g, 55,06 mmol, 1,10 equiv.) en varios lotes a 0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

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

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso una solución de **134a** (40 g, 148,62 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (200 ml), seguido de la adición gota a gota de n-BuLi (2,4 M) (218 ml, 3,50 equiv.) con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó a -40 °C durante 3 h. A esto se le añadió gota a gota una solución de N-fluorobencenosulfonimida (98,7 g, 313,33 mmol, 2,10 equiv.) en tetrahidrofurano (200 ml) con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se desactivó mediante la adición de 200 ml de agua y se extrajo con 3x500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto bruto (30 g) se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (fase móvil, A: ácido trifluoroacético al 0,05 %/agua; B: CH₃CN; gradiente: B al 10 %-B al 25 %) para dar 5,05 g (16 %) de **134b** como un sólido blanco. EM: [M+H]⁺ 209. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,16 (a., 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H).

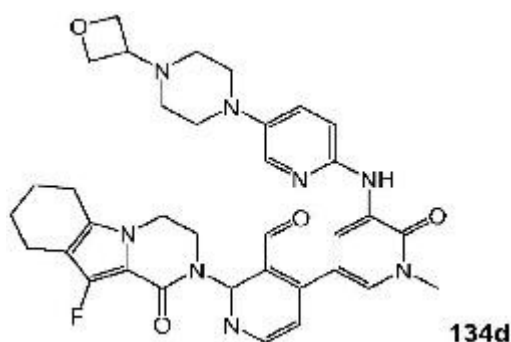
Ejemplo 134c 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), **134b** (500 mg, 2.4 mmol):



2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1,60 g, 7,2 mmol) y acetato de potasio (471 mg, 4,8 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (140 mg, 0,24 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (220 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml) y se filtró. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con PE/EA 3:1 para dar **134c** (678 mg, 81 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 348. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,60 (d, J=5,5, 1H), 7,56 (d, J=5,5, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 2,59 (t, J=6,0, 2H), 2,41 (t, J=6,0, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H).

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

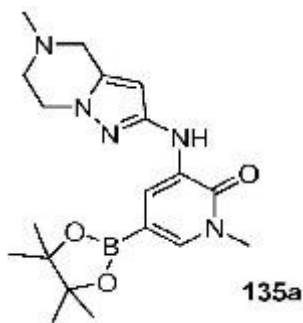


Una mezcla de **134c** (300 mg, 0,86 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (403 mg, 0,86 mmol), CH₃COONa (142 mg, 1,72 mmol), K₃PO₄ (460 mg, 1,72 mmol), PdCl₂(dppf) (71 mg, 0,086 mmol) en CH₃CN (25 ml) y H₂O (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después de que la reacción se evaporara, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (30:1) para dar **134d** (312 mg, rendimiento de un 55 %) como un sólido marrón. EM: (M+H)⁺ 653.

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

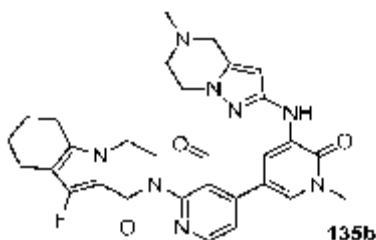
A una solución de **134d** (200 mg, 0,30 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaBH₄ (40 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de que la reacción se evaporara, el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **134** (108 mg, rendimiento de un 54 %) como un sólido amarillo. EM: (M+H)⁺ 655. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=2,0, 1H), 8,49 (d, J=5,0, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, J=2,5, 1H), 7,45 (d, J=1,5, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J=5,0, 1H), 7,24 (d, J=9,0, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,56 (t, J=6,5, 2H), 4,40-4,47 (m, 4H), 4,18-4,22 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,39-2,42 (m, 6H), 1,78 (s, 2H), 1,69 (s, 2H).

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con el compuesto **113h** (1,0 g, 3 mmol), Pin₂B₂ (3,8 g, 15 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (137 mg, 0,15 mmol), X-phos (143 mg, 0,3 mmol), KOAc (88 mg, 9 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para dar **135a** como un sólido amarillo (0,87 g, 75 %). EM: [M+H]⁺ 386

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

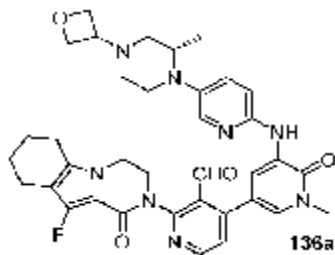


Una suspensión de **135a** (385 mg, 1 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (347 mg, 1 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2 mmol), NaOAc (164 g, 2 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (41 mg, 0,05 mmol) en CH₃CN (50 ml) se calentó a 100 °C en un globo de N₂ durante 4 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completada en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 ml) y agua (80 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (de 80/1 a 30/1) para dar **135b** (285 g, 50 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 571

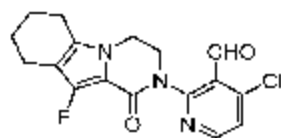
Ejemplo 135 10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **135**

A una solución de **135b** (280 g, 0,49 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NaBH₄ (56 g, 1,47 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **135** (187 mg, 67%) como un sólido blanco. EM: [M+H]⁺ 572. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J=5,5, 1H), 7,95 (d, J=2,0, 1H), 7,70 (d, J=2,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J=5,5, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,96 (t, J=7,0, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,07-4,12 (m, 4H), 3,84 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,88 (t, J=5,5, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,77 (s, 2H)

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



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

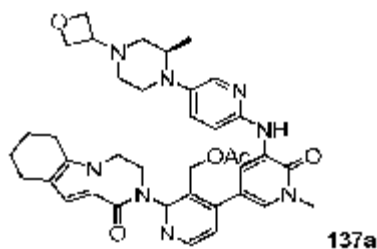


PdCl₂(dppf) (35 mg, 0,1 eq., 0,043 mmol), K₃PO₄ (273 mg, 3 eq., 1,29 mmol) y THF (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/EtOH (40:1) para dar **136a** como un sólido amarillo (100 mg, 34 %). EM: [M+H]⁺ 667,3.

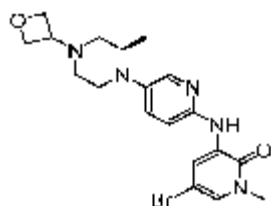
Ejemplo 136 (S)-10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **136**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **136a** (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmol), NaBH₄ (17 mg, 3,0 eq., 0,45 mmol) y MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **136** (64 mg, 64 %). CLEM: [M+H]⁺ 669,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J=2,0, 1H), 8,48 (d, J=5,0, 1H), 7,96 (d, J=2,5, 1H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,36 (d, J=5,0, 1H), 7,30 (dd, J=2,5, 9,0, 1H), 6,81 (d, J=8,5, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,45-3,83 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 7H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 4H), 0,98 (d, J=6,5, 3H)

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



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

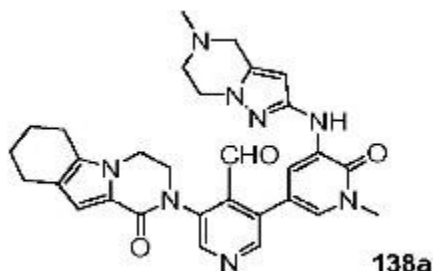


Se calentó ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (250 mg, 0,65 mmol), PdCl₂(dppf) (53 mg, 0,065 mmol), NaOAc (107 mg, 1,3 mmol), K₃PO₄ (347 mg, 1,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 30:1 para dar **137a** (216 mg, 48 %) como un sólido marrón. CLEM: [M+H]⁺ 693,4

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

A una solución de **137a** (200 mg, 0,29 mmol) en propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió LiOH (690 mg, 29 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación, se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **137** (143 mg, 76 %) como un sólido blanco. CLEM: (M+H)⁺ 651,4. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J=2,0, 1H), 8,49 (d, J=5,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (d, J=2,5, 1H), 7,47 (d, J=2,0, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J=5,5, 1H), 7,25 (d, J=9,5, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (t, J=4,0, 1H), 4,54-4,58 (m, 2H), 4,40-4,49 (m, 4H), 4,11-4,26 (m, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 1H), 2,95 (t, J=9,0, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,48 (t, J=6,0, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,19 (t, J=8,0, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 0,93 (d, J=6,0, 3H)

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

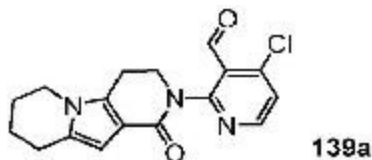


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **101f** (298 mg, 0,7 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (325 mg, 0,84 mmol), PdCl₂(dppf) (30 mg, 0,035 mmol), K₃PO₄ (300 mg, 1,4 mmol) y NaOAc·3H₂O (200 mg, 1,4 mmol) en CH₃CN (70 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 25:1 para dar **138a** (220 mg, 55 %) como un sólido amarillo pálido. EM: [M+H]⁺ 553,3.

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

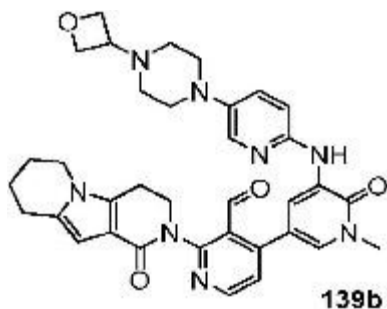
Una mezcla de **138a** (200 mg, 0,36 mmol) y NaBH₄ (50 mg, 1,2 mmol) en MeOH (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml X 3). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **138** (162 mg, 85 %). CLEM: [M+H]⁺ :555.3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, J=2,5, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J=2, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,37 (t, J=11, 1H), 4,20-4,16 (m, 3H), 4,07-3,98 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,87 (t, J=5,5, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H)

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1,4 g, 6,4 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (0,6 g, 3,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (293 mg, 0,32 mmol), XantPhos (370 mg, 0,64 mmol) y carbonato de potasio (627 mg, 6,4 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con DCM/CH₃OH (20:1, V/V) para dar **139a** (528 mg, 50 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 330. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,09 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,5, 1H), 7,16 (d, J=5,5, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H)

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

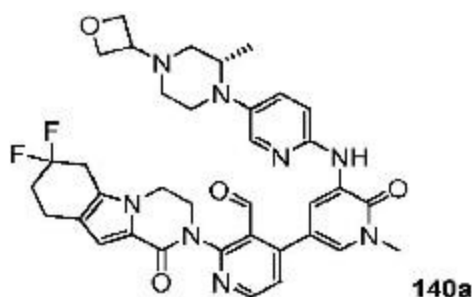


Un matraz de fondo redondo se cargó con **139a** (100 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (140 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K₃PO₄·3H₂O (160 mg, 0,60 mmol), NaOAc (59 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml) y H₂O (5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **139b** como un sólido amarillo (95 mg, 50 %). CLEM: [M+H]⁺ 635

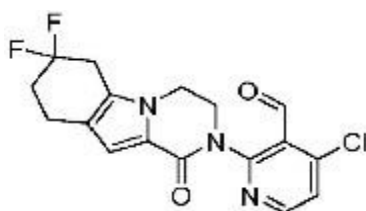
Ejemplo 139 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **139**

Una mezcla de **139b** (95 mg, 0,15 mmol), NaBH₄ (17 mg, 0,45) y CH₃OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml X 2). El extracto de CH₂Cl₂ combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **139** (60 mg, 63 %). CLEM: [M+H]⁺ 637. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J=2,0, 1H), 8,47 (d, J=5,5, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, J=2,5, 1H), 7,49 (d, J=2,0, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,30 (d, J=5,0, 1H), 7,24 (d, J=9,0, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,47-4,57 (m, 2H), 4,41-4,47 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 1H), 4,33-4,35 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 4H), 2,98-3,01 (m, 1H), 2,92-2,95 (m, 1H), 2,71-2,72 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H)

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



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

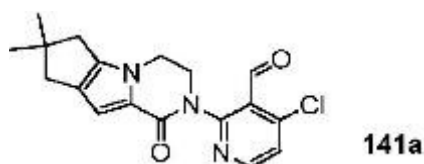


10 dio **140a** como un sólido amarillo (200 mg, 60 %). CLEM: $[M+H]^+$ 684,3. Se preparó 4-cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído a partir de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona de acuerdo con el esquema de reacción en la figura 25.

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

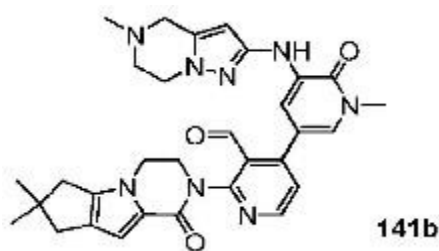
20 Siguiendo los procedimientos como se describe en el ejemplo 130, la reducción con borohidruro de sodio de **140a** (200 mg) dio **140** como un sólido amarillo (104 mg, 51 %). CLEM: $[M+H]^+$ 686,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, $J=2,0$, 1H), 8,46-8,49 (m, 2H), 7,83 (d, $J=3,0$, 1H), 7,45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

25 Ejemplo 141a 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **141a**



30 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (3,0 g, 13,6 mmol), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (1,84 g, 9,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (826 mg, 0,9 mmol), XantPhos (1,04 mg, 1,8 mmol), CS_2CO_3 (5,8 g, 18,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar **141a** como un sólido amarillo (730 mg, 31,7 %). EM: $[M+H]^+$ 344,0.

35 Ejemplo 141b 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **141b**

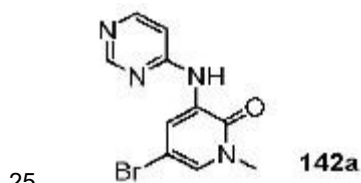


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **141a** (130 mg, 0,38 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (146 mg, 0,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,038 mmol), K₃CO₃ (105 mg, 0,76 mmol) y DMF (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para dar **141b** como un sólido marrón (160 mg, 74,6 %). EM: [M+H]⁺ 567,3.

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

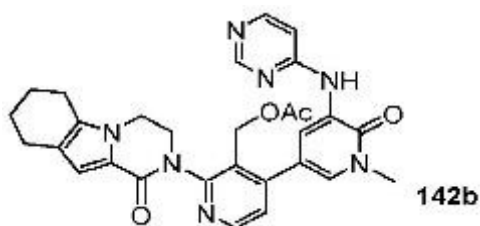
A una solución de **141b** (150 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (29 mg, 0,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se desactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **141** (35 mg, 23,2 %). CLEM: [M+H]⁺ 569,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 5,0, 1H), 7,94 (d, J = 2,5, 1H), 7,72 (d, J = 2,0, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,5, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 4H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,87 (t, J = 2,5, 2H), 2,57 (d, J = 4,0, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,27 (s, 6H)

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,00 g, 21,0 mmol), 2-aminopirimidina (5,61 g, 21,0 mmol), carbonato de cesio (13,7 g, 42,1 mmol), DMF (5 ml) y 1,4-dioxano (70 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (1,10 g, 1,89 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (963 mg, 1,05 mmol). Un condensador de reflujo se acopló al matraz y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (150 ml) y agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, cloruro de metileno/metanol 90:10) para dar **142a** en un rendimiento de un 58 % (3,42 g) como un sólido verde claro amorfo: pf 217-219 °C; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,5, 1,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); CLEM (ESI⁺) m/z 281,0 (M+H).

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

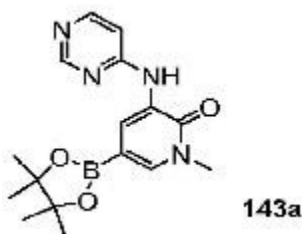


Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **142a** (154,5 mg, 0,55 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i** (252,5 mg, 0,55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25,9 mg, 0,03135 mmol), NaOAc (108 mg, 1,1 mmol), K₃PO₄·3H₂O (293 mg, 1,1 mmol), acetonitrilo (6 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (15:1, V/V) para dar **142b** (117 mg, 30 %) como un sólido marrón. CLEM: [M+H]⁺ 540,2

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

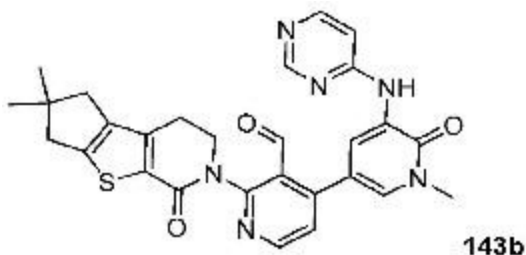
Una mezcla de **142b** (121,6 mg, 0,225 mmol) y LiOH (100 mg, 4,2 mmol) en iPrOH/THF (1:1, 4 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **142** (54 mg, 48,2 %) como un sólido amarillo pálido. CLEM: [M+H]⁺ 498,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, J=2,5, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,0, 1H), 8,31 (d, J=6,0, 1H), 7,69 (d, J=2,5, 1H), 7,37 (d, J=5,0, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,97 (t, J=4,5, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 4,10-4,24 (m, 3H), 3,87 (d, J=12,0, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,47 (d, J=6, 2H), 1,79 (d, J=4,0, 2H), 1,69 (d, J=6,0, 2H)

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

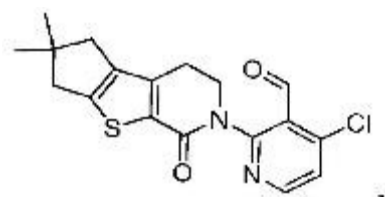


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a** (4,0 g, 14 mmol), X-phos (400 mg, 0,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (635 mg, 0,7 mmol), KOAc (7,3 mg, 28 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,6 g, 42 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 8 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar **143a** como un sólido amarillo pálido (3,8 mg, 82 %). EM: [M+H]⁺ 329,5.

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



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

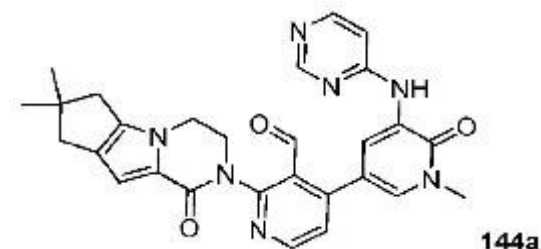


Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄·3H₂O (223 mg, 0,92 mmol) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para dar **143b** como un sólido amarillo (110 mg, 48 %). EM: [M+H]⁺ 527.

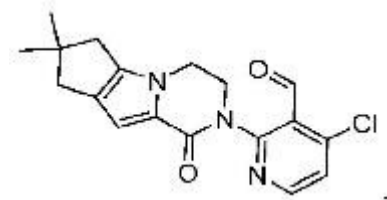
Ejemplo 143 6-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona **143**

Una mezcla de **143b** (110 mg, 0,2 mmol), NaBH₄ (30 mg, 0,8 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml X 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **143** (48 mg, 44 %). CLEM: [M+H]⁺ 529. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, J=2,5, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,67 (d, J=3,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 1H), 4,43 (d, J=2,5, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,23-1,22 (m, 6H)

Ejemplo 144a 4-(1-metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído **144a**



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

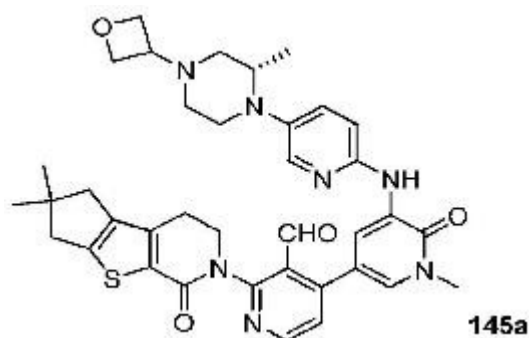


Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄·3H₂O (223 mg, 0,92 mmol) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para dar **144a** como un sólido amarillo (98 mg, 48 %). EM: [M+H]⁺ 510.

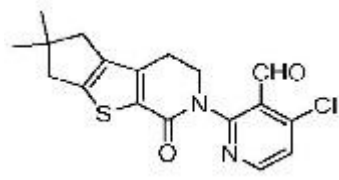
Ejemplo 144 2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta-[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **144**

Una mezcla de **144a** (98 mg, 0,19 mmol), NaBH₄ (30 mg, 0,8 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **144** (25 mg, 42 %). CLEM: [M+H]⁺ 512. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50-8,47 (m, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,21-1,20 (m, 6H)

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



5 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (160 mg, 1 eq., 0,33 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0.2.6]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **109a** (120 mg, 1 eq., 0,33 mmol):



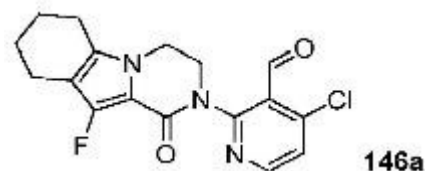
10 PdCl₂(dppf) (27 mg, 0,1 eq., 0,033 mmol), K₃PO₄ (140 mg, 2 eq., 0,66 mmol), NaOAc (54 mg, 2 eq., 0,66 mmol) y CH₃CN (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOH (40/1) para dar **145a** como un sólido amarillo (97 mg, 43 %). EM: [M+H]⁺ 680,3.

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

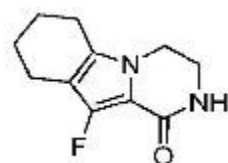
20 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **145a** (97 mg, 1,0 eq., 0,14 mmol), NaBH₄ (16 mg, 3,0 eq., 0,42 mmol) y MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **145** (61 mg, 63 %). CLEM: [M+H]⁺ 682,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J=2,5, 1H), 8,50 (d, J=5,0, 1H), 7,97 (d, J=2,5, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, J=2,5, 1H), 7,37 (d, J=5,0, 1H), 7,30 (dd, J=3,0, 9,0, 1H), 6,81 (d, J=9,0, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,45-4,31 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,07 (d, J=5,0, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,60-2,46 (m, 5H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,98 (d, J=6,0, 3H)

25

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



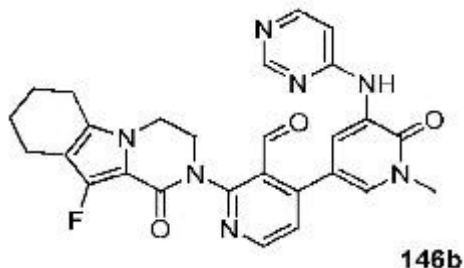
30 A una solución de 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1600 mg, 7,27 mmol), 10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (500 mg, 2,40 mmol):



35 En dioxano (50 ml) se añadió KOAc (471 mg, 4,82 mmol), Pd₂(dba)₃ (220 mg, 0,24 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (140 mg, 0,24 mmol). Después de hacer burbujear argón a través de la solución resultante durante 30 min, la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. Se dejó que enfriara a temperatura ambiente y se añadió H₂O

(100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con PE/EA (3:1) para dar **146a** como un sólido amarillo (420 mg, 49 %). CLEM: $[M+H]^+$ 348

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

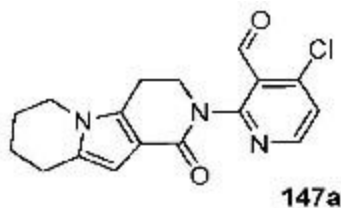


Un matraz de fondo redondo se cargó con **146a** (200 mg, 0,58 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a** (227 mg, 0,69 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (47 mg, 0,06 mmol), K_3PO_4 (244 mg, 1,15 mmol), NaOAc (94 mg, 1,15 mmol), acetonitrilo (30 ml) y H_2O (3 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con metanol/dicloro-metano 1:20 para dar **146b** como un sólido rojo (79 mg, 27 %). CLEM: $[M+H]^+$ 514

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

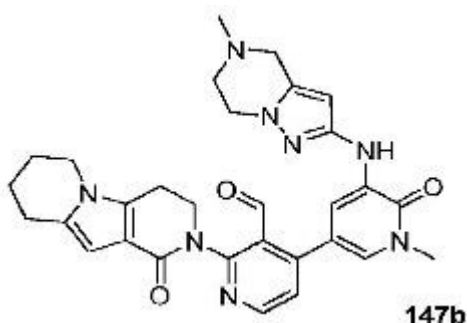
Una mezcla de **146b** (79 mg, 0,15 mmol), $NaBH_4$ (22 mg, 0,60) y CH_3OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml X 2). El extracto de CH_2Cl_2 combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **146** (39 mg, 49 %). CLEM: $[M+H]^+$ 516. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, $J=2,0$, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,52 (d, $J=5,0$, 1 H), 8,35 (d, $J=5,5$, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,03 (d, $J=2,0$, 1 H), 7,36 (d, $J=5,0$, 1 H), 6,76-6,77 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,65 (d, $J=9,5$, 1 H), 4,48 (d, $J=9,5$, 1 H), 4,29 (d, $J=1,5$, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2 H), 3,79 (d, $J=6,5$, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,52-2,58 (m, 4 H), 1,85-1,90 (m, 2 H), 1,77 (d, $J=5,0$, 2 H)

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1,4 g, 6,4 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (0,6 g, 3,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (293 mg, 0,32 mmol), XantPhos (370 mg, 0,64 mmol) y acetato de potasio (627 mg, 6,4 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH (20:1, V/V) para dar **147a** (528 mg, 50 %) como un sólido amarillo. EM: $[M+H]^+$ 330. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,5$, 1H), 7,16 (d, $J=5,5$, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,77-2,78 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 2H)

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

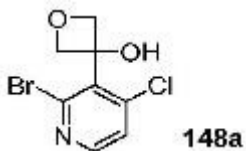


Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **147a** (100 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (116 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K₃PO₄·3H₂O (160 mg, 0,60 mmol), NaOAc (59 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml) y H₂O (5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **147b** como un sólido amarillo (100 mg, 60 %). CLEM: [M+H]⁺ 553

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

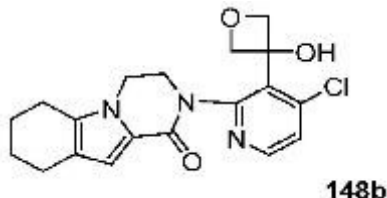
Una mezcla de **147b** (100 mg, 0,18 mmol), NaBH₄ (21 mg, 0,54) y CH₃OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml X 2). El extracto de CH₂Cl₂ combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **147** (60 mg, 60 %). CLEM: [M+H]⁺ 555. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J=5,0, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,0, 1H), 7,41 (d, J=2,0, 1H), 7,29 (d, J=5,0, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,33-4,42 (m, 2H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,48 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H)

Ejemplo 148a 3-(2-bromo-4-cloropiridin-3-il)oxetan-3-ol **148a**



A una solución de 2-bromo-4-cloropiridina (14 g, 70 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió gota a gota LDA (42,0 ml, 84,0 mmol, 2,0 M) a -70 °C. Después de agitar durante 0,5 h a esta temperatura, se añadió lentamente una solución de oxetan-3-ona (6,6 g, 90 mmol) en THF seco (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una 1 h adicional. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y EA (200 ml). La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó y el material bruto se purificó mediante SGC eluyendo con DCM para dar **148a** como un sólido amarillo (8,8 g, 45 %). EM: [M+H]⁺ 266,0.

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

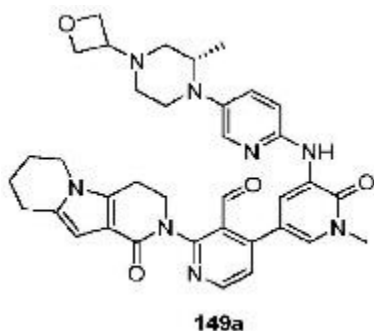


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (190 mg, 1,0 mmol), **148a** (795 mg, 3,0 mmol), CuI (95 mg, 0,5 mmol), DMEDA (88 mg, 1,0 mmol), KOAc (294 mg, 3,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). El sistema se evacuó y, a continuación, se rellenó con N₂. Un condensador de reflujo se acopló al matraz y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 para dar **148b** como un sólido amarillo (156 mg, 42 %). EM: [M+H]⁺ 374,2.

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se cargó con **148b** (100 mg, 0,3 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (173 mg, 0,36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (130 mg, 0,6 mmol) y NaOAc·3H₂O (90 mg, 0,6 mmol) en CH₃CN (30 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH 25:1 para dar **148** (30 mg, 20 %) como un sólido amarillo pálido. EM: [M+H]⁺ 693,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, J=2, 1H), 8,50 (d, J=5, 1H), 8,01 (d, J=2,5, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,5, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,93 (d, J=6, 1H), 4,71-4,63 (m, 6H), 4,46 (d, J=7,5, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90 (d, J=12,5, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,10 (t, J=4,5, 2H), 2,63-2,48 (m, 7H), 2,22 (t, J=7,5, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,02-1,00 (m, 3H)

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

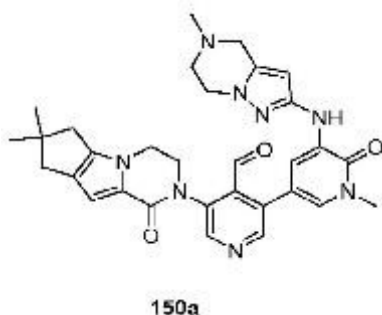


Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (100 mg, 0,30 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (146 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄.trihidratado (160 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (3 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **149a** como un sólido amarillo (97 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 649

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

Una mezcla de **149a** (97 mg, 0,15 mmol), NaBH₄ (17 mg, 0,45) y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **149** (62 mg, 63 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 651,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,31 (J = 5,0 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 150a 3-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-4-carbaldehído **150a**

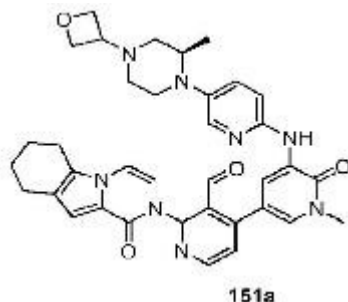


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-carbaldehído **107f** (233 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **135a** (231 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (49 mg, 0,060 mmol), acetato de potasio (118 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄ trihidratado (320 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (12 ml) y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **150a** (168 mg, 49 %) como un sólido. EM-ESI: [M+H]⁺ 567

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

A una solución de **150a** (170 mg, 0,30 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (68 mg, 1,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **150** (42 mg, 25 %) como un sólido amarillo pálido. EM-ESI: [M+H]⁺ 569. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 3H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo 151a (R)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **151a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 10,0 mmol), (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 10,0 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (915 mg, 1,0 mmol) y XantPhos (579 mg, 1,0 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100 °C durante 15 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **151a** (1,6 g, 44 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 323. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 3,80 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,06-3,23 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 151b (R)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **151b**

Un matraz de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **151a** (1,5 g, 4,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 200 mg) y metanol (70 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura

ambiente durante 10 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **151b** (1,1 g, 81 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 293

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

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

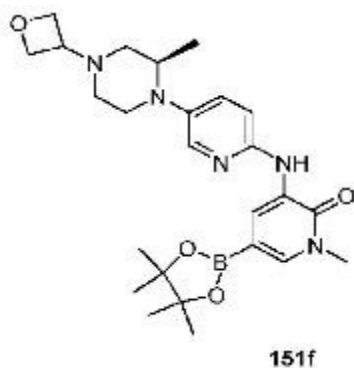
20 **Ejemplo 151d** (*R*)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **151d**

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

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

30 Una mezcla de **151d** (40,0 g, 106 mmol), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmol), NaBH₃CN (10,0 g, 159 mmol) y cloruro de cinc (21,3 g, 159 mmol) en metanol (700 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 200 ml) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **151e** (35 g, 73 %). EM: $[M+H]^+$ 434.

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



40 A una solución de **151e** (2,0 g, 4,60 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,50 g, 13,80 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadió PdCl₂(dppf) (377,10 mg, 0,46 mmol) y acetato de potasio (2,70 g, 27,80 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 12 h en atmósfera de argón. Después de la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 15:1 para dar **151f** (1,10 g, 49 %) como un sólido marrón. EM: $[M+H]^+$ 482,3

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

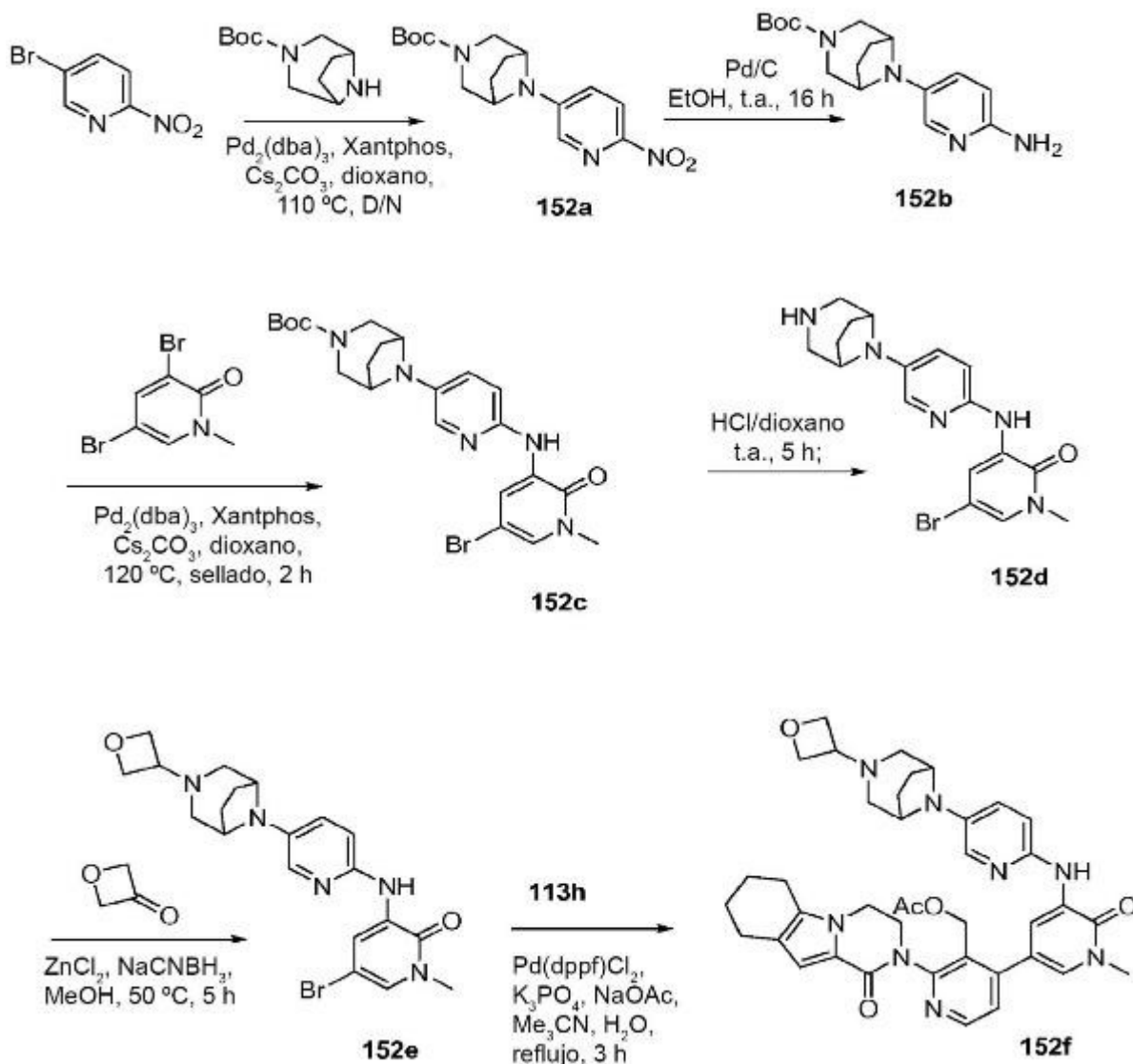
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (150 mg, 0,45 mmol), **151f** (331 mg, 0,69 mmol), PdCl₂(dppf) (37 mg, 0,045 mmol), K₃PO₄ (190 mg, 0,90 mmol), acetato de sodio (74 mg, 0,90 mmol), acetonitrilo

(15 ml) y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **151g** como un sólido rojo (89 mg, 30 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 647

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

Una mezcla de **151g** (89 mg, 0,14 mmol), NaBH₄ (22 mg, 0,60) y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se desactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **151** (35 mg, 39 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 649. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,98 (s.a., 1H), 4,5-4,54 (m, 2H), 4,48-4,33 (m, 4H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,38 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,20-2,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 152a 8-(6-nitropiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *tert*-butilo **152a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,5 g, 12,4 mmol), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *tert*-butilo (869 g, 4,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (193 mg, 0,21 mmol), XantPhos (237 mg, 0,41 mmol) y carbonato de cesio (2,7 g, 8,2 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar **152a** (2,63 g, 66,8 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 335,2.

Ejemplo 152b 8-(6-aminopiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *tert*-butilo **152b**

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

Ejemplo 152c 8-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *tert*-butilo **152c**

Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **152b** (1,3 g, 4,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,2 g, 4,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (394 mg, 0,43 mmol), XantPhos (497 mg, 0,86 mmol), Cs_2CO_3 (2,8 g, 8,6 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **152c** como un sólido amarillo (900 mg, 43 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 490,3.

Ejemplo 152d 3-(5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona **152d**

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

Ejemplo 152e 5-bromo-1-metil-3-(5-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **152e**

Una mezcla de **152d** (676 mg, 1,7 mmol), oxetan-3-ona (251 mg, 3,5 mmol), $NaBH_3CN$ (274 mg, 4,4 mmol) y cloruro de cinc (592 mg, 4,4 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas, se añadió agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. El extracto combinado se concentró a presión reducida para dar **152e** bruto como un sólido amarillo (650 mg, 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 446,2.

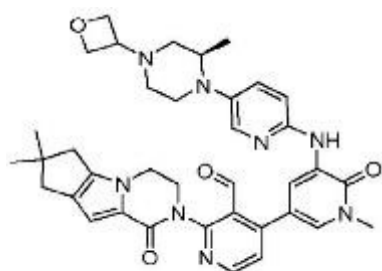
Ejemplo 152f Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **152f**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **152e** (300 mg, 0,67 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113h** (257 mg, 0,67 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (55 mg, 0,067 mmol), K_3PO_4 (284 mg, 1,34 mmol), acetato de sodio (110 mg, 1,34 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **152f** como un sólido marrón (200 mg, 42 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 705,4.

Ejemplo 152 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[(1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **152**

Una mezcla de **152f** (180 mg, 0,26 mmol) e hidróxido de litio (215 mg, 5,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **152** (12 mg, 71 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 3H), 4,39-4,37 (m, 3H), 4,25-4,19 (m, 5H), 3,85 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,40-2,36 (m, 3H), 2,17 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,94-1,65 (m, 8H).

Ejemplo 153a 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-[(2R)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **153a**

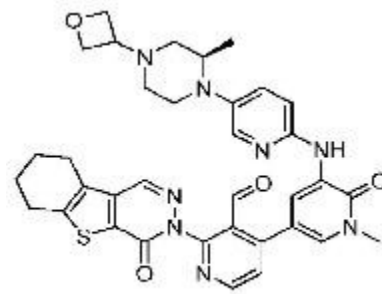
**153a**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a** (105 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-((5-[(2*R*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-5-(tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **151g** (216 mg, 0,45 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (126 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **153a** como un sólido rojo (82 mg, 41%). EM-ESI: [M+H]⁺ 663

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

Una mezcla de **153a** (82 mg, 0,12 mmol), NaBH₄ (22 mg, 0,60) y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, se desactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **153** (22 mg, 28 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 665. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,71-4,32 (m, 7H), 4,15 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 7H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

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

**154a**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (84 mg, 0,24 mmol), (*R*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona **151g** (173 mg, 0,36 mmol), PdCl₂(dppf) (20 mg, 0,024 mmol), K₃PO₄ (100 mg, 0,48 mmol), acetato de sodio (40 mg, 0,48 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (2 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **154a** como un sólido rojo (112 mg, 70 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 665

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

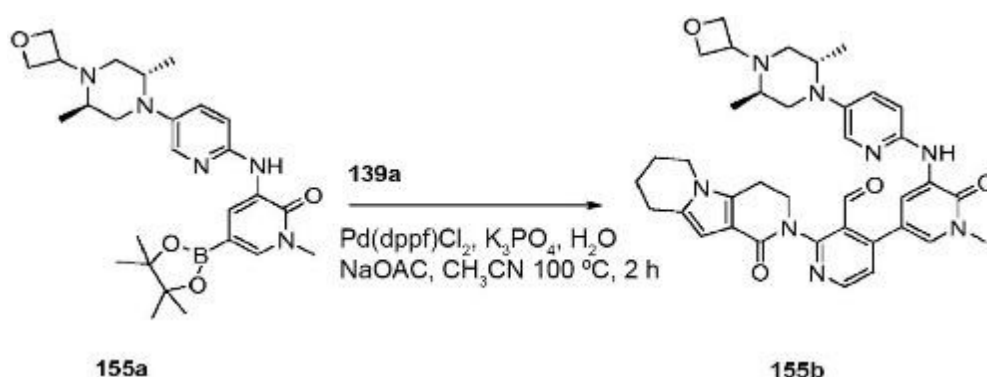
Una mezcla de **154a** (150 mg, 0,23 mmol), NaBH₄ (35 mg, 0,92) y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se desactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **154** (29 mg, 19 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 667. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H),

7,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,85 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 4H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 6H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,16 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,89-1,86 (m, 4H), 0,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

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

10 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **122e** (3,0 g, 6,70 mmol), Pin_2B_2 (8442 mg, 33,5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (311 mg, 0,34 mmol), X-phos (319 mg, 0,67 mmol), acetato de potasio (1970 mg, 20,1 mmol) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo 8:1 (80 ml) para dar **155a** como un sólido amarillo (3 g, 90 %). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,4.

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

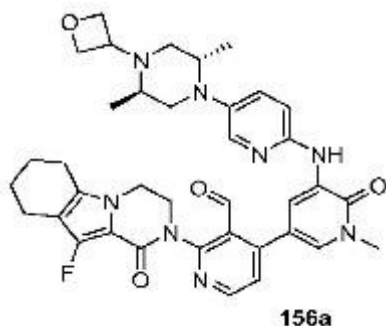


20 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-*b*]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (133 mg, 0,40 mmol), **155a** (198 mg, 0,40 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio (98 mg, 1,2 mmol), agua (5 gotas) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **155b** como un sólido blanco (80 mg, 30 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 663,3.

30 **Ejemplo 155** 2-{5-[5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4*H*-2,4*b*-diaz-fluoren-1-ona **155**

35 A una solución de **155b** (80 mg, 0,12 mmol) a 0 °C en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (12 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación, se desactivó con agua (1 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **155** (32 mg, 40 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 665,3. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 3H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,72 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,98-1,97

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



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona **155a** (171 mg, 0,35 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)nicotinaldehído **134c** (120 mg, 0,35 mmol), K_3PO_4 (146 mg, 0,69 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (28 mg, 0,035 mmol), acetato de sodio (56 mg, 0,69 mmol), agua (5 gotas) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40/1 para dar **156a** como un sólido amarillo (60 mg, 25 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 681,3

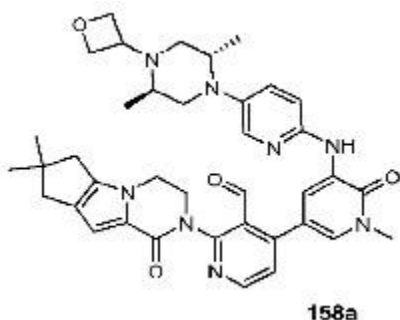
Ejemplo 156 2-{5-[5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]indol-1-ona **156**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **156a** (60 mg, 0,088 mmol), $NaBH_4$ (17 mg, 0,44 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **156** (15 mg, 25 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 683,5. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,99-4,59 (m, 6H), 4,45-4,32 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 5H), 1,97-1,76 (m, 5H), 0,89-0,87 (m, solapamiento, 6H).

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2*a*]indol-2(1*H*)-il)isonicotinaldehído **101f** (200 mg, 0,54 mmol), 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona **155a** (267 mg, 0,54 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (44 mg, 0,054 mmol), K_3PO_4 (229 mg, 1,08 mmol), acetato de sodio (89 mg, 1,08 mmol), agua (0,2 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **157** (35,5 mg, 11 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 665,4. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65-8,63 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,75-4,54 (m, solapamiento, 6H), 4,37-4,13 (m, solapamiento, 4H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,91-2,90 (m, 1H), 2,74-2,44 (m, solapamiento, 7H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 0,90-0,89 (m, 6H).

Ejemplo 158a 4-[5-((5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridin-3-carbaldehído **158a**

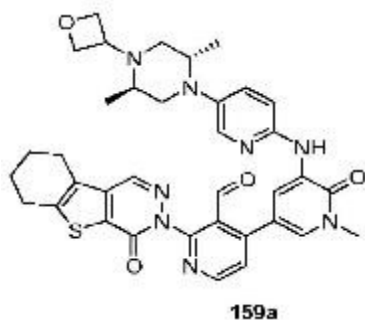


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído) **108a** (280 mg, 0,80 mmol), 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona **155a** (480 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (339 mg, 1,6 mmol), acetato de sodio trihidratado (218 mg, 1,6 mmol) y acetonitrilo (100 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para dar **158a** (300 mg, 54 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: [M+H]⁺ 677,3.

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

Una mezcla de **158a** (200 mg, 0,30 mmol) y NaBH₄ (36 mg, 0,90 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se desactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **158** (110 mg, 55 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 679,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1*H*), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1*H*), 7,88 (s, 1*H*), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 7,37-7,36 (m, 2*H*), 6,85 (s, 1*H*), 6,81 (d, *J* = 3,5 Hz, 1*H*), 5,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 1*H*), 4,77-4,71 (m, 2*H*), 4,67-4,61 (m, 3*H*), 4,53-4,51 (m, 1*H*), 4,34-4,32 (m, 1*H*), 4,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 2*H*), 3,88-3,86 (m, 1*H*), 3,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 1*H*), 3,72 (s, 3*H*), 3,20-3,17 (m, 1*H*), 2,92 (dd, *J* = 3,0, 11,5 Hz, 1*H*), 2,76-2,70 (m, 2*H*), 2,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2*H*), 2,52 (s, 2*H*), 2,49-2,46 (m, 1*H*), 1,97-1,93 (m, 1*H*), 1,28 (s, 6*H*), 0,92-0,89 (m, 6*H*).

Ejemplo 159a 4-{5-[(5-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridin-3-carbaldehído} **159a**

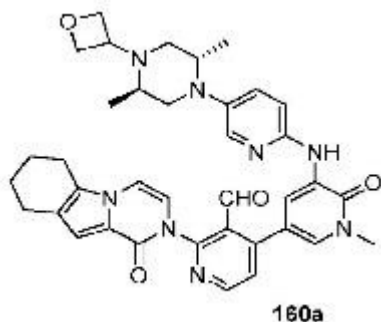


Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (200 mg, 0,58 mmol), 3-[(5-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino]-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **155a** (1,0 g, 2,0 mmol), PdCl₂(dppf) (47 mg, 0,060 mmol), K₃PO₄ (280 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio (95 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **159a** como un sólido rojo (150 mg, 38 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 679

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

Una mezcla de **159a** (130 mg, 0,19 mmol), NaBH₄ (22 mg, 0,60) y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se desactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **159** (28 mg, 22 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 681. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1*H*), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1*H*), 8,30 (s, 1*H*), 8,04 (s, 1*H*), 7,87 (s, 1*H*), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1*H*), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1*H*), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1*H*), 4,67-4,61 (m, 2*H*), 4,71-4,64 (m, 2*H*), 4,44-4,42 (m, 2*H*), 4,34-4,33 (m, 1*H*), 3,83-3,76 (m, 1*H*), 3,72 (s, 3*H*), 3,20-3,16 (m, 1*H*), 2,99-2,84 (m, 6*H*), 2,79-2,71 (m, 2*H*), 2,50-2,48 (m, 1*H*), 2,02-1,98 (m, 4*H*), 0,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 6*H*).

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

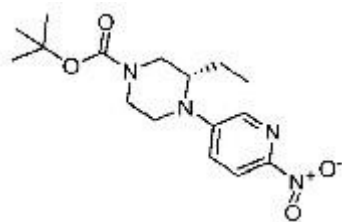


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (150 mg, 1,0 eq., 0,46 mmol), 3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (228 mg, 0,46 mmol), K₃PO₄ (195 mg, 0,92 mmol), PdCl₂(dppf) (37 mg, 0,046 mmol), acetato de sodio (75 mg, 0,92 mmol), agua (8 gotas) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol 40:1 para dar **160a** como un sólido amarillo (80 mg, 26 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 661,4.

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **160a** (80 mg, 0,12 mmol), NaBH₄ (23 mg, 0,60 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se desactivó con agua (1 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **160** (44 mg, 55 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 663,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72-8,70 (m, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,76-4,32 (m, 6H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 6H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 2H), 0,89 (t, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 161a (S)-3-etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **161a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,02 g, 10 mmol), (S)-3-etilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,14 g, 10,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (458 mg, 0,50 mmol), XantPhos (576 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar **161a** (700 mg, 22 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 336

Ejemplo 161b (S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-etilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **161b**

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

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

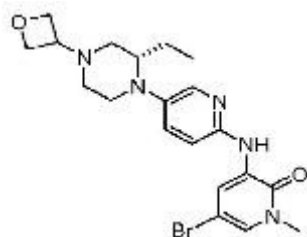
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de

reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **161b** (568 mg, 1,86 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (498 mg, 1,86 mmol), Pd₂(dba)₃ (85 mg, 0,093 mmol), XantPhos (107 mg, 0,186 mmol) y carbonato de cesio (1,198 g, 3,72 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **161c** (502 mg, 55 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 492.

Ejemplo 161d (S)-5-bromo-3-(5-(2-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-piridin-2(1H)-ona **161d**

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

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

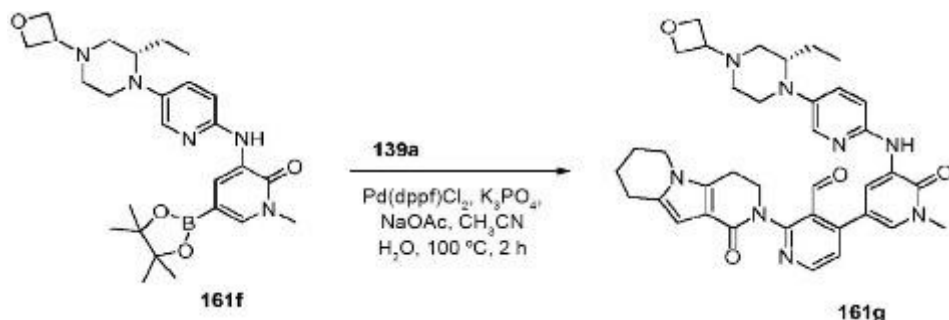


Una mezcla de **161d** (263 mg, 0,67 mmol), oxetan-3-ona (96 mg, 1,34 mmol), NaBH₃CN 104 mg, 1,68 mmol) y cloruro de cinc (227 mg, 1,68 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. A continuación se añadió agua (10 ml) a la reacción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **161e** (203 mg, 68 %). EM: [M+H]⁺ 448.

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

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **161e** (3219 mg, 7,20 mmol), Pin₂B₂ (9072 mg, 36,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (329 mg, 0,36 mmol), X-phos (302 mg, 0,72 mmol), acetato de potasio (2117 mg, 21,6 mmol) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo 8:1 (80 ml) para dar **161f** como un sólido amarillo (3,0 g, 84 %). EM: [M+H]⁺ 496,4.

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



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **161f** (200 mg, 0,40 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (132 mg, 0,40 mmol), K₃PO₄ trihidratado (213 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio (66 mg, 0,80 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (16 mg, 0,020 mmol) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante

cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **161g** (150 mg, 57 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 663

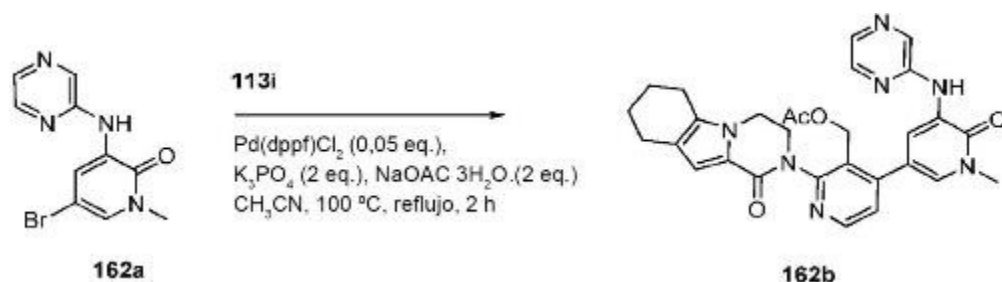
Ejemplo 161 2-[5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona **161**

A una solución de **161g** (120 mg, 0,18 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaBH_4 (21 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 1 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo sólido se purificó mediante HPLC prep. para dar **161** (97 mg, 81 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 665. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 5H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,30 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H), 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 162a 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con pirazin-2-amina (500 mg, 5,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona (1335 mg, 5,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (229 mg, 0,25 mmol), XantPhos (289 mg, 0,50 mmol), carbonato de cesio (3,26 g, 10 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **162a** (420 mg, 30 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 281,0.

Ejemplo 162b Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **162b**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **162a** (170 mg, 0,61 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (280 mg, 0,72 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 trihidratado (270 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio (180 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para dar **162b** (130 mg, 40 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: $[M+H]^+$ 540,3

Ejemplo 162 2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **162**

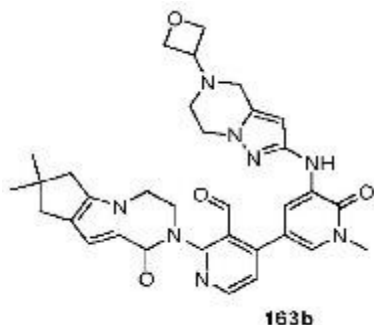
Una mezcla de **162b** (110 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **162** (85 mg, 85 %) como un sólido amarillo pálido. EM-ESI: $[M+H]^+$ 498,3. RMN de ^1H (500 MHz, CHCl_3) δ 8,73 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,14 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 3H), 1,80-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 163a Ácido 1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico **163a**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-

(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **125i** (1,0 g, 2,64 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,0 g, 7,92 mmol), PdCl₂(dppf) (190 mg, 0,26 mmol), acetato de potasio (776 mg, 7,92 mmol) y dioxano (40 ml). Después de hacer burbujear argón en la mezcla durante 30 minutos, un condensador de reflujo se acopló al matraz y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combiflash de fase inversa eluyendo con NH₄HCO₃ al 0,3 % en agua/CH₃CN para dar **163a** como un sólido blanco (300 mg, 33 %). EM: [M+H]⁺ 346.

Ejemplo 163b 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-carbaldehído **163b**

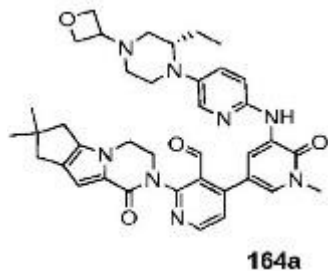


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído) **108a** (280 mg, 0,81 mmol), **163a** (440 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,049 mmol), K₃PO₄ (360 mg, 1,6 mmol), acetato de sodio trihidratado (240 mg, 1,6 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (20 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **163b** (150 mg, 31 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: [M+H]⁺ 609,3

Ejemplo 163 2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **163**

Una mezcla de **163b** (80 mg, 0,12 mmol) y NaBH₄ (15 mg, 0,36 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **163** (30 mg, 50 %) como un sólido rojo oscuro. EM-ESI: [M+H]⁺ 611,4. RMN de ¹H (500 MHz, CHCl₃) δ 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,8 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,03 (t, J = 6, 1H), 4,77-4,73 (m, 3H), 4,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (d, J = 4, 2H), 2,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 164a 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(2S)-2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **164a**



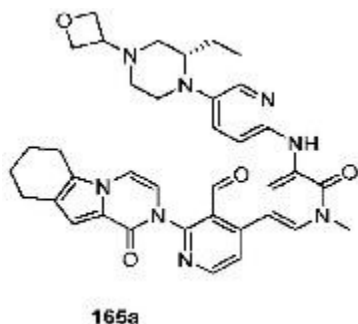
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído) **108a** (280 mg, 0,8 mmol), (S)-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (500 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (360 mg, 1,6 mmol), acetato de sodio trihidratado (240 mg, 1,6 mmol) y acetonitrilo (100 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y

se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **164a** (320 mg, 60 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: $[M+H]^+$ 677,3.

5 **Ejemplo 164** 2-[5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **164**

Una mezcla de **164a** (200 mg, 0,30 mmol) y NaBH_4 (36 mg, 0,90 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **164** (140 mg, 72 %) como un sólido verde claro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 679,3. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,12 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,44 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,35 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 165a (S)-4-(5-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **165a**

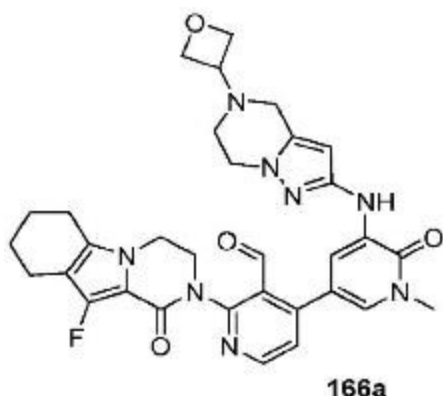


Un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (164 mg, 0,50 mmol), (S)-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (347 mg, 0,70 mmol), acetato de potasio (137 mg, 1,4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (29 mg, 0,035 mmol), agua (5 gotas) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 25/1) para dar **165a** (151 mg, 46 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 661

35 **Ejemplo 165** 2-[5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **165**

A una solución de **165a** (100 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió NaBH_4 (34 mg, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 1 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se desactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **165** (35 mg, 35 %) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 663. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 2,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 2H), 4,97 (s.a., 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,49-4,32 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,17-3,16 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 3H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 1H), 0,79 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

50 **Ejemplo 166a** 2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **166a**

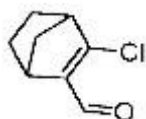


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **163a** (354 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (289 mg, 0,83 mmol), PdCl₂(dppf) (68 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄ (352 mg, 1,66 mmol), acetato de sodio (136 mg, 1,66 mmol), acetonitrilo (50 ml) y agua (3 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **166a** (305 mg, 60 %) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺:613.6.

Ejemplo 166 10-fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **166**

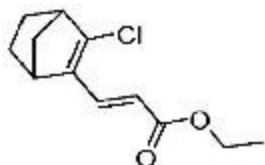
A una suspensión de **166a** (250 mg, 0,41 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió borohidruro de sodio (47 mg, 1,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se desactivó con agua (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **166** (20 mg, 6,6 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 615,6. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,69-4,65-4,67 (m, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,842,82 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 167a 3-clorobiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-carbaldehído **167a**



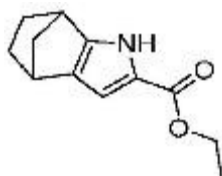
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 1,2-dicloroetano anhidro (24 ml) y DMF anhidra (9,12 g, 125 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió oxicloruro de fósforo (15,3 g, 100 mmol) durante un periodo de 5 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 y 10 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (5,50 g, 50,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se vertió en una solución de monohidrogenofosfato de potasio (43,5 g, 250 mmol) en agua (200 ml) y se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:100 para dar **167a** como un aceite amarillo (2,2 g, 28 %). EM: [M+H]⁺ 157. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (s, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,08-3,07 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,41-1,17 (m, 3H).

Ejemplo 167b (E)-3-(3-clorobiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)acrilato de etilo **167b**



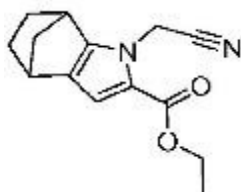
A una solución de **167a** (9,0 g, 57,7 mmol) en cloruro de metileno (250 ml) se le añadió 2-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de etilo (20 g, 57,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:100 para dar **167b** como un aceite amarillo (6,0 g, 46 %). EM: $[M+H]^+$ 227.

Ejemplo 167c 3-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dien-4-carboxilato de etilo **167c**



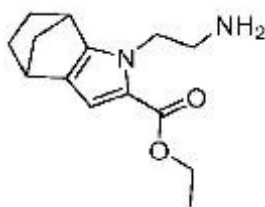
A una solución de **167b** (5,0 g, 22 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió NaN_3 (2,2 g, 33 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C durante 6 horas. Se añadió agua (13 ml) a la mezcla de reacción después de enfriar hasta temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 X 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **167c** como un sólido marrón (2,7 g, 60 %). EM: $[M+H]^+$ 206. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 11,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,16 (c, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,91-0,89 (m, 2H).

Ejemplo 167d 3-(cianometil)-3-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dien-4-carboxilato de etilo **167d**



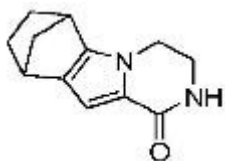
A una solución de **167c** (3,0 g, 14,6 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se le añadió NaH (880 mg, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-bromoacetronitrilo (3,5 g, 29,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 1 hora. A continuación, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la reacción, se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **167d** como un sólido marrón (2,6 g, 72 %). EM: $[M+H]^+$ 245.

Ejemplo 167e 3-(2-aminoetil)-3-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-2(6),4-dien-4-carboxilato de etilo **167e**



Se hidrogenó una suspensión de **167d** (4,0 g, 16 mmol) y Ni Raney (400 mg) en metanol (60 ml) en un aparato Parr a 50 psi (0,35 MPa) durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **167e** como un sólido amarillo (2,0 g, 50 %). EM: $[M+H]^+$ 249.

Ejemplo 167f 3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **167f**

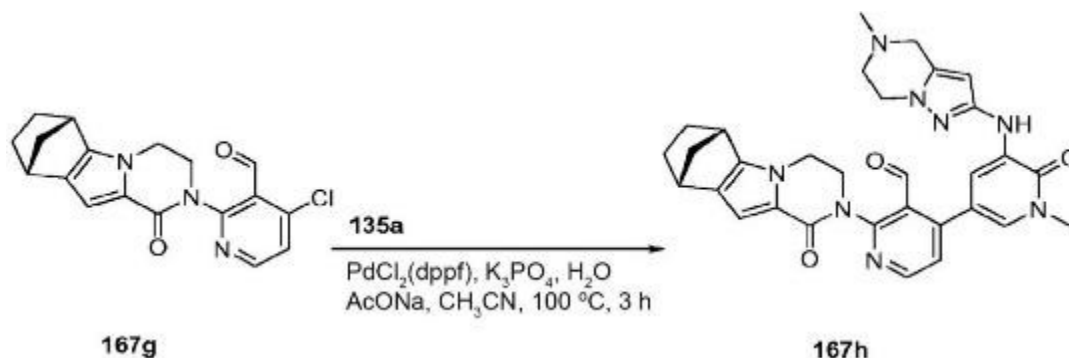


A una solución de **167e** (1,8 g, 7,2 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió metóxido de sodio (2,5 g, 36 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 12 horas. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar el racemato como un sólido marrón (800 mg, 53 %), del que su resolución quiral dio **167f** y **170a**. EM: [M+H]⁺ 203.

Ejemplo 167g 4-cloro-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridin-3-carbaldehído **167g**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), **167f** (400 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (1,30 g, 6,0 mmol) y acetato de potasio (390 mg, 4,0 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (110 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 para dar **167g** (391 mg, 57 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 342,2

Ejemplo 167h 4-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridin-3-carbaldehído **167h**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **167g** (150 mg, 0,44 mmol), 1-metil-3-((5-metil-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (169 mg, 0,44 mmol), acetato de sodio (72 mg, 0,88 mmol), K₃PO₄ (234 mg, 0,88 mmol), PdCl₂(dppf) (36 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en N₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **167h** (132 mg, 53 %) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 565,3

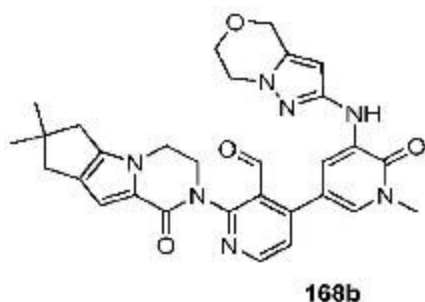
Ejemplo 167 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **167**

A una solución de **167h** (120 mg, 0,21 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaBH₄ (24 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **167** (98 mg, 83 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 567,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,52-3,33 (m, 3H), 3,29 (ps, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,60-1,59 (m, 1H), 1,09-0,91 (m, 2H).

Ejemplo 168a 3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **168a**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con la mezcla de 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **129c** (1,3 g, 4,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,03 g, 8,0 mmol), PdCl₂(dppf) (439 mg, 0,60 mmol), acetato de potasio (784 mg, 8,0 mmol) y 1,4-dioxano (60 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente tras la finalización de la reacción y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **168a** (446 mg, 30 %). EM: [M+H]⁺ 373.

Ejemplo 168b 4-(1-metil-5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il)nicotinaldehído **168b**

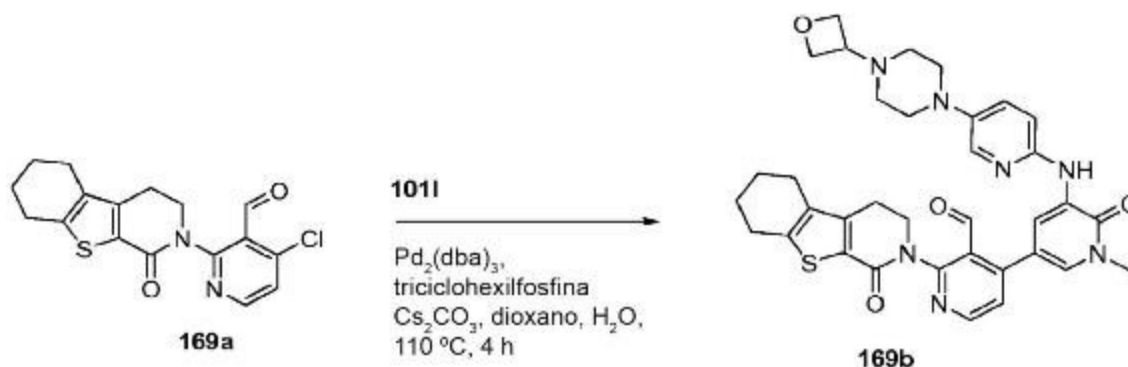


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a** (200 mg, 0,58 mmol), **168a** (433 mg, 1,16 mmol), PdCl₂(dppf) (48 mg, 0,052 mmol), K₃PO₄ (246 mg, 1,16 mmol), acetato de sodio (96 mg, 1,16 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **168b** (250 mg, 78 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 554,6.

Ejemplo 168 2-[5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **168**

A una suspensión de **168b** (200 mg, 0,36 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (42 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se desactivó con agua (2 ml). A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **168** (53 mg, 21 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 556,6. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,14 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,09-4,08 (m, 4H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,56 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo 169a 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridin-3-carbaldehído **169a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1276 mg, 5,80 mmol), 8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **105e** (600 mg, 2,90 mmol), CuI (551 mg, 2,90 mmol), K₂CO₃ (800 mg, 5,80 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (696 mg, 2,90 mmol) y dioxano (20 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 min, la mezcla se agitó a 95 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró.

Al residuo se le añadió agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 para dar **169a** (171 mg, 17 %). CLEM-ESI: [M+H]⁺ 347

Ejemplo 169b 4-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridin-3-carbaldehído **169b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **169a** (150 mg, 0,43 mmol), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101i** (200 mg, 0,43 mmol), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0,040 mmol), triclorohexilfosfina (120 mg, 0,43 mmol), Cs₂CO₃ (281 mg, 0,86 mmol), dioxano (10 ml) y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **169b** como un sólido amarillo (45 mg, 16 %). CLEM-ESI: [M+H]⁺ 652

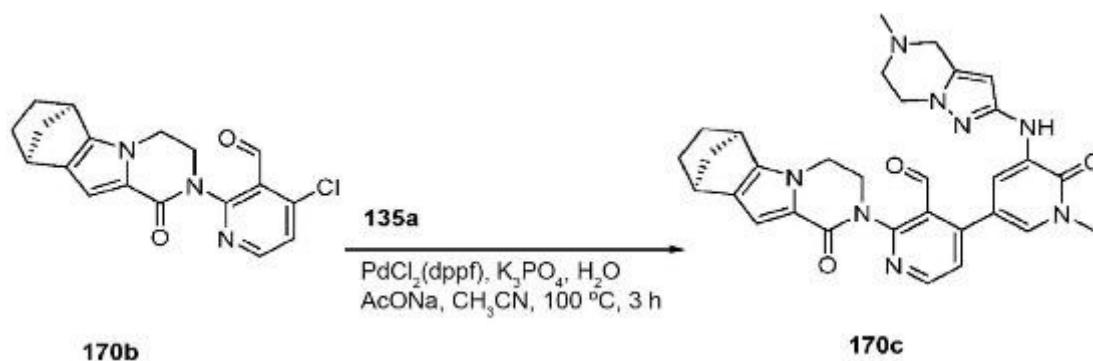
Ejemplo 169 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona **169**

Una mezcla de **169b** (45 mg, 0,070 mmol), NaBH₄ (8 mg, 0,21) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **169** (14 mg, 30 %). CLEM-ESI: [M+H]⁺ 654. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,47-4,41 (m, 4H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 4H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,89-2,88 (m, 1H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 4H).

Ejemplo 170b 4-cloro-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridin-3-carbaldehído **170b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), (1*S*,11*R*)-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **170a** (400 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1,30 g, 6,0 mmol) y acetato de potasio (390 mg, 4,0 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (110 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 para dar **170b** (405 mg, 59 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 342,2

Ejemplo 170c 4-[1-metil-5-({5-metil-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridin-3-carbaldehído **170c**



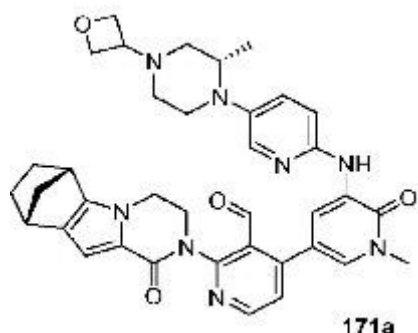
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **170b** (150 mg, 0,44 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (169 mg, 0,44 mmol), acetato de sodio (72 mg, 0,88 mmol), K₃PO₄ (234 mg, 0,88 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (36 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de

reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **170c** (146 mg, 52 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 565,3

Ejemplo 170 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **170**

A una solución de **170c** (122 mg, 0,22 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaBH_4 (24 mg, 0,64 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar el compuesto del título (98 mg, 75 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 567,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,98 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,09-0,88 (m, 2H).

Ejemplo 171a 4-[[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridin-3-carbaldehído **171a**

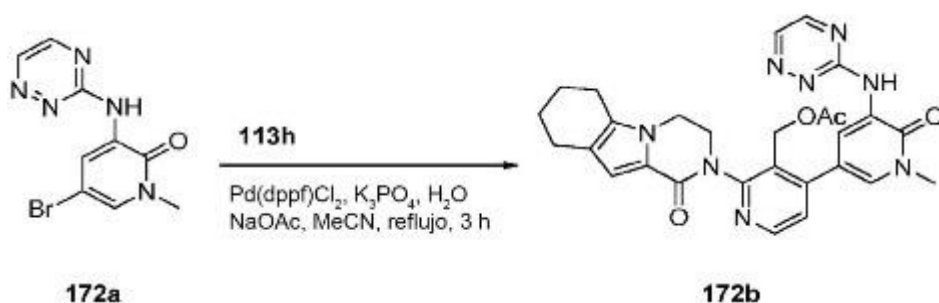


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (30 ml), 4-cloro-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridin-3-carbaldehído **167g** (170 mg, 0,50 mmol) (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (336 mg, 0,70 mmol), agua (3 ml) y acetato de potasio (147 mg, 1,5 mmol). Después de hacer burbujear argón a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (408 mg, 0,05 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 100 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1) para dar **171a** (95 mg, 29 %) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 661,3

Ejemplo 171 (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **171**

A una solución de **171a** (90 mg, 0,136 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió NaBH_4 (26 mg, 0,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 1 h, CLEM indicó que se completó la reacción. Se desactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **171** (35 mg, 31,5 %) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,5, 9,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 4H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,88-1,754 (m, 3H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,98-0,96 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 172a 3-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **172a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 1,2,4-triazin-3-amina (1,5 g, 15,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,2 g, 15,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (458 mg, 1,56 mmol), XantPhos (1,8 g, 3,12 mmol) y carbonato de cesio (10 g, 31,2 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar **172a** como un sólido amarillo (1,76 g, 40 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.

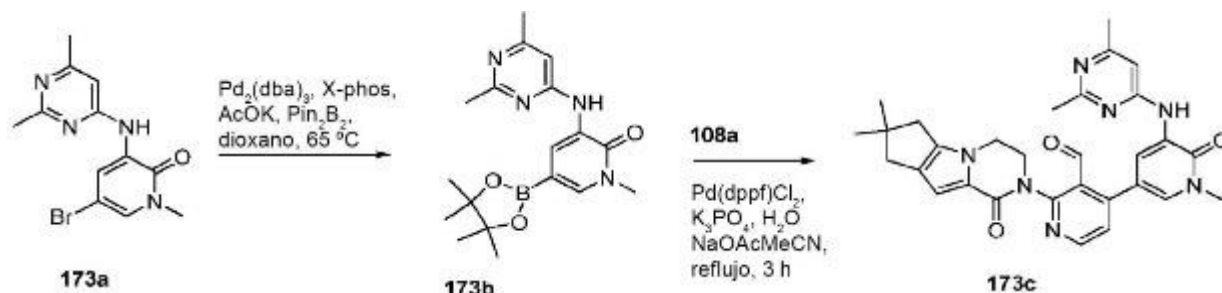
Ejemplo 172b Acetato de (4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **172b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **172a** (200 mg, 0,71 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (272 mg, 0,71 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (58 mg, 0,071 mmol), acetato de sodio (193 mg, 1,42 mmol), K_3PO_4 (321 mg, 1,42 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar **172b** como un sólido amarillo (380 mg, 99 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541,2

Ejemplo 172 2-(4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **172**

Una mezcla de **172b** (350 mg, 0,65 mmol) e hidróxido de litio (273 mg, 6,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 36 °C durante 0,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **172** (90 mg, 28 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,2. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,10 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,65-4,51 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 2H).

Ejemplo 173a 5-bromo-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **173a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (150 ml), 2,6-dimetilpirimidin-4-amina (2,5 g, 20,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,4 g, 20,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,86 mg, 2,03 mmol), XantPhos (2,3 g, 4,06 mmol) y carbonato de cesio (13,2 g, 40,6 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar **173a** como un sólido amarillo (4,4 g, 40 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,0.

Ejemplo 173b 3-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **173b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **173a** (1,5 g, 4,9 mmol), Pin_2B_2 (6,2 g, 24,5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (449 mg, 0,49 mmol), X-phos

(467 mg, 0,98 mmol), acetato de potasio (1,4 g, 14,7 mmol) y dioxano (60 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar **173b** como un sólido gris claro (1,2 g, 72 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 357,2.

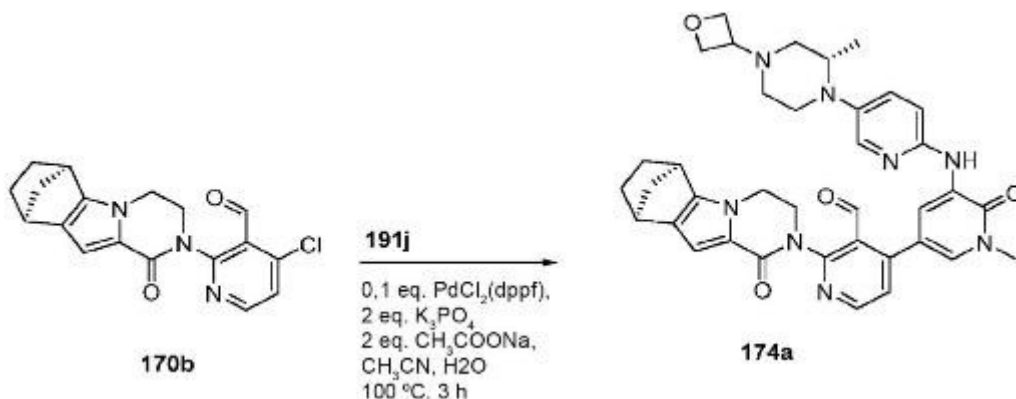
Ejemplo 173c 2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **173c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **173b** (250 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-carbaldehído **108a** (240 mg, 0,70 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0,071 mmol), acetato de sodio (19 mg, 1,4 mmol), K₃PO₄ (316 mg, 1,4 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar **173c** como un sólido marrón (300 mg, 80 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 538,3.

Ejemplo 173 2-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **173**

A 0 °C, a una solución de **173c** (290 mg, 0,54 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (62 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se desactivó con agua (1 ml). A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **173** como un sólido blanco (50 mg, 17 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 540,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, solapamiento, 5H), 2,51 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).

Ejemplo 174a 4-[1-metil-5-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1R,11S)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridin-3-carbaldehído **174a**

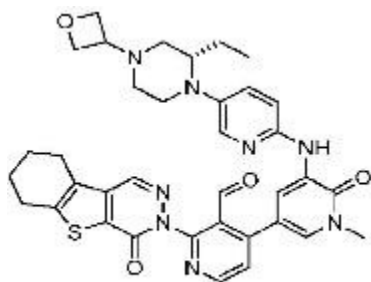


Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-[(1R,11S)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridin-3-carbaldehído **170b** (200 mg, 0,59 mmol), 1-metil-3-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **191j** (400 mg, 0,88 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,06 mmol), K₃PO₄ trihidratado (300 mg, 1,20 mmol), acetato de sodio (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **174a** como un sólido rojo (170 mg, 44 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 661,3

Ejemplo 174 (1R,11S)-6-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **174**

Una mezcla de **174a** (150 mg, 0,23 mmol), NaBH₄ (34 mg, 0,90) y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se desactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **174** (42 mg, 28 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,85-7,84 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 3,5, 11,0 Hz, 1H), 6,82-6,80 (m, 2H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 5H), 4,08-4,05 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 3H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 175a 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **175a**

**175a**

5

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (150 mg, 0,43 mmol), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (215 mg, 0,43 mmol), PdCl₂(dppf) (33 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ trihidratado (202 mg, 0,86 mmol), acetato de sodio (71 mg, 0,86 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **175a** como un sólido amarillo (108 mg, 37%). EM-ESI: [M+H]⁺ 679

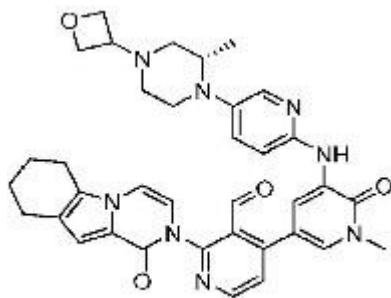
15

Ejemplo 175 3-{5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **175**

Una mezcla de **175a** (200 mg, 0,16 mmol), NaBH₄ (18 mg, 0,48) y metanol (8 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **175** (55 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 681. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 4H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 9,5 Hz, 3H).

25

Ejemplo 176a (S)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **176a**

**176a**

Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **121a** (180 mg, 0,55 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (397 mg, 0,82 mmol), PdCl₂(dppf) (45 mg, 0,06 mmol), K₃PO₄ trihidratado (286 mg, 1,10 mmol), acetato de sodio (90 mg, 1,10 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **176a** como un sólido rojo (228 mg, 64%). EM-ESI: [M+H]⁺ 647,3

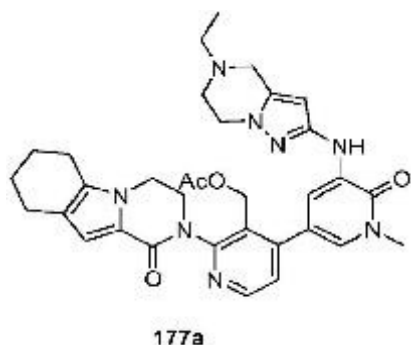
40

Ejemplo 176 (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-

dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **176**

Una mezcla de **176a** (200 mg, 0,31 mmol), NaBH₄ (47 mg, 1,20) y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **176** (42 mg, 28 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 649,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 3H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 177a Acetato de (4-(5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **177a**

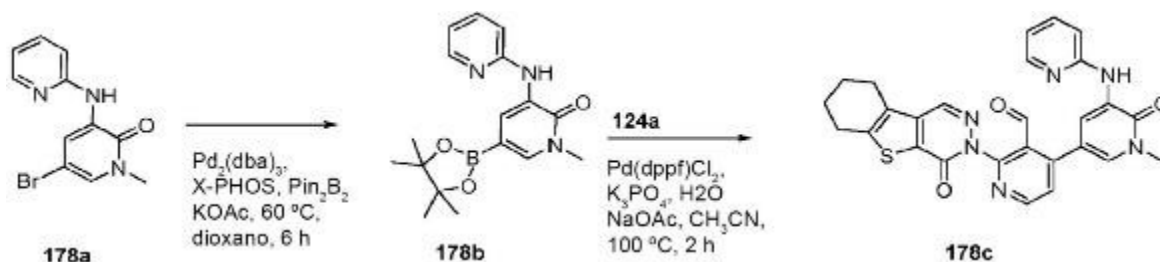


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **208c** (300 mg, 0,85 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (1,21 g, 3,16 mmol), PdCl₂(dppf) (35 mg, 0,043 mmol), K₃PO₄ (361 mg, 1,70 mmol), acetato de sodio (140 mg, 1,70 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **177a** (365 mg, 60 %) como un aceite marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 611

Ejemplo 177 2-(4-(5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **177**

A una solución de **177a** (300 mg, 0,49 mmol) en propan-2-ol (4 ml), tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (35 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **177** (79 mg, 28 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 569. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,61-4,60 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 4H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,91 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,63-2,55 (m, 6H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 178a 5-bromo-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **178a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (8,0 g, 31,8 mmol), piridin-2-amina (1,0 g, 10,6 mmol) y carbonato de cesio (7,0 g, 21,2 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (616 mg, 1,0 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (973 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100 °C durante

12 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **178a** (1,5 g, 51 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 280

Ejemplo 178b 1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **178b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **178a** (1,06 g, 3,8 mmol), Pin₂B₂ (4,8 g, 19,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (348 mg, 0,38 mmol), X-Phos (350 mg, 0,76 mmol), acetato de potasio (1,12 g, 11,40 mmol) y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar **178b** como un sólido amarillo (1,2 g, 96 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 328,2

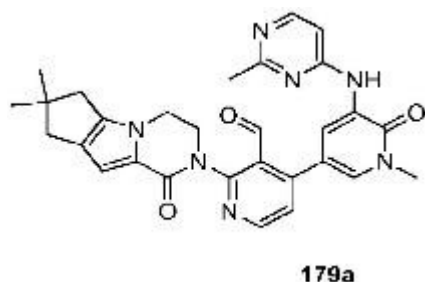
Ejemplo 178c 4-{1-metil-6-oxo-5-[(piridin-2-il)amino]piridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **178c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **178b** (131 mg, 0,40 mmol), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (138 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (170 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio (66 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **178c** como un sólido amarillo (180 mg, 88 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 511,2

Ejemplo 178 3-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **178**

A una solución de **178c** (179 mg, 0,35 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió borohidruro de sodio (39 mg, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se desactivó con agua (1,0 ml). A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **178** (100 mg, 56 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 513,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (s.a., 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 4,47-4,45 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 4H).

Ejemplo 179a 4-(1-metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il)nicotinaldehído **179a**

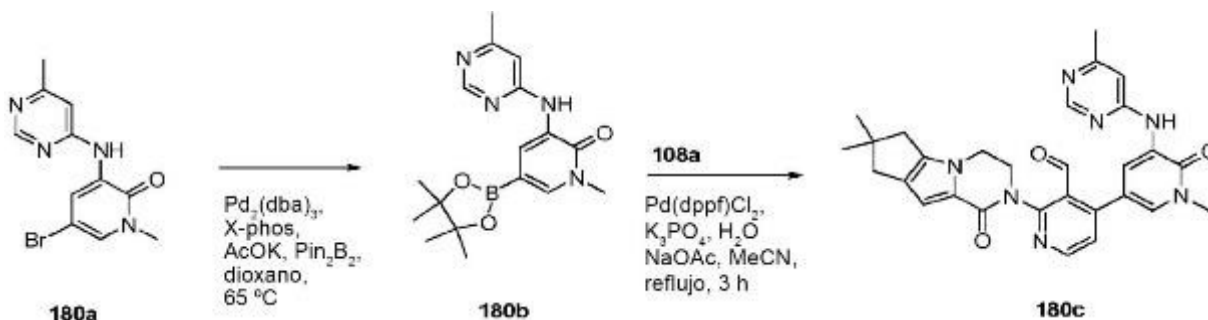


Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **213b** (510 mg, 1,5 mmol), 4-cloro-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridin-3-carbaldehído **108a** (343 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), acetato de sodio (272 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (40 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (0,5 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **179a** (300 mg, 57 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 524

Ejemplo 179 2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **179**

A una solución de **179a** (262 mg, 0,50 mmol) en metanol/diclorometano (10/10 ml) se le añadió NaBH₄ (57 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 1 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **179** (180 mg, 69 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 526. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 180a 5-bromo-1-metil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **180a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6-metilpirimidin-4-amina (800 mg, 2,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (694 mg, 2,6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (238 mg, 0,26 mmol), XantPhos (300 mg, 0,52 mmol), Cs₂CO₃ (1,7 g, 5,2 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **180a** como un sólido amarillo (800 mg, 36 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 295,1

Ejemplo 180b 1-metil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **180b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **180a** (1,0 g, 3,4 mmol), Pin₂B₂ (4,3 g, 17 mmol), Pd₂(dba)₃ (312 mg, 0,34 mmol), X-phos (324 mg, 0,68 mmol), acetato de potasio (666 mg, 6,8 mmol) y dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 (80 ml) para dar **180b** como un sólido amarillo (600 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 343,2.

Ejemplo 180c 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-carbaldehído **180c**

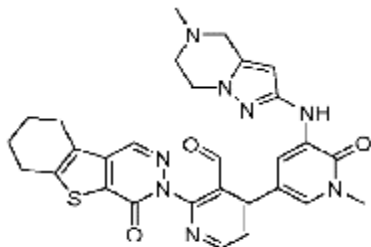
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **180b** (239 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a** (239 mg, 0,70 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0,070 mmol), acetato de sodio (115 mg, 1,4 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,4 mmol), agua (5 ml) y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **180c** como un sólido amarillo (170 mg, 47 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 524,2.

Ejemplo 180 2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **180**

A 0 °C, a una solución de **180c** con agua (1 ml). A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **180** (47 mg, 32 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 526,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,13 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 3H), 3,88-3,86 (m,

1H), 3,72 (s, 3H), 2,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 181a 4-{1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **181a**



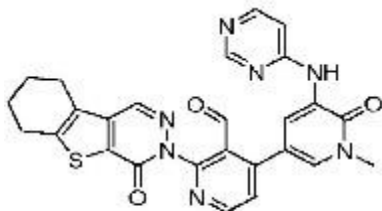
181a

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (210 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (346 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (270 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio trihidratado (180 mg, 1,2 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (40 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **181a** (300 mg, 88 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: [M+H]⁺ 569,3.

Ejemplo 181 3-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **181**

Una mezcla de **181a** (300 mg, 0,50 mmol) y NaBH₄ (60 mg, 1,5 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **181** (100 mg, 35 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 571,2. RMN de ¹H (500 MHz, CHCl₃) δ 8,64 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,32 (s.a., 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 4H).

Ejemplo 182a 4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirimidin-4-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **182a**



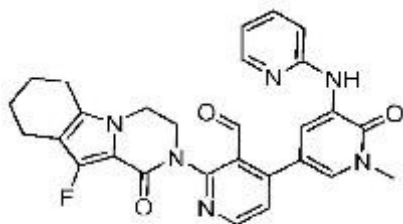
182a

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (345 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a** (328 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,10 mmol), acetato de sodio (162 mg, 2,0 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol) y acetonitrilo/agua (20/1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **182a** como un sólido amarillo (156 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 512,1.

Ejemplo 182 3-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **182**

A temperatura ambiente, a una solución de **182a** (140 mg, 0,27 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (31 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se desactivó con agua (1 ml). A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **182** como un sólido blanco (60 mg, 43 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 514,2. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,44-4,42 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,99-2,98 (m, 2H), 2,88-2,87 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 4H).

Ejemplo 183a 2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **183a**

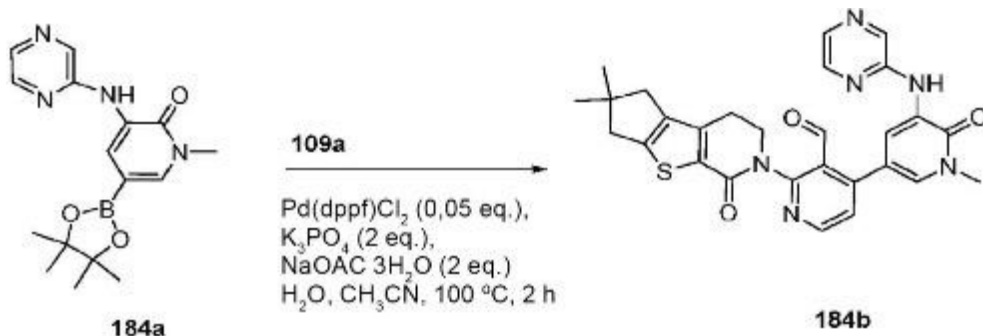
**183a**

Un matraz de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (297 mg, 0,57 mmol), 1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **178b** (186 mg, 0,57 mmol), acetato de sodio (90 mg, 1,1 mmol), K_3PO_4 (234 mg, 1,1 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (50 mg, 0,057 mmol), acetonitrilo (25 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **183a** (178 mg, 61 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 513,3.

Ejemplo 183 10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **183**

Una mezcla de **183a** (160 mg, 0,31 mmol) y $NaBH_4$ (59 mg, 1,55 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. A continuación, la reacción se desactivó con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **183** (42 mg, 26 %) como un sólido blanquecino. EM-ESI: $[M+H]^+$ 515,3. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 4,95 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 184a 1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **184a**

**184a****184b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a** (600 mg, 2,1 mmol), Pin_2B_2 (2540 mg, 10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0,11 mmol), X-phos (100 mg, 0,25 mmol), acetato de potasio (600 mg, 6,1 mmol) y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó mediante éter de petróleo para dar **184a** como un sólido amarillo (700 mg, 90 %). EM-ESI: $[M+H]^+$

329,4

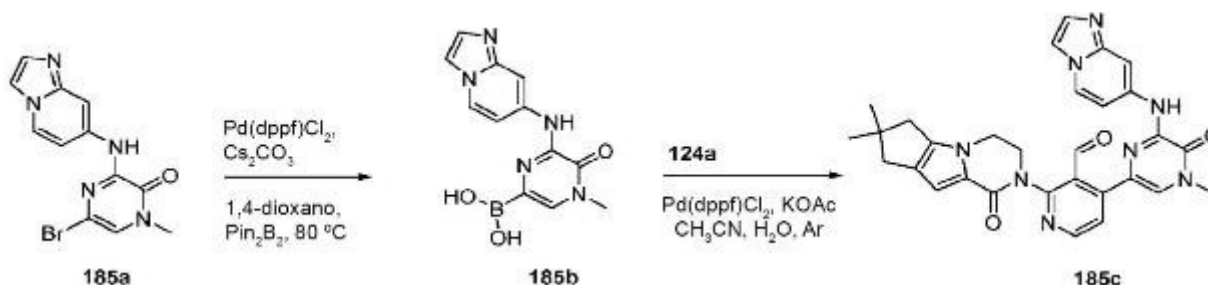
Ejemplo 184b 2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-carbaldehído **184b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **109a** (100 mg, 0,30 mmol), **184a** (170 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (130 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio trihidratado (85 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (6 gotas). El sistema se evacuó y se rellenoó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para dar **184b** (80 mg, 54 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: [M+H]⁺ 527,2.

Ejemplo 184 6-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona **184**

Una mezcla de **184b** (80 mg, 0,15 mmol) y NaBH₄ (18 mg, 0,45 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **184** (24 mg, 35 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 529,3. RMN de ¹H (500 MHz, CHCl₃) δ 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,32 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,61-2,51 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 185a 5-bromo-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **185a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con imidazo[1,2-a]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmol), Cs₂CO₃ (3,26 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,86 g, 7,0 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (458 mg, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró que quedaba poco material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano (60 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 60/1 30/1) para dar **185a** (700 mg, 44 %) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: [M+H]⁺ 320

Ejemplo 185b Ácido 6-(Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-ilborónico **185b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **185a** (638 mg, 1,99 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (Pin₂B₂, 2,54 mg, 10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (163 mg, 0,18 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g, 3,98 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con éter de petróleo (150 ml) y acetato de etilo (15 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recogió mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 60/1 a 15/1) para dar **185b** (400 mg, 70 %) como un sólido blanquecino. EM-ESI: [M+H]⁺ 286

Ejemplo 185c 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(6-{imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino}-4-metil-5-oxopirazin-2-il)piridin-3-carbaldehído **185c**

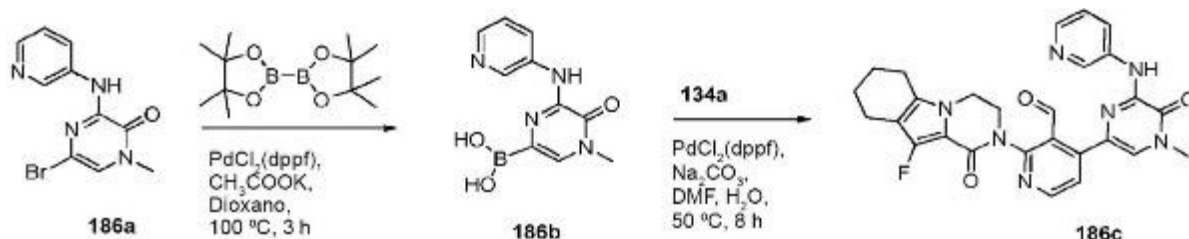
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **185b** (400 mg, 1,40 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-

carbaldehído **108a** (192 mg, 0,56 mmol), acetato de potasio (220 mg, 2,24 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (0,5 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (49 mg, 0,054 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 40:1 a 10:1) para dar **185c** (90 mg, 29 %) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 549

Ejemplo 185 2-(3-hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **185**

A una solución de **185c** (80 mg, 0,146 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió NaBH_4 (34 mg, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 1 h, CLEM indicó que se completó la reacción. La mezcla de reacción se desactivó con agua (3 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **185** (49 mg, 61%) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 551. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 8,57 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,519-4,481 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 3H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 186a 5-bromo-1-metil-3-(piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **186a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con piridin-3-amina (940 mg, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (5,4 g, 20 mmol), *i*-propanol (50 ml) y di-*i*-propiletilamina (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **186a** (1,4 g, 50 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 281,6.

Ejemplo 186b Ácido 4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-ilborónico **186b**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **186a** (800 mg, 2,86 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,18 g, 8,57 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (204 mg, 0,28 mmol), acetato de potasio (560 mg, 5,71 mmol) y dioxano (60 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se agitó a 100 °C durante 3 h en nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo sólido se lavó con éter de petróleo (2 X 30 ml) para dar **186b** (406 mg, 58 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 247,3.

Ejemplo 186c 2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)nicotinaldehído **186c**

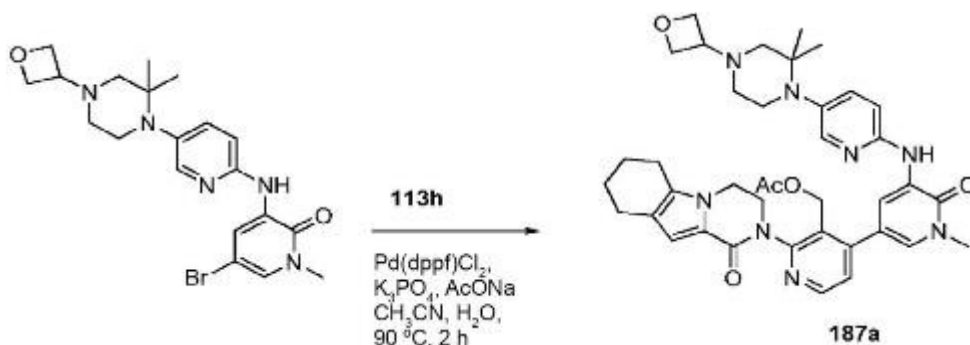
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **186b** (127 mg, 0,52 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (180 mg, 0,52 mmol), Na_2CO_3 (110 mg, 1,04 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (38 mg, 0,052 mmol), DMF (12 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 50 °C durante 8 horas en nitrógeno. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 30:1 para dar **186c** (132 mg, 49 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 514,3.

Ejemplo 186 10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **186**

A una solución de **186c** (118 mg, 0,23 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió NaBH_4 (27 mg, 0,70 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se desactivó con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **186** (33 mg, 28%) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 516,3. RMN

de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,78 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 187a Acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **187a**

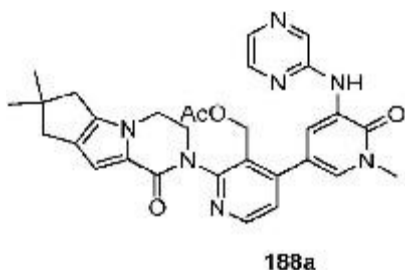


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e** (200 mg, 1,0 eq., 0,45 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i** (345 mg, 2 eq., 0,90 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmol), K_3PO_4 (191 mg, 2 eq., 0,90 mmol), acetato de sodio (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol 50:1 para dar **187a** (100 mg, 31 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 707,4.

Ejemplo 187 2-(4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **187**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **187a** (100 mg, 1 eq., 0,14 mmol), hidróxido de litio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmol), *i*-propanol (3 ml), THF (3 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **187** como un sólido blanco (43 mg, 46 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 665,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98 (s.a., 1H), 4,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,03-2,54 (m, 4H), 2,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 188a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **188a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a** (210 mg, 0,70 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (560 mg, 1,4 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70 mg, 0,035 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,4 mmol), acetato de sodio trihidratado (210 mg, 1,4 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (6 gotas). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para dar **188a** (150 mg, 40%) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 554,2.

Ejemplo 188 2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **188**

Una mezcla de **188a** (150 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (103 mg, 2,7 mmol) en *i*-propanol/THF (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **188** (40 mg, 35 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 512,3. RMN de ¹H (500 MHz, CHCl₃) δ 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, solapamiento, 2H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,68-4,51 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 189a 4-(pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **189a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con DMSO (250 ml), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,8 g, 85,0 mmol), 2-cloropirazina (9,7 g, 85,0 mmol) y Cs₂CO₃ (55,3 g, 170 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 días. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar **189a** (13,3 g, 60 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 265,3

Ejemplo 189b 4-(5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **189b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (150 ml), **189a** (3,0 g, 8,8 mmol) y N-bromosuccinimida (1,56 g, 8,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 para dar **189b** como un sólido amarillo (2,85 g, 73,4 %). EM: [M+H]⁺ 343,3. RMN de ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,48-3,46 (m, 4H), 3,42-3,40 (m, 4H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 189c 4-(5-(difenilmetilnamino)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **189c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **189b** (3,3 g, 9,6 mmol), difenilmetanimina (1,74 g, 9,6 mmol), diacetato de paladio (440 mg, 0,48 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (598 mg, 0,96 mmol), Cs₂CO₃ (6,2 g, 19,2 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 115 °C durante 64 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar **189c** como un sólido amarillo (3,2 g, 75 %). EM: [M+H]⁺ 444,2.

Ejemplo 189d 4-(5-aminopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **189d**

A una solución de **189c** (2,5 g, 5,6 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió acetato de sodio (0,56 g, 6,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,7 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol 15:1 para dar **189d** (1,3 g, 71 %). EM: [M+H]⁺ 280,3.

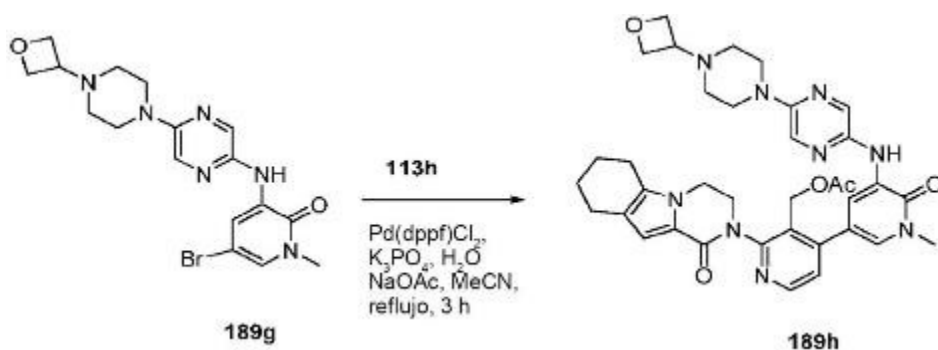
Ejemplo 189e 4-(5-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **189e**

Una mezcla de **189d** (1,1 g, 3,94 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 3,94 mmol), diacetato de paladio (45 mg, 0,20 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (245 mg, 0,39 mmol) y Cs₂CO₃ (2,6 g, 7,9 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **189e** (900 mg, 54 %). EM: [M+H]⁺ 465,1.

Ejemplo 189f 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **189f**

Una mezcla de **189e** (1,0 g, 2,2 mmol) y HCl 4,0 M/dioxano (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, se concentró a presión reducida para dar **189f** bruto como un sólido amarillo (760 mg, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: [M+H]⁺ 395,1.

Ejemplo 189g 5-bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **189g**



Una mezcla de **189f** (740 mg, 2,0 mmol), oxetan-3-ona (288 mg, 4,0 mmol), NaBH₃CN (315 mg, 5,0 mmol) y cloruro de cinc (680 mg, 5,0 mmol) en metanol (60 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. A continuación, se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. El extracto combinado se concentró a presión reducida para dar **189g** bruto como un sólido amarillo (660 mg, 78 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: [M+H]⁺ 423,1.

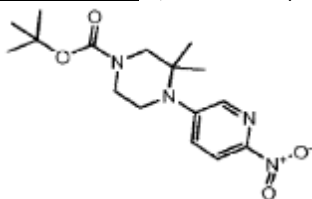
Ejemplo 189h Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **189h**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **189g** (180 mg, 0,43 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (165 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol), acetato de sodio (71 mg, 0,86 mmol), K₃PO₄ (194 mg, 0,86 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **189h** como un sólido amarillo (100 mg, 34 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 680,3.

Ejemplo 189 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **189**

A temperatura ambiente, a una solución de **189h** (90 mg, 0,13 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (126 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **189** (60 mg, 71 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 638,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,72-4,50 (m, 6H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 5H), 2,61-2,43 (m, 8H), 1,92-1,78 (m, 4H).

Ejemplo 190a 3,3-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **190a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-2-nitropiridina (5,6 g, 28,0 mmol), 3,3-dimetil-4-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 14,0 mmol), carbonato de cesio (9,1 g, 28 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, se añadieron Binap (870 mg, 1,4 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,2 g, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se agitó a 120 °C durante 24 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar **190a** (1,27 g, 27 %). CLEM: [M+H]⁺ 337,2.

Ejemplo 190b 4-(6-aminopiridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **190b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 3,3-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **190a** (1100 mg, 3,2 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 10 % humedecido, 110 mg)

y metanol (20 ml). A continuación, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de agente de filtro de tierra de diatomeas (CELITE®, Imerys Minerals California, Inc.) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **190b** (950 mg, 94 %). CLEM: $[M+H]^+$ 307,3

Ejemplo 190c 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **190c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **190b** (950 mg, 3,1 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1240 mg, 4,6 mmol), 1,4-dioxano (30 ml) y carbonato de cesio (2015 mg, 6,2 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 5 min, se añadieron Xantphos (179 mg, 0,31 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (283 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 10 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 4:1 para dar **190c** (1,21 g, 79 %). CLEM: $[M+H]^+$ 492,1.

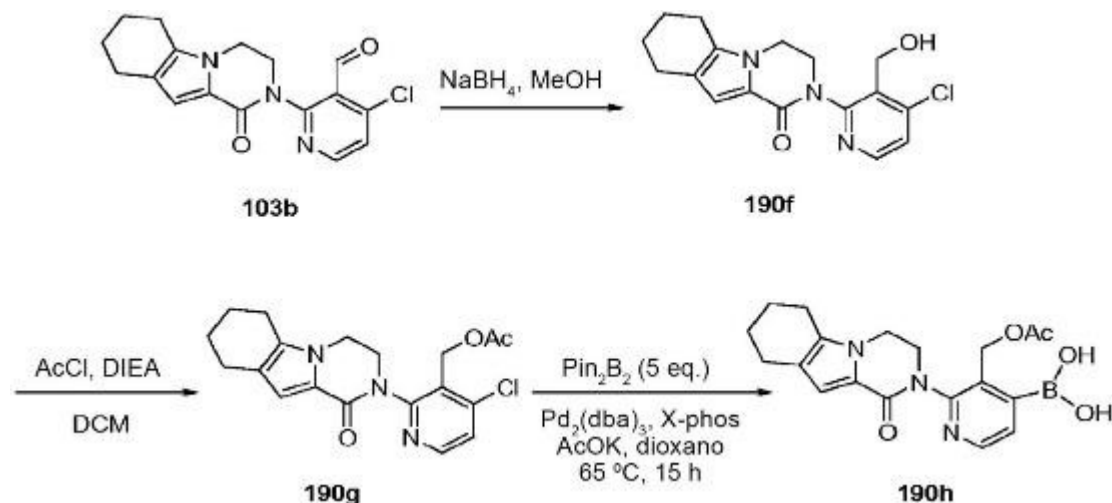
Ejemplo 190d 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190d**

A una solución de 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **190c** (1,19 g, 1,9 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió HCl 3 M en éter dietílico (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se concentró a presión reducida para dar **190d** (900 mg, 95 %). CLEM: $[M+H]^+$ 392,1.

Ejemplo 190e 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e**

Una mezcla de 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190d** (900 mg, 2,3 mmol), oxetan-3-ona (497 mg, 6,9 mmol), NaBH_3CN (435 mg, 6,9 mmol) y cloruro de cinc (311 mg, 2,3 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. A continuación, se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **190e** (800 mg, 78 %). CLEM: $[M+H]^+$ 448,1. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,69-4,61 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,50-3,14 (m, 3H), 2,43-2,17 (m, 4H), 1,06 (s, 6H).

Ejemplo 190f 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **190f**



A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-nicotinaldehído **103b** (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió borohidruro de sodio (380 mg, 9,0 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se desactivó con agua (10 ml). A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar **190f** como un sólido amarillo (900 mg, 90 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 332.

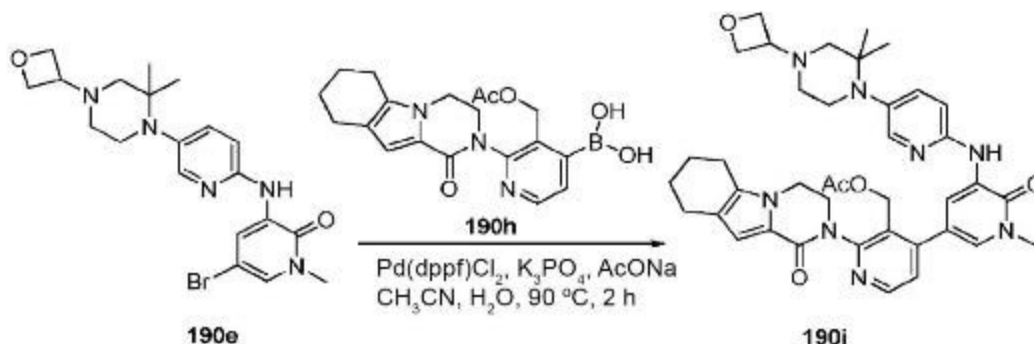
Ejemplo 190g Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190g**

A una mezcla de 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **190f** (900 mg, 2,7 mol) y trietilamina (900 mg, 9,0 mol) en diclorometano (25 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (600 mg, 6,0 mol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar **190g** como un sólido blanco (950 mg, 94 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 374.

Ejemplo 190h Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190h**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190g** (950 mg, 2,5 mmol), Pin_2B_2 (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,50 mmol), acetato de potasio (735 mg, 3 eq., 7,5 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar **190h** como un sólido amarillo (950 mg, 87 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 383.

Ejemplo 190i Acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190i**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e** (200 mg, 1,0 eq., 0,45 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **190h** (345 mg, 2 eq., 0,90 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmol), K_3PO_4 (191 mg, 2 eq., 0,90 mmol), acetato de sodio (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol 50:1 para dar **190i** (100 mg, 31 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 707,4.

Ejemplo 190 2-[4-[5-[5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **190**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190i** (100 mg, 1 eq., 0,14 mmol), hidróxido de litio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmol), *i*-propanol (3 ml), THF (3 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **190** como un sólido blanco (43 mg, 46 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 665,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98 (s.a., 1H), 4,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,03-2,54 (m, 4H), 2,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 191a N-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida **191a**

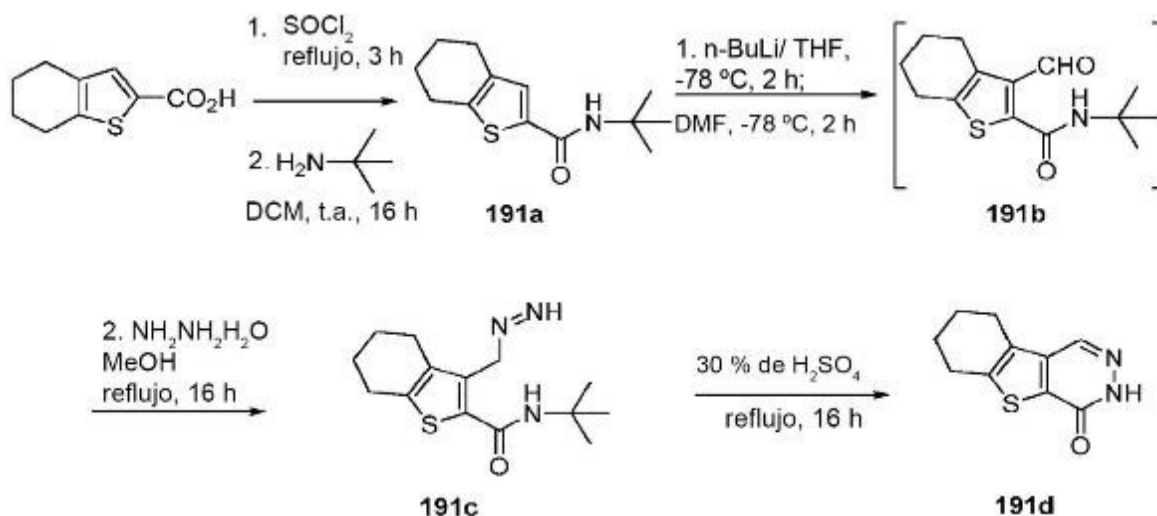
Una mezcla de ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxílico (500 g, 2,75 mol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (655 g, 5,5 mol, 2,0 equiv.) se calentó a reflujo durante 3 h. El cloruro de tionilo en exceso se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo se llevó a diclorometano (1,0 l) y se añadió una solución de *terc*-butilamina (402 g, 5,5 mol, 2,0 equiv.) en diclorometano (500 ml) con agitación mientras la temperatura de la mezcla se mantenía por debajo de 10 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se refrigeró en un baño de hielo y se introdujo lentamente solución de KOH 2 M para ajustar el

pH a 11 con agitación. La suspensión se filtró y el sólido se recogió, se lavó tres veces con agua y se secó a vacío para dar **191a** como un sólido blanco (580 g, 80 %, en dos etapas). EM: $[M+H]^+$ 238. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,35 (s, 9H).

5 **Ejemplo 191c** N-*terc*-butil-3-(diazenilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-[b]tiofen-2-carboxamida **191c**

Se añadió lentamente una solución de **191a** (100 g, 0,42 mol, 1,0 equiv.) en THF (500 ml) a *n*-butilitio (672 ml, 2,5 M en THF, 1,68 mol, 4,0 equiv.) a $-78^\circ C$ bajo protección con argón. La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió N,N-dimetilformamida (306 g, 4,2 mol, 10,0 equiv.) a la mezcla mientras la temperatura se mantenía a $-78^\circ C$. Después de
10 otras 2,0 h, la mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de metanol (500 ml) a $-78^\circ C$. Se agitó durante 0,50 h a temperatura ambiente para dar **191b** *in situ*. A continuación, se añadió hidracina hidratada acuosa al 80 % (131 g, 2,1 mol) y la mezcla se sometió a reflujo a $65^\circ C$ durante la noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo se filtró y el sólido amarillo resultante se lavó con agua. El sólido se secó a vacío para dar **191c**,
15 que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: $[M+H]^+$ 280.

Ejemplo 191d 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-(9),2(7),3-trien-6-ona **191d**



20 Una mezcla de N-*terc*-butil-3-(diazenilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida **191c** (40 g, 144 mmol) en H_2SO_4 (acuoso, al 30 %, 3 l) se sometió a reflujo a $105^\circ C$ durante 24 h. A continuación, se filtró y el filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 1 l). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar
25 **191d** como un sólido blanco (9,0 g, 31 %). EM: $[M+H]^+$ 207. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 4H).

Ejemplo 191e (3*S*)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **191e**

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **101g** y partiendo de (3*S*)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 50 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) se dio **191e** como un sólido amarillo (8,05 g, 50 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 323

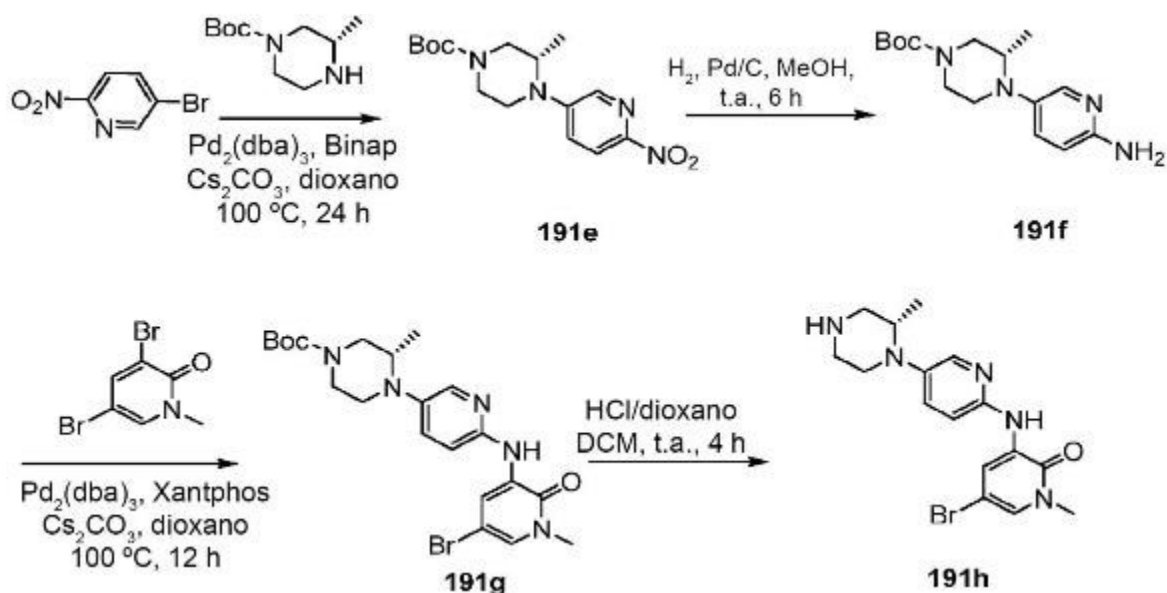
Ejemplo 191f (3*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **191f**

35 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **101h** y partiendo de (3*S*)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **191e** (5,8 g, 18 mmol) se dio **191f** como un sólido marrón (4,9 g, 93 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 293

Ejemplo 191g (3*S*)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **191g**

40 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **101i** y partiendo de (3*S*)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **191f** (4,0 g, 13,7 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (5,5 g, 20,6 mmol) se dio **191g** como un sólido amarillo (5,4 g, 83 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 478

45 **Ejemplo 191h** (3*S*)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona **191h**

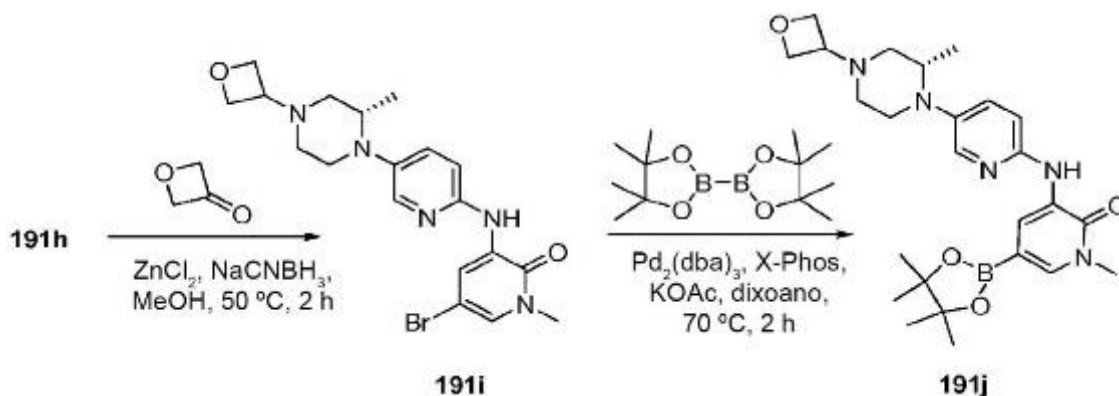


5 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **101j** y partiendo de (3*S*)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **191g** (3,1 g, 6,5 mmol), se dio **191h** como un sólido amarillo (2,3 g, 94 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

Ejemplo 191i (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **191i**

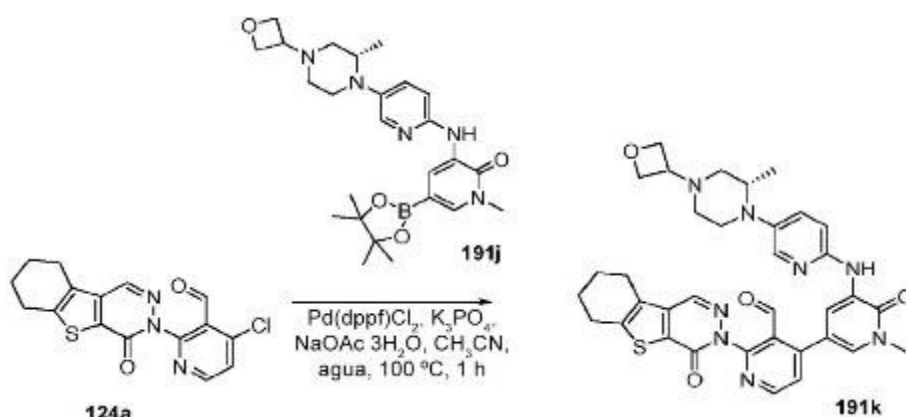
10 Una mezcla de (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **191h** (40,0 g, 106 mmol), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmol), NaBH_3CN (10,0 g, 159 mmol) y cloruro de cinc (21,3 g, 159 mmol) en metanol (700 ml) se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla se añadió a agua (100 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (200 ml $\times$ 3). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **191i** (35 g, 73 %). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

15 **Ejemplo 191j** (3*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j**



20 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **191i** (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmol), Pin_2B_2 (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmol), X-Phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmol), acetato de potasio (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmol) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90°C durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 (80 ml) para dar **191j** como un sólido amarillo (1,0 g, 90 %). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.

30 **Ejemplo 191k** 4-[1-metil-5-((5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diaza-triciclo[7.4.0.0^{2,7}]tri-deca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridin-3-carbaldehído **191k**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (168 mg, 0,35 mmol), 4-cloro-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)piridin-3-carbaldehído **124a** (121 mg, 0,35 mmol), K₃PO₄ (148 mg, 0,70 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (13 mg, 0,0175 mmol), acetato de sodio trihidratado (95 mg, 0,70 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (10 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completada en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **191k** (118 mg, 51 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 665

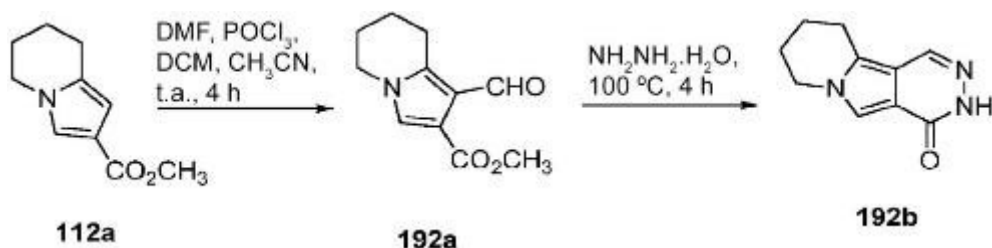
Ejemplo 191 5-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191**

A una solución de 4-[1-metil-5-((5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)piridin-3-carbaldehído **191k** (118 mg, 0,18 mmol) en metanol/diclorometano (10/10 ml) se le añadió NaBH₄ (21 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 1 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **191** (71 mg, 60%) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 667. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48-8,46 (m, 2H), 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,86-4,85 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 3H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,21-2,20 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 4H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 192a 1-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo **192a**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con dicloroetano anhidro (10 ml) y DMF anhidra (0,7 ml, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió oxicloruro de fósforo (0,7 ml, 7,3 mmol) durante un periodo de 2 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 °C y 10 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de 5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo **112a** (1,0 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. Después de este tiempo, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo oleoso se llevó a NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 para dar **192a** como un sólido blanco (406 mg, 33 %). EM: (M+H)⁺ 208,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H).

Ejemplo 192b 7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4(3H)-ona **192b**

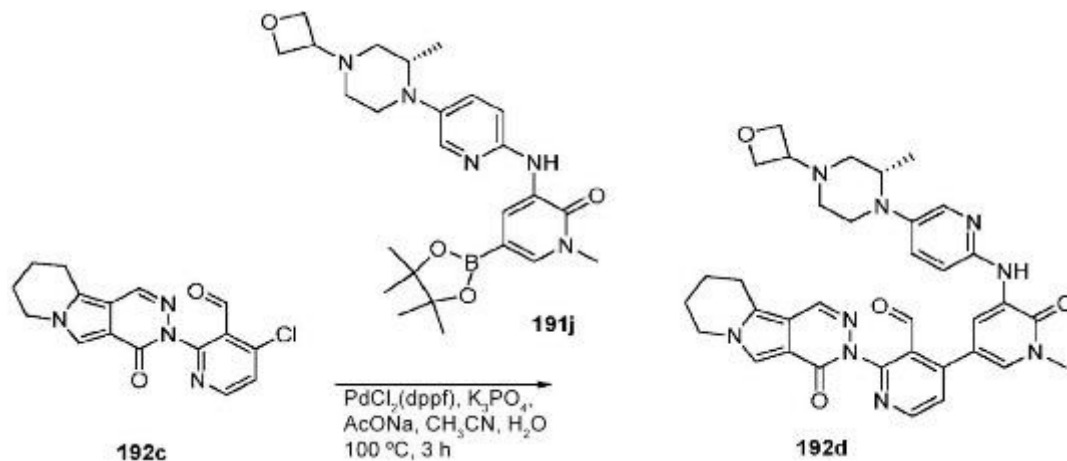


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se cargó con hidróxido de hidrazinio (20 ml), 1-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizino-2-carboxilato de metilo **192a** (2,5 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dar **192b** como un sólido amarillo (1,9 g, 83 %). EM: (M+H)⁺ 190,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 192c 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizino-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), carbonato de potasio (1,5 g, 10,6 mmol), 7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizino-4(3H)-ona **192b** (1,0 g, 5,3 mmol) y 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (3,5 g, 15,9 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron bromuro de cobre (I) (75,0 mg, 0,53 mmol) y sarcosina (47,0 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 12 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre cloruro de metileno (60 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 × 70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 10:1 para dar **192c** como un sólido marrón (521 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 329,2.

Ejemplo 192d (S)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazino-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizino-3(4H)-il)nicotinaldehído **192d**



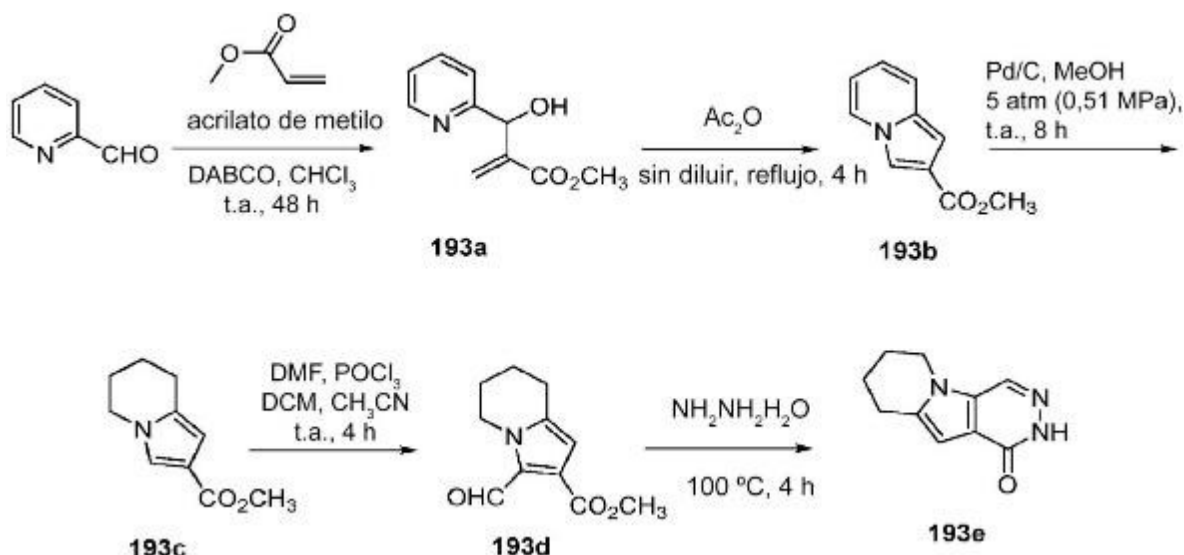
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizino-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c** (196 mg, 0,60 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazino-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ona **191j** (290 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (100 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,2 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas bajo protección con N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **192d** 173 mg, 44 %) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 648,4.

Ejemplo 192 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazino-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizino-4-ona **192**

A una solución de **192d** (160 mg, 0,25 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaBH₄ (28 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **192** (97 mg, 60 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 650,4. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 8,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 0,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 193a 2-(hidroxipiridin-2-il)metil)acrilato de metilo **193a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml se cargó con cloroformo (100 ml), picolinaldehído (10,7 g, 0,10 mol), acrilato de metilo (8,60 g, 0,10 mol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,560 g, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar **193a** como un aceite amarillo oscuro (11,6 g, 60 %). EM-ESI: $(M+H)^+$ 194,2. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,74 (s, 3H).

Ejemplo 193b Indolizin-2-carboxilato de metilo **193b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con anhídrido acético (80 ml) y **193a** (6,68 g, 34,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en nitrógeno durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre la mezcla de hielo (100 g) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y se agitó durante 1 h. La solución resultante se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3×200 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 (10:1) para dar **193b** como un sólido blanco (2,1 g, 35 %). EM-ESI: $(M+H)^+$ 176,2. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86-7,84 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 193c 5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo **193c**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **193b** (2,0 g, 11,4 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 200 mg) y metanol (50 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó en hidrógeno a 5 atm (0,51 MPa) a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **193c** como un sólido blanco (1,1 g, 81 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 180,3. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 193d 3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo **193d**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con dicloroetano anhidro (20 ml) y DMF anhidra (0,70 ml, 9,0 mmol). A la mezcla a 0 °C se le añadió oxicloruro de fósforo (0,70 ml, 7,3 mmol) durante un periodo de 2 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 °C y 10 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de **193c** (1,0 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3

horas. Después de este tiempo, se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se llevó a NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:5 para dar **193d** como un sólido blanco (703 mg, 58 %). EM-ESI: $(\text{M}+\text{H})^+$ 208,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,14 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,27 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

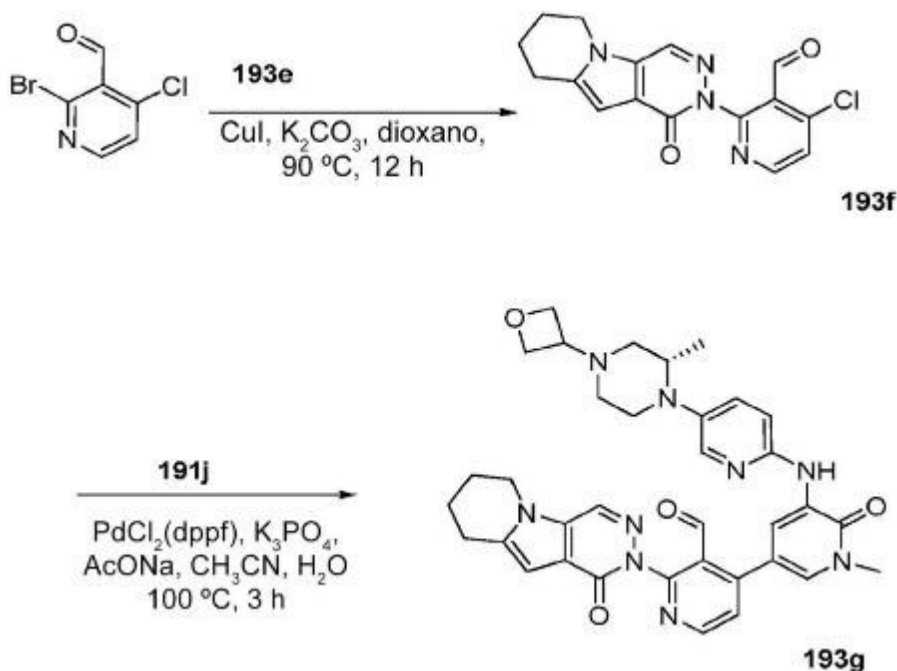
Ejemplo 193e 6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1(2H)-ona **193e**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **193d** (600 mg, 2,9 mmol) e hidracina hidratada (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dar **193e** como un sólido amarillo (413 mg, 75 %). EM-ESI: $(\text{M}+\text{H})^+$ 190,1. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,16 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 193f 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **193f**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **193e** (800 mg, 3,6 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (2,8 g, 12,6 mmol) y carbonato de potasio (1,2 g, 8,4 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron yoduro de cobre (I) (800 mg, 4,2 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (1,0 g, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre cloruro de metileno (60 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 para dar **193f** como un sólido marrón (513 mg, rendimiento de un 37 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,1.

Ejemplo 193g (S)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **193g**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **193f** (200 mg, 0,61 mmol), **191j** (293 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (98 mg, 1,2 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 25:1 para dar **193g** (206 mg, 53 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 648,3.

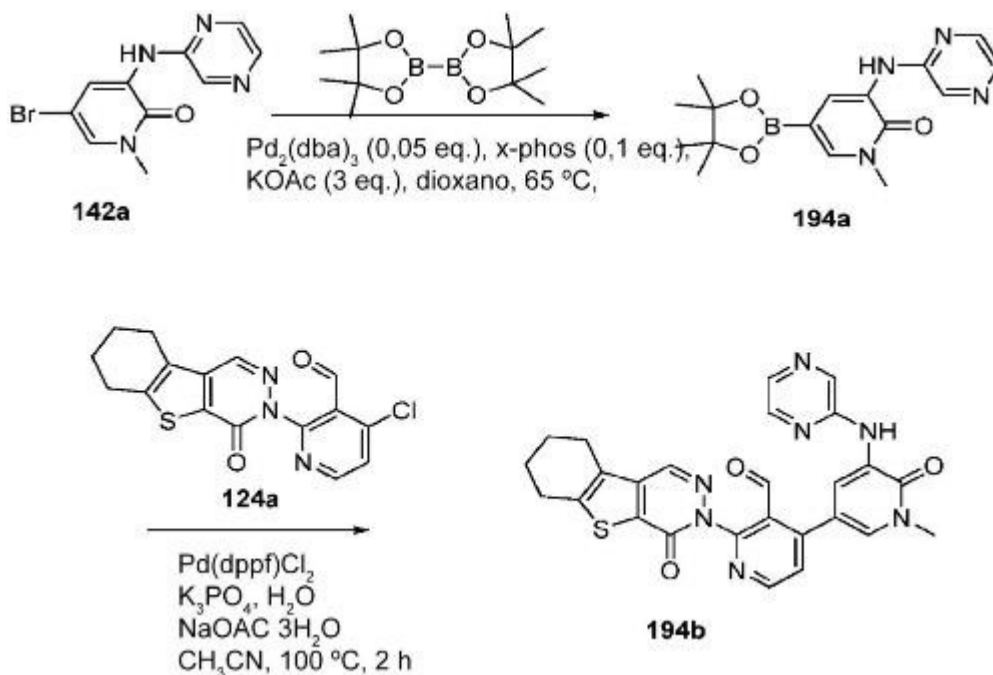
Ejemplo 193 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona **193**

A una solución de **193g** (180 mg, 0,28 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaBH₄ (32 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se desactivó con agua. A continuación, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **193** (140 mg, 78 %) como un sólido blanquecino. EM-ESI: [M+H]⁺ 650,4. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,72 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,77 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,06-2,0 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 194a 1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **194a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a** (600 mg, 2,0 mmol), Pin₂B₂ (2,54 g, 10 mmol), Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0,10 mmol), X-phos (100 mg, 0,20 mmol), acetato de potasio (600 mg, 6,0 mmol) y dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para dar **194a** como un sólido amarillo (producto bruto) (1,0 g, pureza mediante CLEM: 70 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 329,4.

Ejemplo 194b 4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **194b**



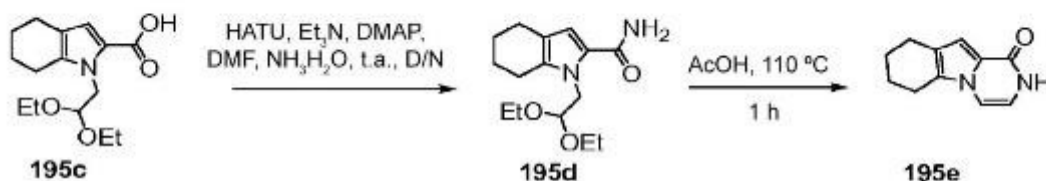
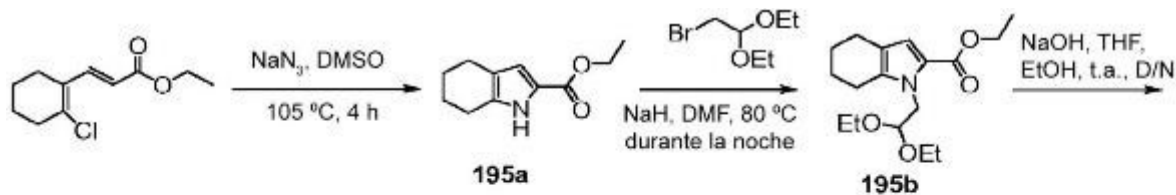
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (345 mg, 1,0 mmol), **194a** (659 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (450 mg, 2,0 mmol), acetato de sodio trihidratado (300 mg, 2,0 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (40 ml). El sistema se evacuó y se relleno con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **194b** (250 mg, 49 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: [M+H]⁺ 512,3.

Ejemplo 194 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-*d*]piridazin-4-ona **194**

Una mezcla de **194b** (200 mg, 0,4 mmol) y NaBH₄ (48 mg, 1,2 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se desactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El combinado con extracto de acetato de etilo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **194** (60 mg, 30 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 514,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 3H), 3,76 (s, 3H),

3,01-2,99 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 4H).

Ejemplo 195a 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **195a**



A una mezcla de 3-(2-clorociclohex-1-enil)acrilato de etilo (21,4 g, 100 mmol) en DMSO (100 ml) se le añadió acida de sodio (9,75 g, 150 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar **195a** (18,0 g, 93,3 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 194.

Ejemplo 195b 1-(2,2-dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **195b**

A una suspensión de NaH (1,44 g, 60,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se le añadió lentamente **195a** (5,80 g, 30,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, seguido de la adición de 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,9 g, 60,2 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 30 h y se desactivó con agua (100 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 40:1 para **195b** (4,7 g, 51 %). EM-ESI: $[M-EtOH+H]^+$ 264. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6,65 (s, 1H), 4,59 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Ejemplo 195c Ácido 1-(2,2-dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxílico **195c**

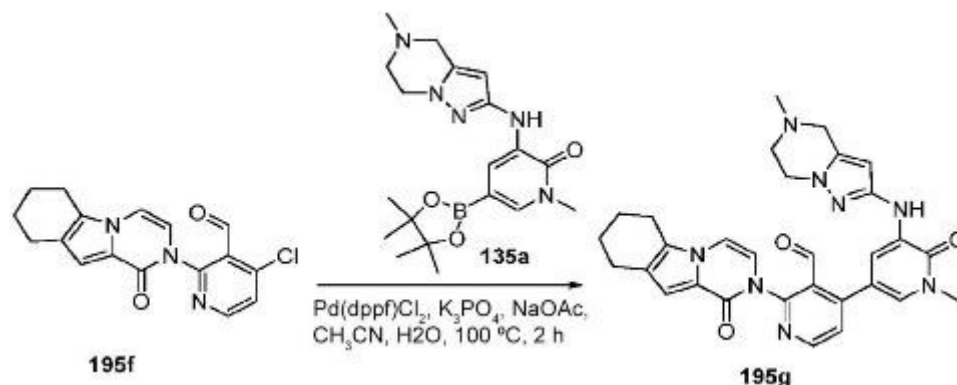
A una mezcla de **195b** (4,7 g, 15,2 mmol) en un disolvente mixto de etanol (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y agua (30 ml) se le añadió hidróxido de sodio (3,0 g, 75,0 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante dos días y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y se neutralizó con solución acuosa diluida de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar **195c** (3,32 g, 78 %). EM-ESI: $[M-EtOH+H]^+$ 236.

Ejemplo 195d 1-(2,2-dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxamida **195d**

A una mezcla de **195c** (2,8 g, 10,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (5,7 g, 15,0 mmol), Et₃N (1,5 g, 15,0 mmol) y DMAP (128 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidróxido de amonio saturado (30 ml) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 2 h. A continuación, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 6:1 a 3:1) para dar **195d** (2,7 g, 96 %). EM-ESI: $[M-EtOH+H]^+$ 235. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 7,35 (s.a., 1H), 6,70 (s.a., 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,71 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 1,64 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Ejemplo 195e 6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **195e**

Una mezcla de **195d** (2,7 g, 9,6 mmol) y ácido acético (10 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y neutralizó con solución acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar **195e** como un sólido amarillo (1,6 g, 88 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 189,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (pt, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,66 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H).

Ejemplo 195f 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **195f**

5

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (503 mg, 2,28 mmol), **195e** (142 mg, 0,76 mmol), carbonato de cesio (490 mg, 1,5 mmol), CuI (143 mg, 0,76 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 10 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:4 para dar **195f** (160 mg, 65 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 328.

10

15

Ejemplo 195g 2-(3-(formil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **195g**

20

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **195f** (130 mg, 0,40 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (154 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (170 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio (66 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **195g** como un sólido amarillo (120 mg, 54 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 551,2

25

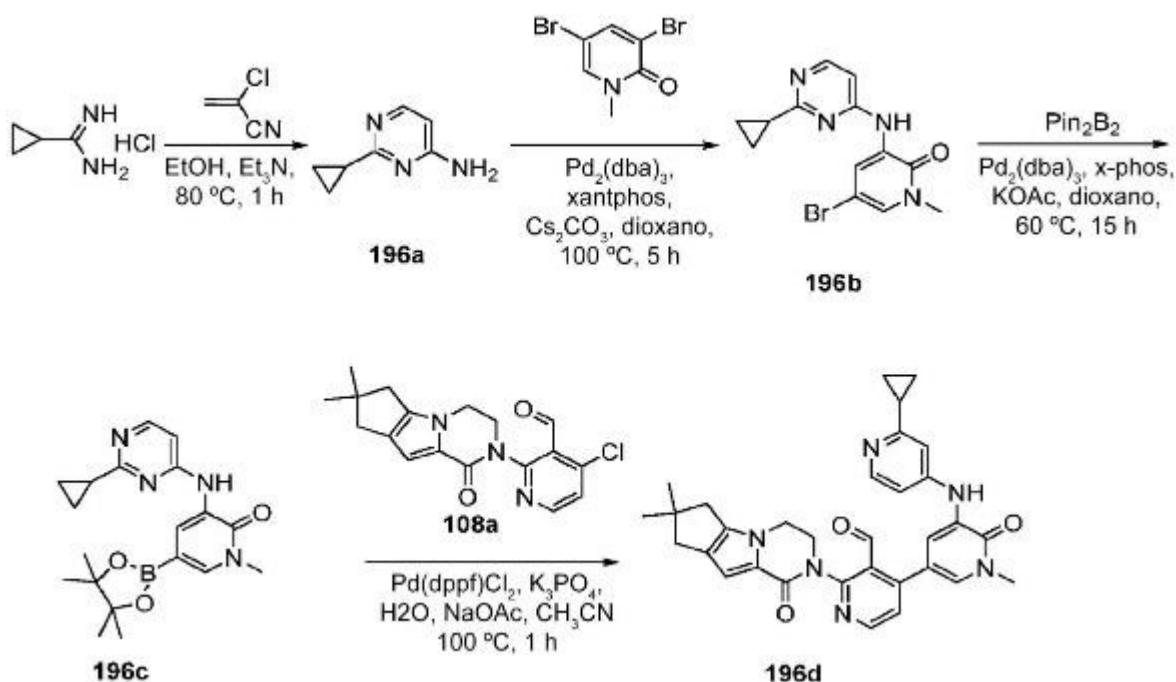
Ejemplo 195 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **195**

30

A una solución de **195g** (120 mg, 0,22 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (25 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación, se desactivó con agua (1,0 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **195** (70 mg, 58 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 553,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

35

Ejemplo 196a 2-ciclopropilpirimidin-4-amina **196a**



Se disolvió clorhidrato de ciclopropilcarbamidina (1,0 g, 8,3 mmol) en etanol (25 ml) y trietilamina (1,26 g, 12,5 mmol), seguido de la adición de 2-cloroacrilato-nitrilo (870 mg, 10 mmol). La solución naranja-amarilla resultante se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante Combiflash de fase inversa para dar **196a** (300 mg, 27 %) como un sólido marrón claro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 136

Ejemplo 196b 5-bromo-3-(2-ciclopropilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **196b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **196a** (300 mg, 2,22 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (593 mg, 2,22 mmol) y carbonato de cesio (1,45 g, 4,44 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (127 mg, 0,22 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (100 mg, 0,11 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 50 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo (5 ml) para dar **196b** (420 mg, 59 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 321

Ejemplo 196c 3-(2-ciclopropilpirimidin-4-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **196c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y a condenser se cargó con **196b** (380 mg, 1,2 mmol), Pin_2B_2 (1,5 g, 5,9 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 mg, 0,060 mmol), X-phos (57 mg, 0,060 mmol), acetato de potasio (350 mg, 3,6 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 60 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para dar **196c** (410 mg, 94 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 369

Ejemplo 196d 4-[5-[(2-ciclopropilpiridin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **196d**

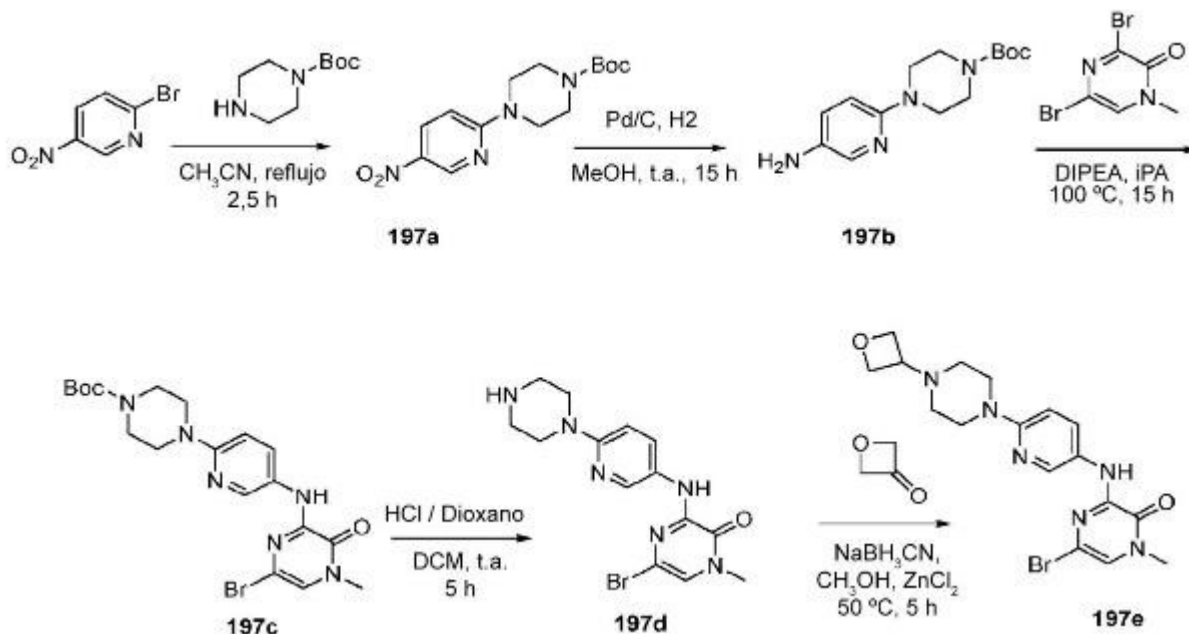
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **196c** (258 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a** (240 mg, 0,70 mmol), K_3PO_4 (297 mg, 1,4 mmol), acetato de sodio (190 mg, 1,4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropalladio (II) (29 mg, 0,035 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C bajo protección con N_2 durante 1 h. El análisis de la reacción mediante CLEM mostró una conversión completada en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **196d** (220 mg, 57 %) como un sólido amarillo. EM-ESI:

[M+H]⁺ 549

Ejemplo 196 3-[4-[5-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidroclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **196**

A una solución de **196d** (200 mg, 0,36 mmol) en metanol/diclorometano (5/5 ml) se le añadió NaBH₄ (42 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 1 h, CLEM indicó que se completó la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml) al residuo. A continuación, se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **196** (135 mg, 68 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 551. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,31 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,16-1,13 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 3H).

Ejemplo 197a 4-(5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **197a**



Una mezcla de 2-bromo-5-nitropiridina (5,0 g, 24,6 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,8 g, 74,2 mmol), acetonitrilo (150 ml) se agitó a reflujo durante 2,5 h. Después de que la reacción se completara, el disolvente se retiró a presión reducida para dar **197a** como un sólido amarillo (4,1 g, 54 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 309.

Ejemplo 197b 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **197b**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **197a** (4,0 g, 13,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 10 % humedecido, 500 mg) y metanol (130 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **197b** (3,3 g, 91 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 279

Ejemplo 197c 4-(5-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **197c**

Una mezcla de **197b** (500 mg, 1,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (530 mg, 2,0 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,5 ml, 0,90 mmol) y propan-2-ol (20 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. Después de que la reacción se completara, el disolvente se retiró a presión reducida para dar **197c** como un sólido marrón (375 mg, 45 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 465.

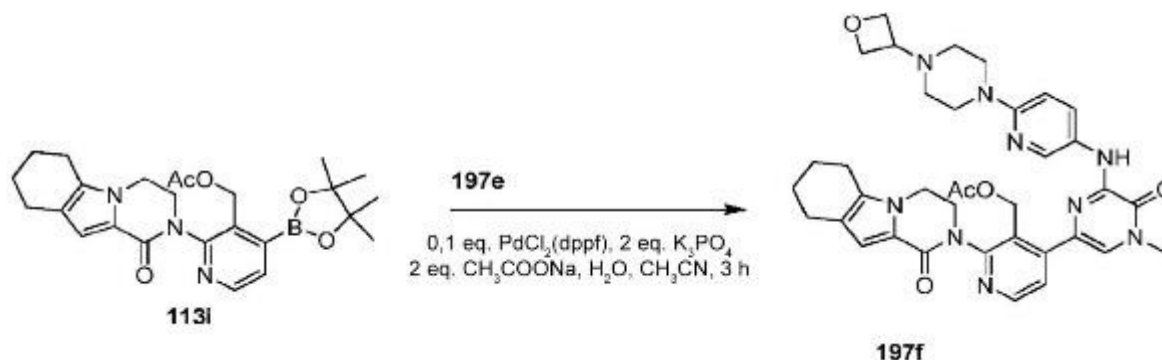
Ejemplo 197d 5-bromo-1-metil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-pirazin-2(1H)-ona **197d**

A una solución de **197c** (500 mg, 1,08 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió HCl 4,0 M/dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, se concentró a presión reducida

para dar **197d** (358 mg, 91 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 365.

Ejemplo 197e 5-bromo-1-metil-3-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **197e**

- 5 Una mezcla de **197d** (0,75 g, 2,1 mmol), oxetan-3-ona (0,24 ml, 4,2 mmol), NaBH_3CN (0,32 g, 5,1 mmol) y cloruro de cinc/éter dietílico (5,1 ml, 5,1 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 10:1 para dar **197e** (550 mg, 64 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 421.
- 10 **Ejemplo 197f** Acetato de (4-(4-metil-6-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **197f**

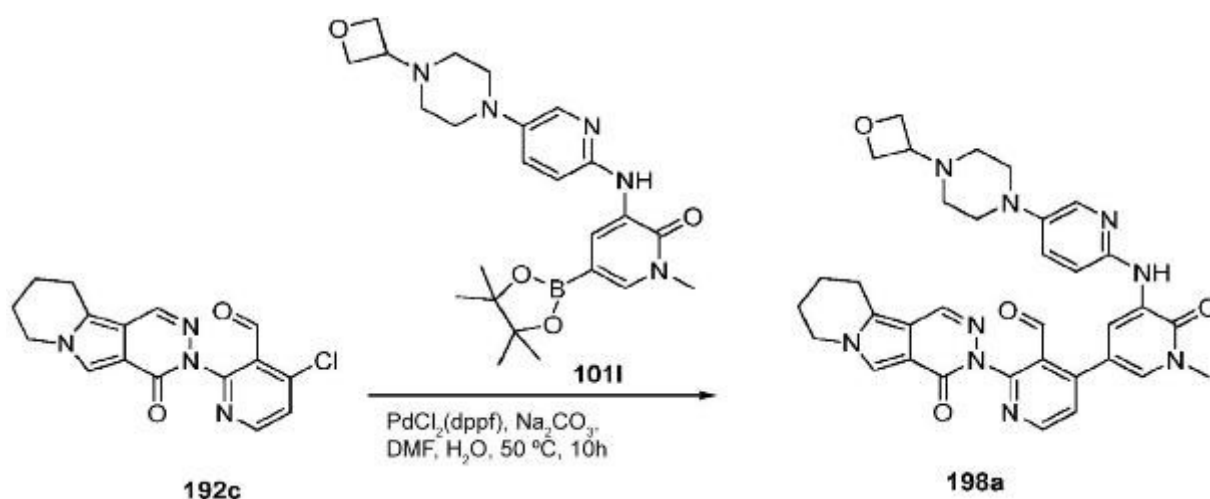


- 15 Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **197e** (200 mg, 0,48 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (364 mg, 0,95 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (40 mg, 0,049 mmol), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (250 mg, 0,95 mmol), acetato de sodio (80 mg, 0,95 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante
- 20 cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **197f** como un sólido rojo (230 mg, 70 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 680

Ejemplo 197 2-[3-(hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **197**

- 25 Una mezcla de **197f** (200 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (70 mg, 3,0 mmol) en THF (9 ml), *i*-propanol (6 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **197** (59 mg, 30 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 638. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (s, 1 H), 8,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 8,14-8,11 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,93 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,60-4,54 (m, 3 H), 4,48-4,42 (m, 3 H), 4,26-4,08 (m, 3 H), 3,86 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,44-3,40 (m, solapamiento, 5 H), 2,66-2,53 (m, 2 H), 2,46-2,47 (m, 2 H), 2,35-2,33 (m, 4 H), 1,80-1,68 (m, 4 H).
- 30
- 35

Ejemplo 198a 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **198a**

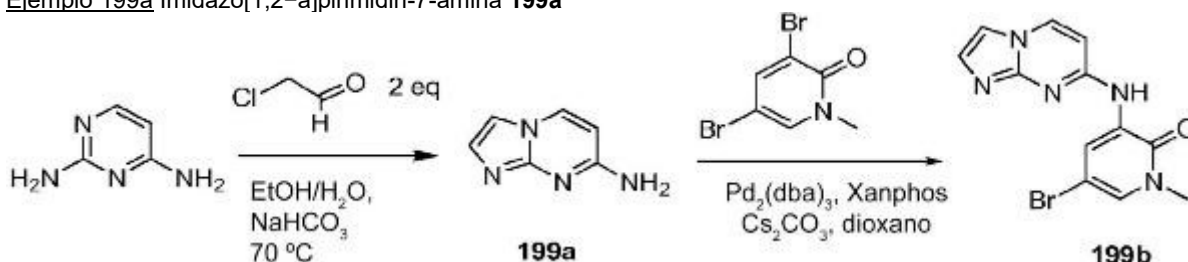


Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c** (118 mg, 0,36 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (171 mg, 0,36 mmol), Na₂CO₃ (78 mg, 0,72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,036 mmol), DMF (10 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 50 °C durante 10 horas bajo protección con N₂. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **198a** (93 mg, 40%) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 634,3.

Ejemplo 198 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona **198**

A una solución de **198a** (80 mg, 0,13 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió NaBH₄ (14 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A continuación, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **198** (38 mg, 43%) como un sólido blanquecino. EM-ESI: [M+H]⁺ 636,4. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 4,67 (s.a., 1H), 4,55 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,33-4,31 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 6H), 2,39-2,37 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 199a Imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina **199a**

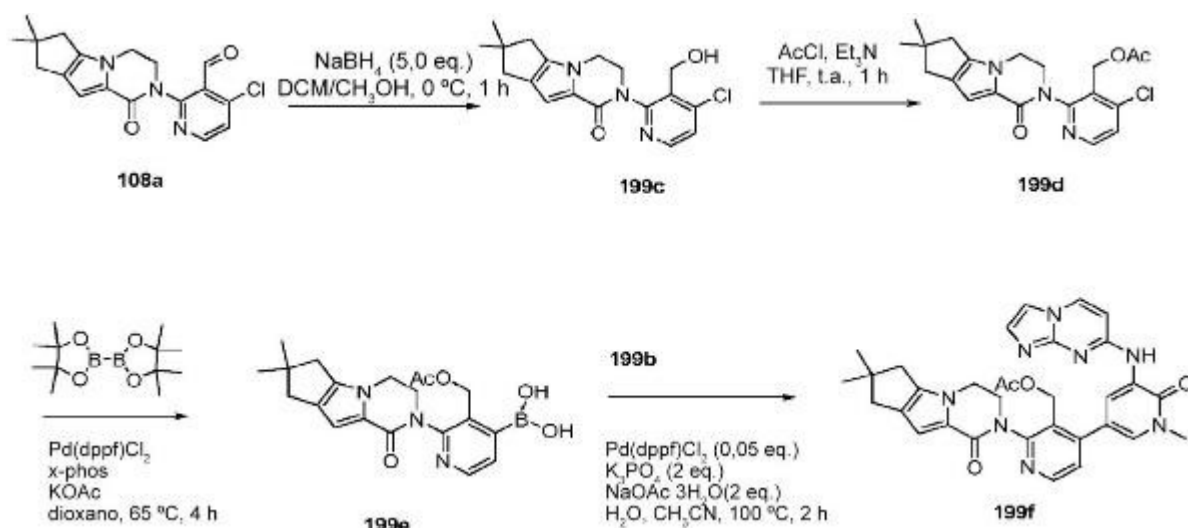


A la solución de pirimidin-2,4-diamina (3,0 g, 0,027 mol) en etanol (90 ml) y NaHCO₃ acuoso (2 M, 20 ml) se le añadió 2-cloroacetaldehído (4,3 g, 0,055 mol). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La TLC mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:5 para dar **199a** como un sólido blanco (2,2 g, 60 %). EM: [M+H]⁺ 135,1.

Ejemplo 199b 5-bromo-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **199b**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **199a** (2,2 g, 16,4 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (8,77 g, 32,8 mmol), Pd₂dba₃ (1,5 g, 1,64 mmol), Xantphos (1,88 g, 3,28 mmol), Cs₂CO₃ (10,7 g, 32,8 mmol) y 1,4-dioxano (150 ml). El sistema se evacuó y, a continuación, se llenó con N₂. A continuación, se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se separó por filtración y el sólido se lavó con metanol (60 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **199b** como un sólido verde claro (1,63 g, 31 %). EM: [M+H]⁺ 320,1

Ejemplo 199c 10-[4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **199c**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 4-cloro-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-carbaldehído **108a** (9,0 g, 26,1 mmol, 1,0 eq.), metanol (50 ml), diclorometano (30 ml) y NaBH₄ (5,95 g, 156,6 mmol, 5,0 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de que la reacción se completara, la reacción se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:4 para dar **199c** como un sólido blanco (7,0 g, 77 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 345,9.

Ejemplo 199d Acetato de (4-cloro-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-il)metilo **199d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **199c** (7,0 g, 20,2 mmol, 1,0 eq.), trietilamina (4,08 g, 40,4 mmol, 2,0 eq.) y THF (50 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota la solución de cloruro de acetilo (2,36 g, 30,3 mmol, 1,5 eq.) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de que la reacción se completara, se desactivó con agua con hielo y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo/petróleo 1:8 para dar **199d** como un sólido blanco (5,9 g, 76 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 388,3.

Ejemplo 199e Ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico **199e**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **199d** (4,5 g, 1,0 eq., 11,6 mmol), Pin₂B₂ (7,38 g, 2,5 eq., 29,0 mmol), PdCl₂(dppf) (473 mg, 0,05 eq., 0,58 mmol), x-phos (470 mg, 0,1 eq., 1,16 mmol), acetato de potasio (3,41 g, 3,0 eq., 34,8 mmol) y dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **199e** bruto como un líquido marrón rojizo (4,0 g, pureza: 65 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 398,3.

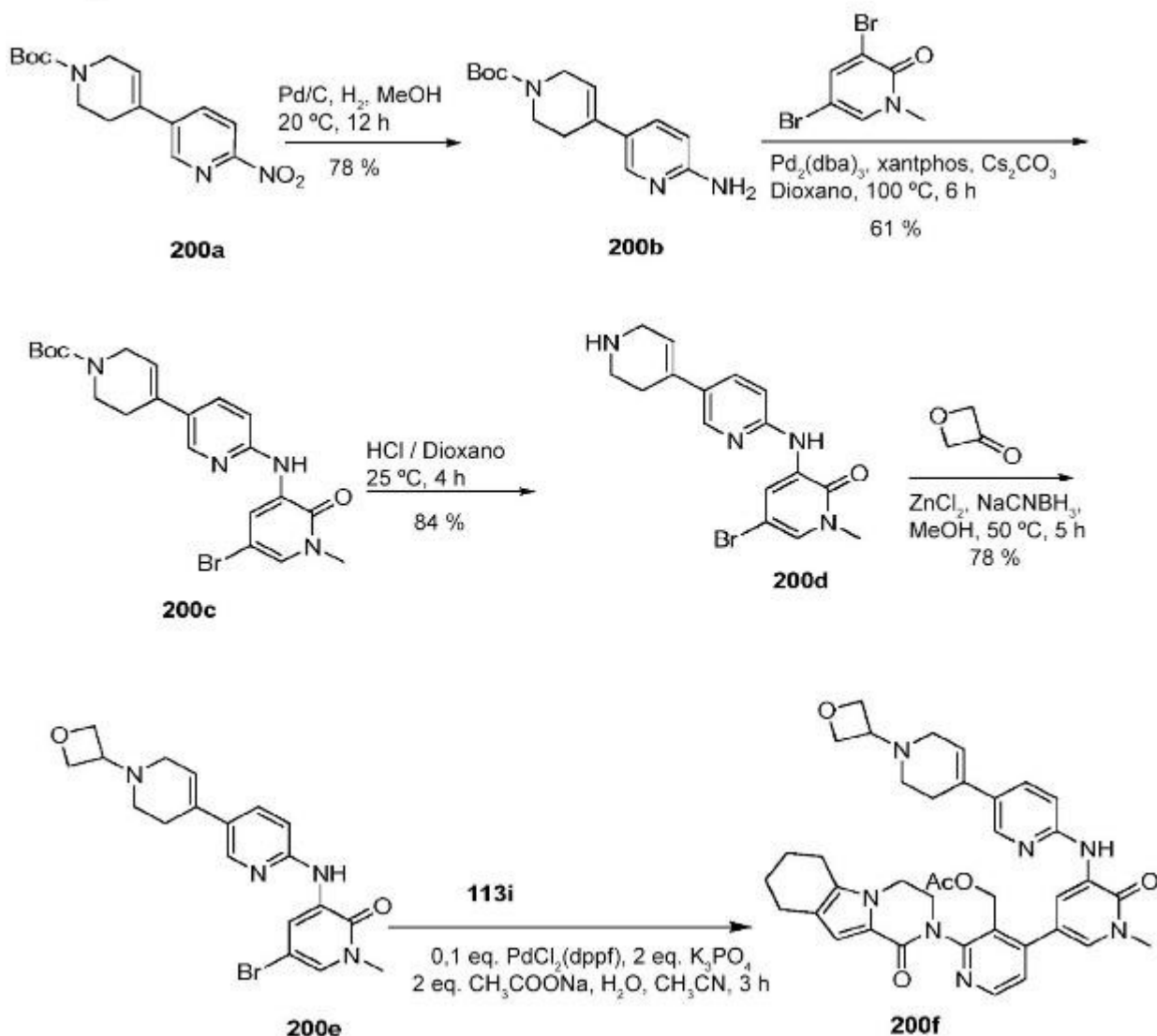
Ejemplo 199f Acetato de (2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **199f**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **199b** (500 mg, 1,5 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico **199e** (1200 mg, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0,075 mmol), K₃PO₄ (650 mg, 3,0 mmol), acetato de sodio trihidratado (420 mg, 3,0 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (20 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **199f** (240 mg, 40 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: [M+H]⁺ 593,4.

Ejemplo 199 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **199**

Una mezcla de **199f** (180 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (130 mg, 3,0 mmol) en *i*-propanol/THF (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **199** (40 mg, 30 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 551,3. RMN de ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 9,09 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,67-4,50 (m, 2H), 4,32-4,18 (m, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 200a 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **200a**



Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 9,7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 9,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (792 mg, 0,97 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (5,2 g, 19,4 mmol) y acetato de sodio (1,59 g, 19,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y agua (5 ml) se evacuó y, a continuación, se rellenó con N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 1:5 acetato de etilo/éter de petróleo para dar **200a** como un sólido amarillo (2,2 g, 74 %).

Ejemplo 200b 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo **200b**

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **200a** (2,5 g, 8,2 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 300 mg) y metanol (80 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 12 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **200b** (1,8 g, 78 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 278,1

Ejemplo 200c 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **200c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **200b** (2,0 g, 7,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), carbonato de cesio (4,7 g, 14,4 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (418 mg, 0,72 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (661 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (120 ml) y agua (60 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:4 para dar **200c** (2,0 g, 61 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 463,2

Ejemplo 200d 5-bromo-1-metil-3-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **200d**

Una mezcla de **200c** (1,0 g, 2,3 mmol) y HCl 4,0 M/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar **200d** (650 mg, 84 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 363,0

Ejemplo 200e 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **200e**

Una mezcla de **200d** (500 mg, 1,4 mmol), oxetan-3-ona (298 mg, 4,2 mmol), NaBH₃CN (261 mg, 4,2 mmol) y 1 mol/l cloruro de cinc en etoxietano (4 ml, 4,2 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua (20 ml) a la reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 10:1 para dar **200e** (450 mg, 78 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 419,1

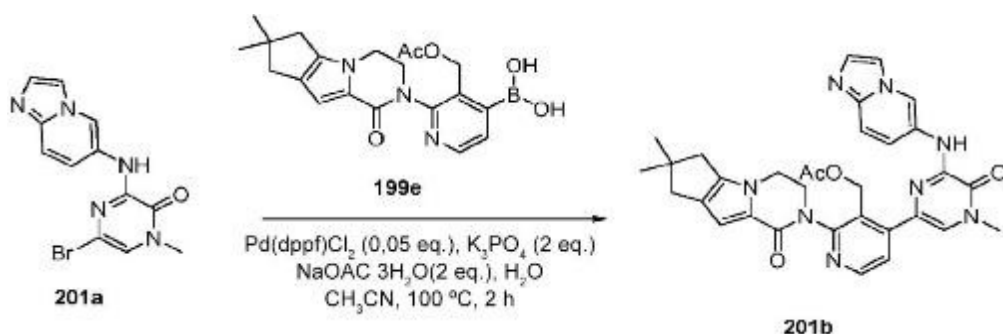
Ejemplo 200f Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **200f**

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **200e** (300 mg, 0,72 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (414 mg, 1,08 mmol), PdCl₂(dppf) (57 mg, 0,070 mmol), K₃PO₄ 3H₂O (560 mg, 2,16 mmol), acetato de sodio (177 mg, 2,16 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **200f** como un sólido rojo (324 mg, 68 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 676,2

Ejemplo 200 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **200**

Una mezcla de **200f** (260 mg, 0,39 mmol) e hidróxido de litio (92,4 mg, 3,85 mmol) en THF (9 ml), isopropanol (6 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se extrajo, concentró a presión reducida y diluyó con agua (4 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **200** (53,1 mg, 20 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 634,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,73-7,71 (m, 1 H), 7,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,57 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 4,38-4,49 (m, 4 H), 4,08-4,26 (m, 3 H), 3,86 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,54-3,45 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 2,68-2,54 (m, 2 H), 2,48-2,46 (m, solapamiento, 6 H), 1,83-1,75 (m, 2 H), 1,73-1,65 (m, 2 H).

Ejemplo 201a 5-bromo-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **201a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con imidazo[1,2-*a*]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmol), Cs_2CO_3 (3,26 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona (1,86 g, 7,0 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (458 mg, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró que quedaba poco material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano (60 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 60/1 a 30/1) para dar **201a** (700 mg, 44 %) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320

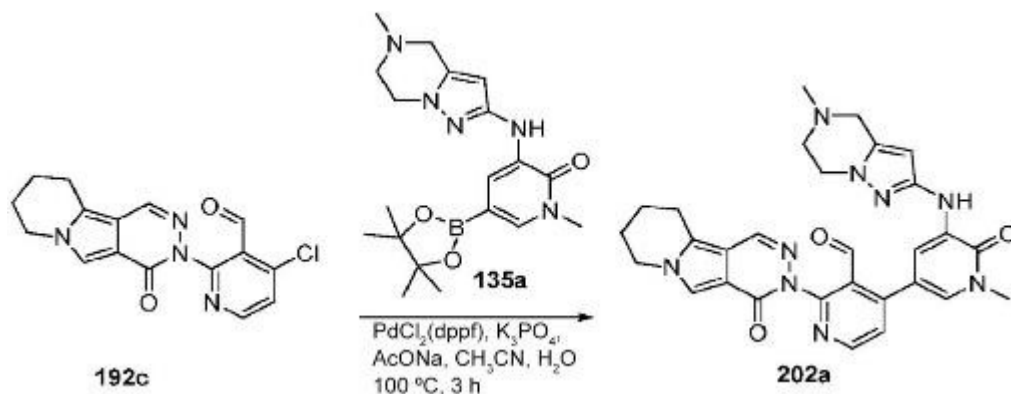
Ejemplo 201b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[6-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]piridin-3-il)metilo **201b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **201a** (64 mg, 0,20 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico **199e** (160 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (10 mg, 0,012 mmol), K_3PO_4 (100 mg, 0,39 mmol), $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (60 mg, 0,44 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (5 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **201b** (40 mg, 34 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 593,2.

Ejemplo 201 3-[3-(hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-*b*]pirazin-4-ona **201**

Una mezcla de **201b** (40 mg, 0,067 mmol) e hidróxido de litio (25 mg, 0,60 mmol) en *i*-propanol/THF (3:2, 5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30°C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **201** (10 mg, 30 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 551,3. RMN de ^1H (500 MHz, CHCl_3) δ 9,58 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60-2,53 (m, 4H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 202a 4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-*a*]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **202a**



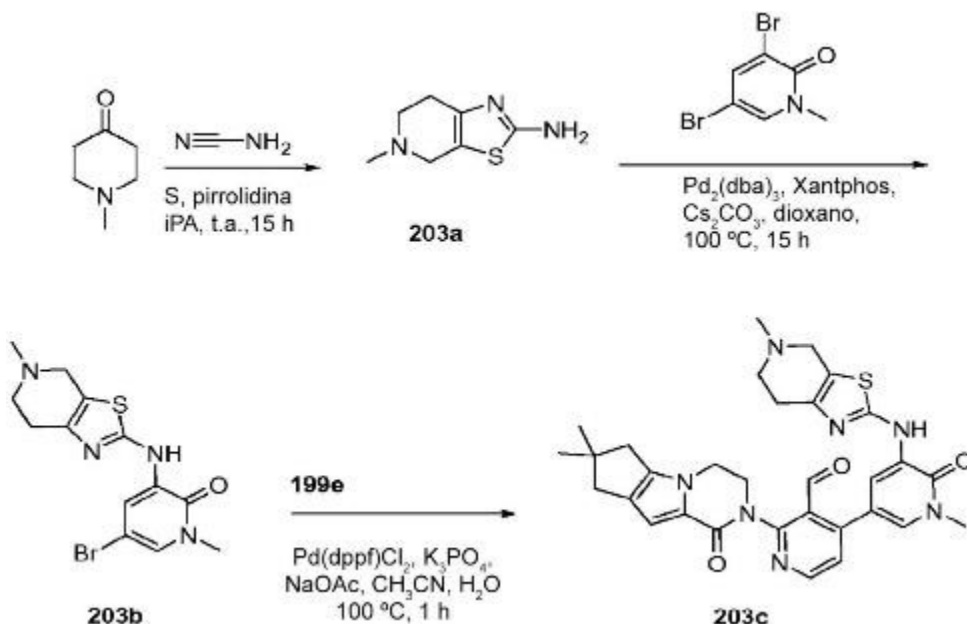
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-

7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c** (200 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (100 mg, 1,2 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,2 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas bajo protección con N_2 . La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 25:1 para dar **202a** (205 mg, 62 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 552,3.

Ejemplo 202 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona **202**

A una solución de **202a** (180 mg, 0,33 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió $NaBH_4$ (37 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se desactivó con agua. A continuación, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **202** (120 mg, 66 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 554,3. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,65 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 203a 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-amina **203a**



Una solución de 1-metil-4-piperidona (11,3 g, 100 mmol) en 2-propanol (80 ml) se calentó a 50 °C. A la solución se le añadieron secuencialmente una solución de cianamida (4,2 g, 100 mmol) en 2-propanol (25 ml) y azufre en polvo (3,2 g, 100 mmol). Después de que se añadiera una cantidad catalítica de pirrolidina (1,3 ml), la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se dejó la mezcla de reacción enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, se enfrió a o por debajo de 10 °C en un baño de hielo-agua y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con 2-propanol (20 ml). Los cristales húmedos se secaron a vacío para dar **203a** (10 g, 59 %). EM: $[M+H]^+$ 170. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,70 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,61 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 203b 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **203b**

Siguiendo los procedimientos descritos para **191g**, y partiendo de **203a** (4,0 g, 23,5 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 17,8 mmol), se dio **203b** como un sólido amarillo (2,8 g, 44 %). EM: $[M+H]^+$ 357.

Ejemplo 203c 10-[3-(acetoximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **203c**

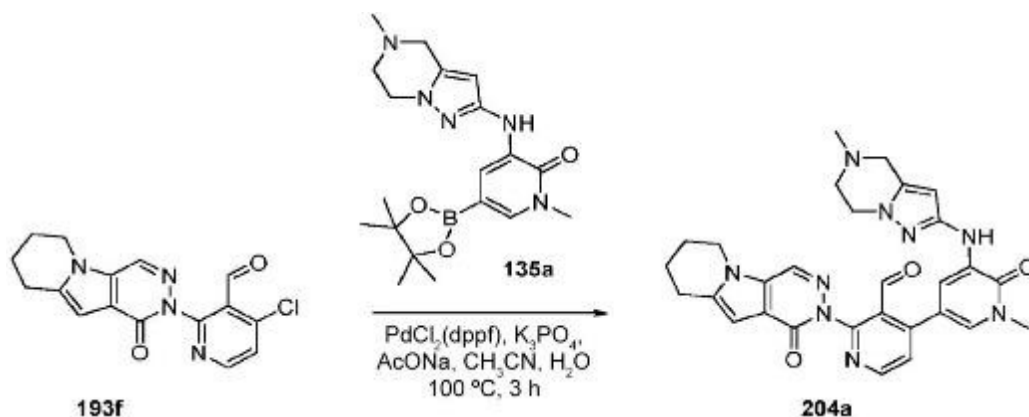
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **203b** (178 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (21 mg, 0,025 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de

hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 × 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **203c** (135 mg, 43 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 584

Ejemplo 203 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **203**

A una solución de **203c** (140 g, 0,22 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (5/2/2 ml) se le añadió LiOH (54 mg, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 1 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (3 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **203** (85 mg, 66 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 586. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,52 (s.a., 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 4H), 2,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 204a 4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **204a**

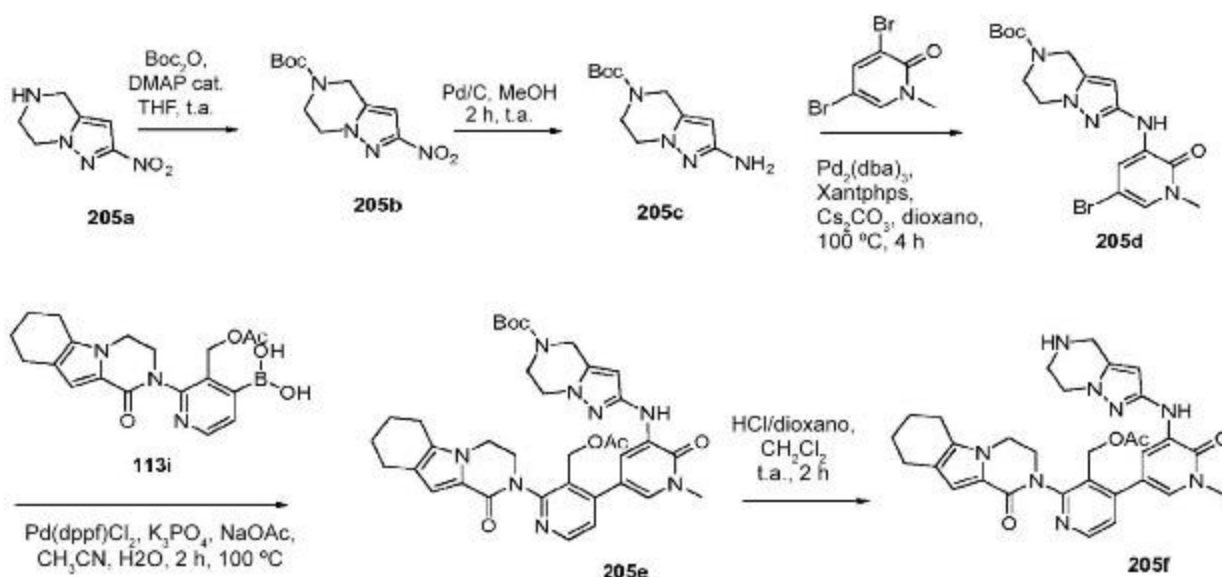


Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **193f** (200 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (100 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,2 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml) y agua (1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **204a** (185 mg, 55%) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 552,3.

Ejemplo 204 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona **204**

A una solución de **204a** (160 mg, 0,29 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaBH₄ (33,0 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se desactivó con agua. A continuación, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **204** (120 mg, 75%) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 554,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,73 (s.a., 1H), 4,30 (s, 2H), 4,27-4,25 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H).

Ejemplo 205a 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **125c** (3,0 g, 9,64 mmol) en THF (35 ml) y amoníaco acuoso (135 ml, 25-28 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h en nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con carbonato de potasio al 10 % (2 × 100 ml), salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **205a** como un sólido amarillo (1,23 g, 76 %). EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169

Ejemplo 205b 2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo **205b**

A una solución de **205a** (504 mg, 3,0 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $\text{(Boc)}_2\text{O}$ (785 mg, 3,60 mmol) y DMAP (74 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **205b** como un sólido blanco (750 mg, 80 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269,3

Ejemplo 205c 2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo **205c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **205b** (0,75 g, 2,80 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 280 mg) y metanol (30 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **205c** (524 mg, 79 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239,1

Ejemplo 205d 2-(5-(3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo **205d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **205c** (524 mg, 2,2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (201 mg, 0,22 mmol), XantPhos (254 mg, 0,44 mmol), carbonato de cesio (1434 mg, 4,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **205d** (600 mg, 70 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,2

Ejemplo 205e 2-(5-(3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo **205e**

Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **205d** (213 mg, 0,50 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (192 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (41 mg, 0,050 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel

de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **205e** (280 mg, 82 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 683,3

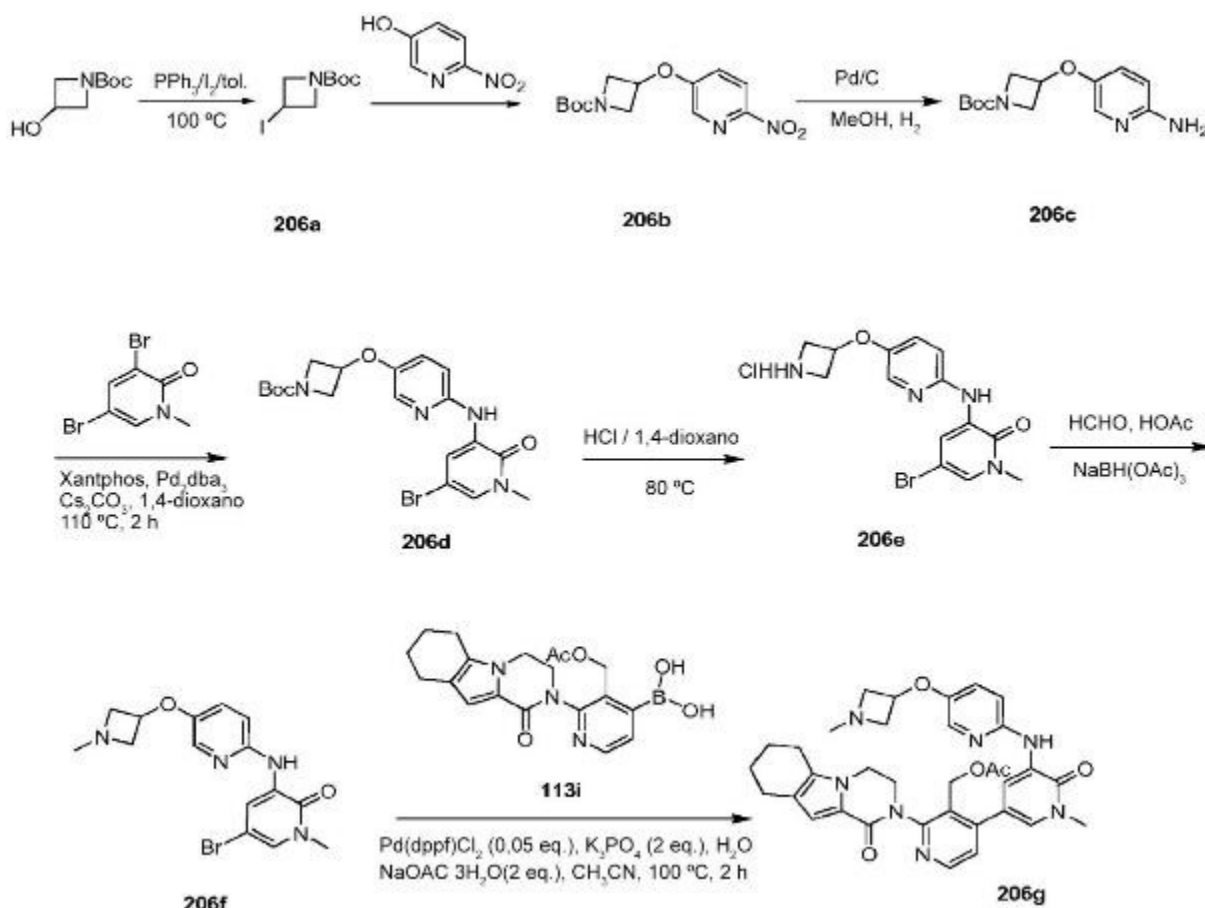
Ejemplo 205f Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **205f**

Una mezcla de **205e** (280 mg, 0,41 mmol), HCl 4,0 M/dioxano (4 ml) y diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se concentró a presión reducida para dar **205f** como un sólido amarillo (165 mg, 66 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 583,3.

Ejemplo 205 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **205**

Una mezcla de **205f** (165 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de litio (67 mg, 2,80 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (10 ml X 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **205** (70 mg, 46 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 541,2. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,16-3,99 (m, 6H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,30 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 3H).

Ejemplo 206a 3-yodoazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **206a**



Una solución de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 0,020 mol) en tolueno (200 ml) se trató con imidazol (4,08 g, 0,060 mol), trifenilfosfina (0,60 g, 0,040 mol) y yodo (7,62 g, 0,030 mol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml). La trifenilfosfina en exceso se retiró mediante la adición de yodo hasta que la coloración del yodo persistía en la capa orgánica. La mezcla se lavó con solución de Na_2SO_3 al 5 %, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar **206a** (5,31 g, 93 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 284.

Ejemplo 206b 3-(6-nitropiridin-3-iloxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **206b**

Una mezcla de **206a** (2,24 g, 7,9 mmol), 6-nitropiridin-3-ol (1,0 g, 7,2 mmol) y Cs₂CO₃ (2,6 g, 7,9 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 125 °C en un tubo sellado durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 X 20 ml). El filtrado combinado se evaporó a vacío y el residuo se evaporó en Combiflash de fase inversa para dar **206b** (1,25 g, 59 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 296.

Ejemplo 206c 3-(6-(5-aminopiridin-3-iloxi)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo **206c**

Un frasco de hidrogenación Parr de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **206b** (1,07 g, 3,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 0,30 g) y metanol (60 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 25 psi (0,17 MPa) y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación Parr. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **206c** (0,95 g, 99 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 266.

Ejemplo 206d 3-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-iloxi)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo **206d**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **206c** (950 mg, 3,6 mmol), XantPhos (125 mg, 0,29 mmol), Pd₂dba₃ (260 mg, 0,29 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,03 g, 3,9 mmol), Cs₂CO₃ (1,8 g, 7,2 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. A continuación, se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se separó por filtración y se lavó con metanol (100 ml). El filtrado combinado se evaporó a vacío y el residuo se evaporó en Combiflash de fase inversa para dar **206d** (1,46 g, 90 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 451.

Ejemplo 206e Clorhidrato de 3-(5-(azetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **206e**

Una mezcla de **206d** (1,46 g, 3,2 mmol) y HCl/1,4-dioxano (3,2 ml, 4 M, 12,8 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida para dar **206e** (1,24 g, 99 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 351.

Ejemplo 206f 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **206f**

Una mezcla de **206e** (1,24 g, 3,2 mmol), solución acuosa de formaldehído al 37 % (15 ml), ácido acético (1 ml) y NaBH(OAc)₃ (1,36 g, 6,4 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). El extracto combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en Combiflash de fase inversa para dar **206f** (940 mg, 80 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 365.

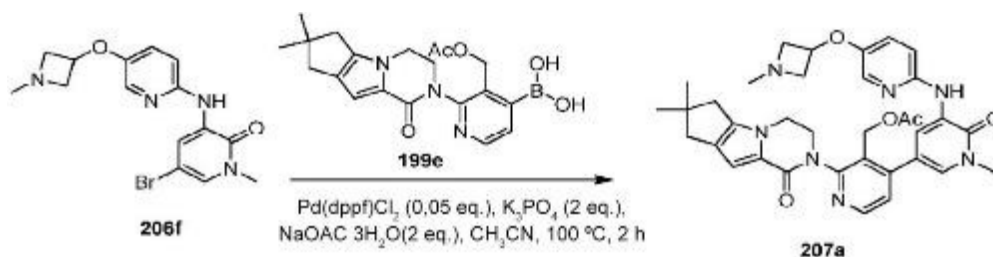
Ejemplo 206g Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **206g**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **206f** (108 mg, 0,30 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (135 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio trihidratado (90 mg, 0,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **206g** (90 mg, 52 %) como un sólido marrón amarillento. EM-ESI: [M+H]⁺ 624,2.

Ejemplo 206 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **206**

Una mezcla de **206g** (93,6 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (65 mg, 1,5 mmol) en THF/*i*-propanol (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y se diluyó con agua (3 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **206** (35 mg, 42 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 582,3. RMN de ¹H (500 MHz, CHCl₃) δ 8,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81-6,80 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,77 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 207a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-(1-metilazetidin-3-il)oxi)piridin-2-il)amino)-6-oxopiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **207a**

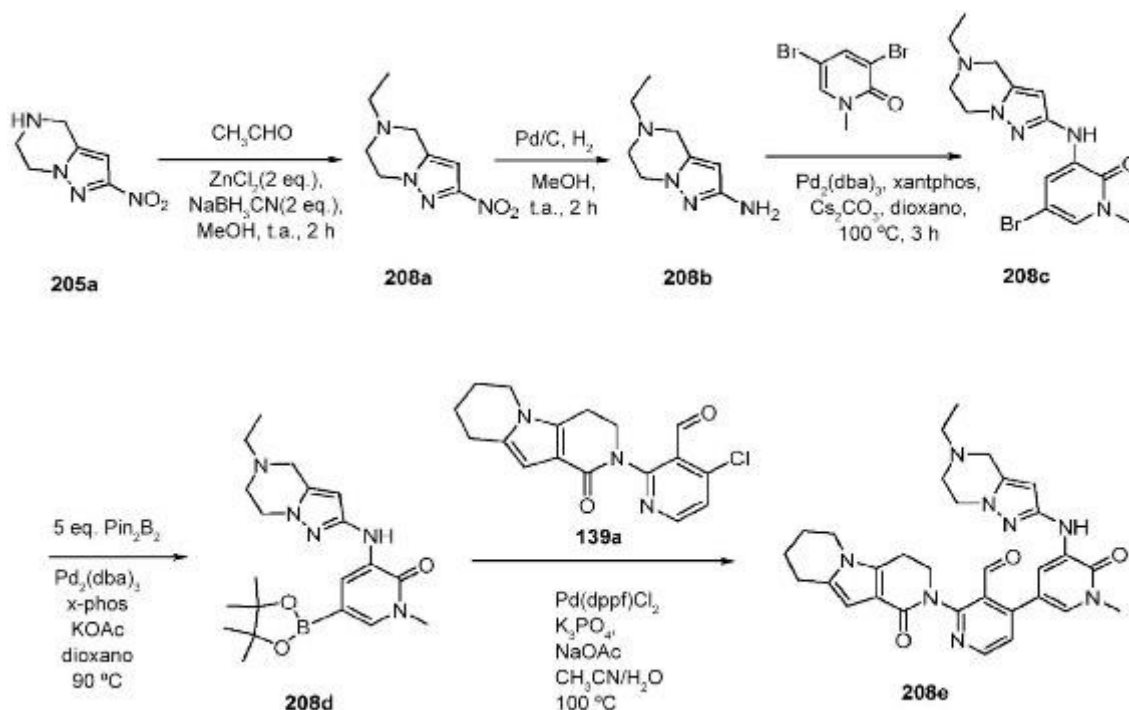


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-iloxy)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **206f** (108 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio trihidratado (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 10:1 para dar **207a** (100 mg, 45 %) como un sólido marrón amarillento. CLEM-ESI: [M+H]⁺ 638,4.

Ejemplo 207 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **207**

Una mezcla de **207a** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (65 mg, 1,5 mmol) en THF/*i*-propanol (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **207** (30 mg, 38 %) como un sólido blanco. CLEM: [M+H]⁺ 596,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17-3,16 (m, 2H), 2,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 208a 5-etil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **208a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 150 ml equipado con un agitador magnético se cargó con metanol (60 ml), 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a** (1,5 g, 8,9 mmol), ZnCl₂ (2,43 g, 17,8 mmol), acetaldehído (784 mg, 17,8 mmol) y NaBH₃CN (1,12 g, 17,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice

eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 40:1 para dar **208a** (1,4 g, 81 %) como un aceite amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 197

Ejemplo 208b 5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **208b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **208a** (1,4 g, 7,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 208 mg), metanol (30 ml) y gas hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **208b** (1,0 g, 84 %) como un aceite amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 167

Ejemplo 208c 5-bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **208c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **208b** (1,0 g, 6,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,6 g, 6,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (274 mg, 0,30 mmol), XantPhos (347 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (3,9 g, 12,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **208c** (630 mg, 29 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 352

Ejemplo 208d 3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **208d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), **208c** (350 mg, 0,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,31 g, 4,99 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,050 mmol), X-phos (58 mg, 0,10 mmol) y acetato de potasio (291 mg, 2,97 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 90 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar **208d** (120 mg, 30 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 400,2

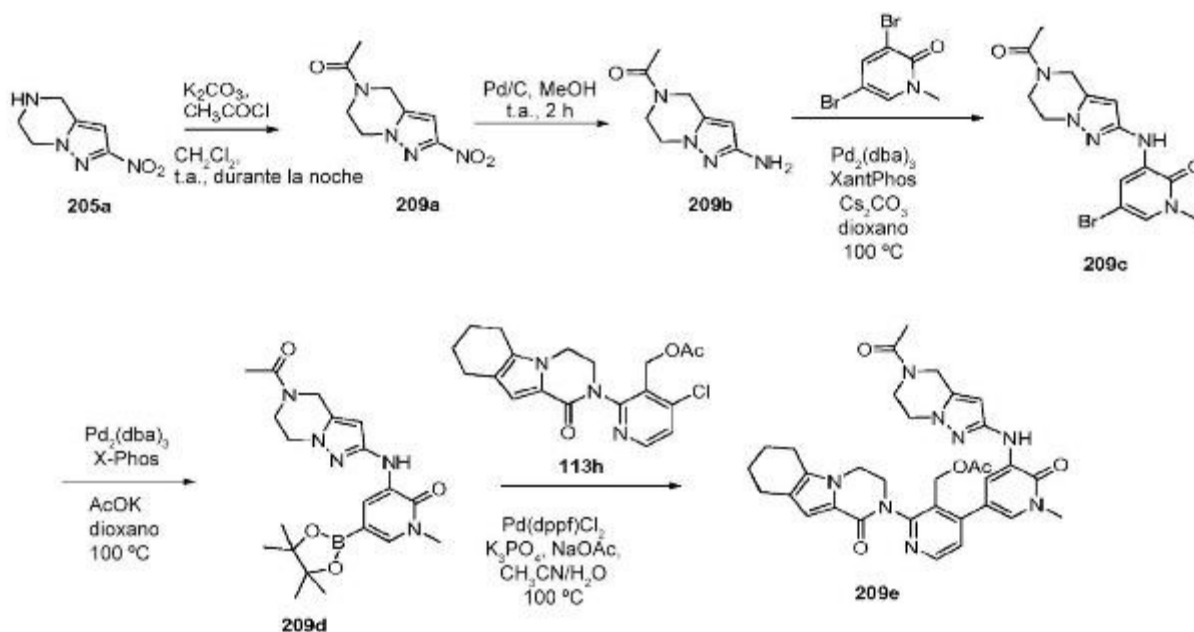
Ejemplo 208e 4-(5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **208e**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **208d** (120 mg, 0,30 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido-[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (99 mg, 0,30 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (13 mg, 0,015 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar el **208e** (95 mg, 56 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 567,2.

Ejemplo 208 2-[4-[5-[(5-etil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **208**

A una mezcla de **208e** (95 mg, 0,16 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (19 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se desactivó con agua (2,0 ml). A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **208** (8 mg, 9 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 569,3. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,69-3,68 (m, solapamiento, 5H), 3,06-2,90 (m, 4H), 2,81 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,66 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 209a 1-(2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **209a**



A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a** (672 mg, 4,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió cloruro de acetilo (936 mg, 12,0 mmol) y K_2CO_3 (1104 mg, 8,0 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **209a** como un sólido blanco (500 mg, 60 %). EM: $[M+H]^+$ 211,2

Ejemplo 209b 1-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **209b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **209a** (492 mg, 2,34 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 234 mg) y metanol (20 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **209b** (380 mg, 80 %). EM: $[M+H]^+$ 181,1

Ejemplo 209c 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (481 mg, 1,8 mmol), **209b** (270 mg, 1,5 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), $Pd_2(dba)_3$ (137 mg, 0,15 mmol), XantPhos (173 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **209c** (540 mg, 89 %) como un sólido amarillo. EM: $[M+H]^+$ 368,0

Ejemplo 209d 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **209c** (365 mg, 1,0 mmol), Pin_2B_2 (1,26 g, 5,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,10 mmol), X-phos (92 mg, 0,20 mmol), AcOK (294 mg, 3,0 mmol) y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para dar **209d** como un sólido marrón (330 mg, 80 %). EM: $[M+H]^+$ 414,2

Ejemplo 209e Acetato de (4-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **209e**

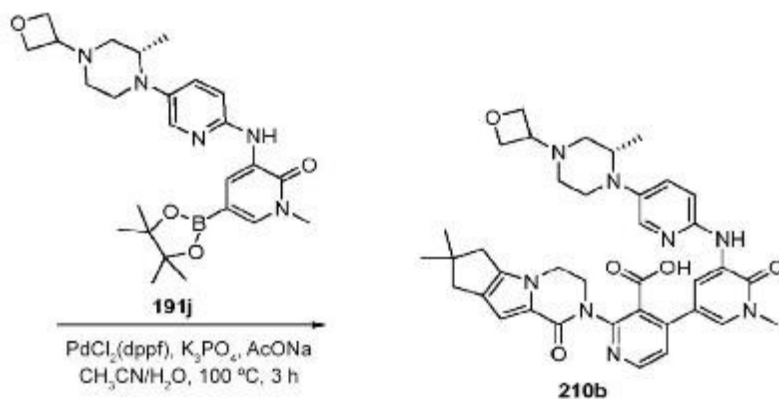
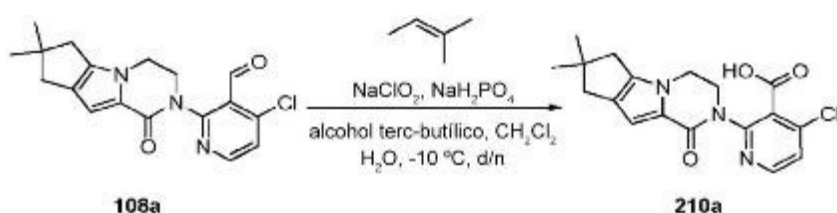
Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **209d** (185 mg, 0,50 mmol), acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **113h** (192 mg, 0,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0,050 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice

eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **209e** (150 mg, 48 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 625,4

Ejemplo 209 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **209**

Una mezcla de **209e** (150 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de litio (58 mg, 2,4 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **209** (75 mg, 53 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 583,3. RMN de ^1H (500 MHz, T=80 °C, DMSO- d_6) δ 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,72-4,63 (m, 3H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 3H), 3,99-3,86 (m, solapamiento, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 210a Ácido 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carboxílico **210a**



A una mezcla de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a** (500 mg, 1,46 mmol), alcohol *tert*-butílico (20 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadió 2-metil-2-butenol (3066 mg, 43,8 mmol). Se añadió gota a gota una solución acuosa (8 ml) de NaClO₂ (263 mg, 2,92 mmol) y NaH₂PO₄ dihidratado (683 mg, 4,38 mmol) a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante la noche. Se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **210a** (315 mg, 60 %) como un sólido amarillo pálido. EM-ESI: $[M+H]^+$ 360,1

Ejemplo 210b Ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-carboxílico **210b**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **210a** (400 mg, 1,1 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (536 mg, 1,1 mmol), PdCl₂(dppf) (81 mg, 0,11 mmol), K₃PO₄ (466 mg, 2,2 mmol), acetato de sodio (216 mg, 2,2 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **210b** como un sólido amarillo (306 mg, 41 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 679,3

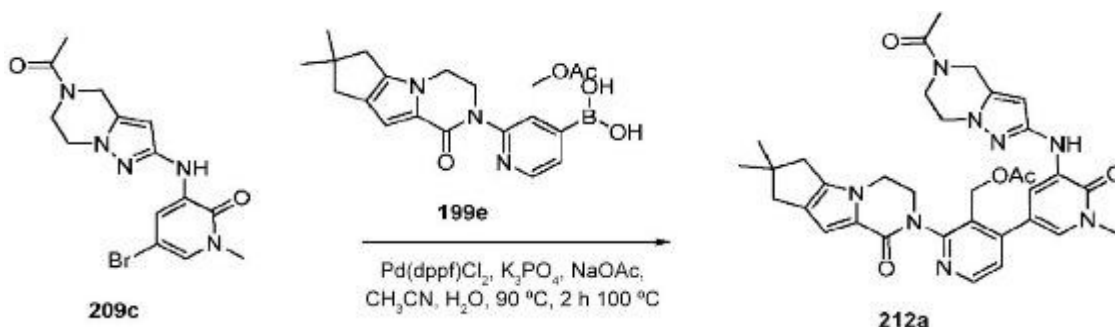
Ejemplo 210 2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil}piridin-3-carboxamida **210**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con **210b** (300 mg, 0,44 mmol), trietilamina (1 ml), DMAP (5 mg, 0,040 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se añadió lentamente amoníaco acuoso al 37 % (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. La mezcla se trató con 20 ml agua y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **210** (98 mg, 33 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 678,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,12-4,11 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H)

Ejemplo 211 2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[(5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridin-3-carboxamida **211**

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-[(5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carboxílico **210b** (300 mg, 0,44 mmol), trietilamina (1 ml), DMAP (5 mg, 0,040 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se añadió lentamente CH_3NH_2 (27 mg, 0,88 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. La mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml X 3). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **211** (106 mg, 35 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 692,5. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,08-4,07 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,66-3,65 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, solapamiento, 4H), 2,37-2,36 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 212a Acetato de {4-[5-[(5-acetil-4H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-il]metilo **212a**

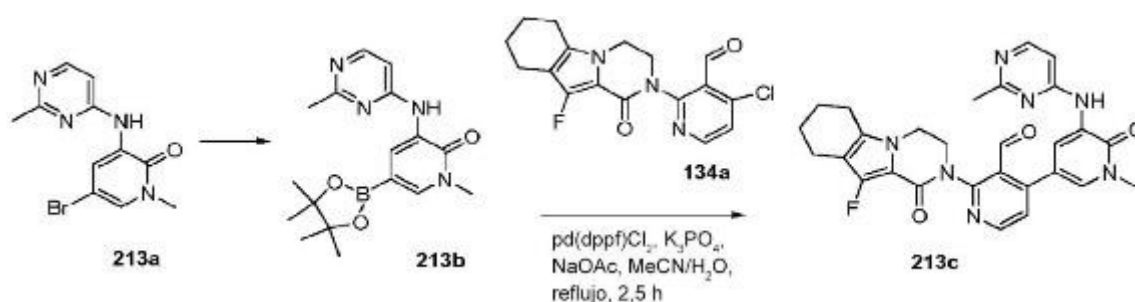


Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c** (185 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il]borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0,050 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **212a** (180 mg, 56 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 639,3

Ejemplo 212 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **212**

Una mezcla de **212a** (180 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de litio (67 mg, 2,8 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **212** (70 mg, 42 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 597,3. RMN de ^1H (500 MHz, T=80 °C, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,66 (s.a., 2H), 4,47 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 3H), 4,00-3,99 (m, 3H), 3,92-3,88 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 213a 5-bromo-1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **213a**



Seguendo los procedimientos descritos en el ejemplo 196, la reacción de 2-metilpirimidin-4-amina (2,0 g, 18,3 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (9,6 g, 36 mmol) dio **213a** como un sólido amarillo (2,3 g, 43,4 %). EM: $[M+H]^+$ 295. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 213b 1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **213b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con bis(pinacolato)diboro (689 mg, 2,61 mmol), 1,4-dioxano (30 ml), **213a** (307 mg, 1,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47 mg, 0,050 mmol), X-phos (48 mg, 0,10 mmol) y acetato de potasio (305 mg, 3,12 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 6 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío para dar **213b** (300 mg, 84 %) como un sólido marrón. EM: $[M+H]^+$ 342,2

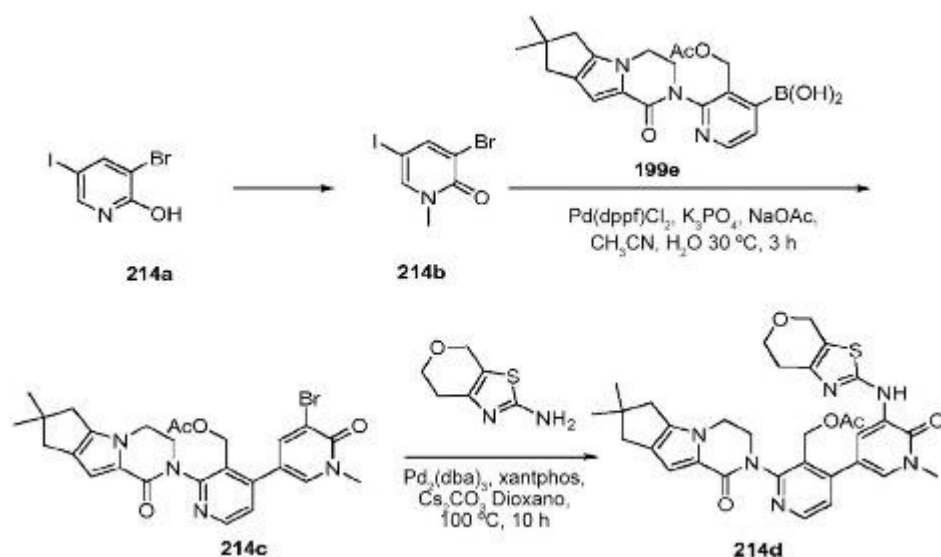
Ejemplo 213c 2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **213c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (150 mg, 0,43 mmol), **213b** (147 mg, 0,43 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0,043 mmol), acetato de sodio (71 mg, 0,86 mmol), K_3PO_4 (182 mg, 0,86 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la reacción. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **213c** como un sólido amarillo (130 mg, 57 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 528,2.

Ejemplo 213 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **213**

A una solución de **213c** (120 mg, 0,23 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (26 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se desactivó con agua (10 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **213** (62 mg, 44 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 530,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,42 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 214a 3-bromo-5-yodopiridin-2-ol **214a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetonitrilo (50 ml), ácido trifluoroacético (10 ml), 3-bromopiridin-2-ol (4,0 g, 11,56 mmol) y N-yodosuccinimida (5,2 g, 11,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y sólido blanco resultante se recogió mediante filtración para dar **214a** (6,6 g, 96 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 300

Ejemplo 214b 3-bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con DMF (50 ml), **214a** (6,0 g, 20,0 mmol), yodometano (4,26 g, 30,0 mmol) y K_2CO_3 (5,52 g, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con agua (200 ml). El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración para dar **214b** (5,97 g, 95 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 314

Ejemplo 214c Acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **214c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **214b** (1,57 g, 5,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,98 g, 5,0 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (205 mg, 0,25 mmol), K_3PO_4 (2,12 g, 10,0 mmol), acetato de sodio (820 mg, 10,0 mmol), acetonitrilo (45 ml) y agua (1 ml). El sistema se evacuó y se relleno con N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **214c** (580 mg, 22 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 539,2. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 214d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-{{4H,6H,7H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-il}amino}-1,6-dihidro-piridin-3-il]piridin-3-il]metilo **214d**

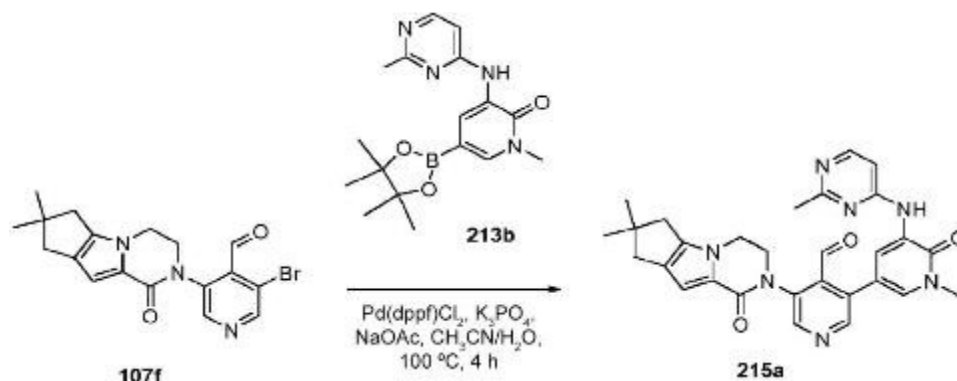
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), **214c** (150 mg, 0,28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,030 mmol), XantPhos (35 mg, 0,060 mmol) y carbonato de cesio (183 mg, 0,56 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 10 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **214d** (89 mg, 52 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 615,2

Ejemplo 214 3-[4-[5-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **214**

Una mezcla de **214d** (89 mg, 0,14 mmol), hidróxido de litio (35 mg, 1,45 mmol) y agua/THF/*i*-propanol (3 ml/5 ml/5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **214** (45 mg, 50 %) como un sólido amarillo. EM-ESI:

[M+H]⁺ 573,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 3H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 4H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

- 5 **Ejemplo 215a** 3-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-{1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-4-carbaldehído **215a**

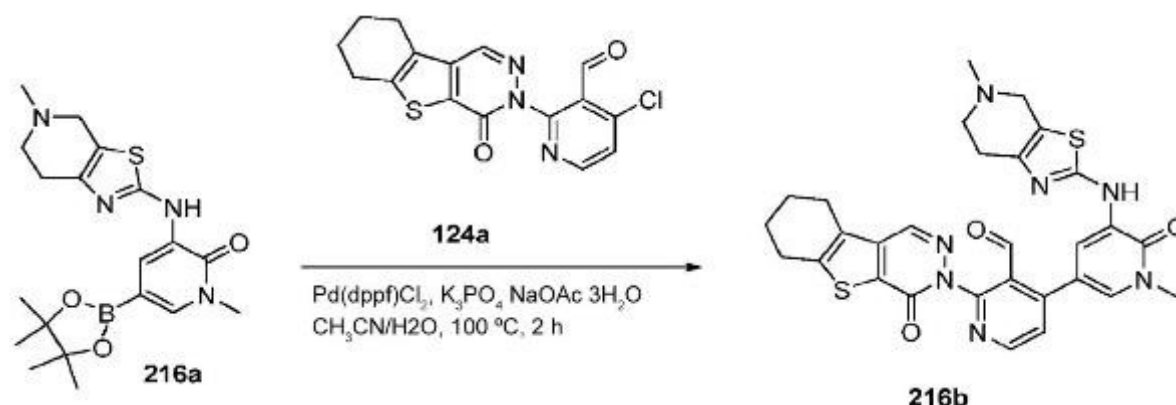


- 10 Un tubo sellado se cargó con 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridin-4-carbaldehído **107f** (210 mg, 0,54 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona **213b** (177 mg, 0,54 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (210 mg, 1,0 mmol) y acetato de sodio (85 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (8 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **215a** (150 mg, 53 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 524,2.

Ejemplo 215 3-[4-(hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **215**

- 20 Una mezcla de **215a** (150 mg, 0,28 mmol) y NaBH₄ (20 mg, 0,50 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 25 °C durante 0,2 h. La mezcla se desactivó con agua (5 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **215** (80 mg, 53 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 526,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 3H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

- 30 **Ejemplo 216a** 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **216a**



- 35 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **203b** (997 mg, 2,8 mmol) se disolvió en dioxano (50 ml), seguido de la adición de bis(pinacolato)diboro (3,0 g, 12,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (128 mg, 0,14 mmol), X-phos (134 mg, 0,28 mmol) y acetato de potasio (823 mg, 8,4 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se lavó con éter de petróleo (2 x 10 ml) para dar **216a** como un sólido amarillo (968 mg, 86 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 403,2

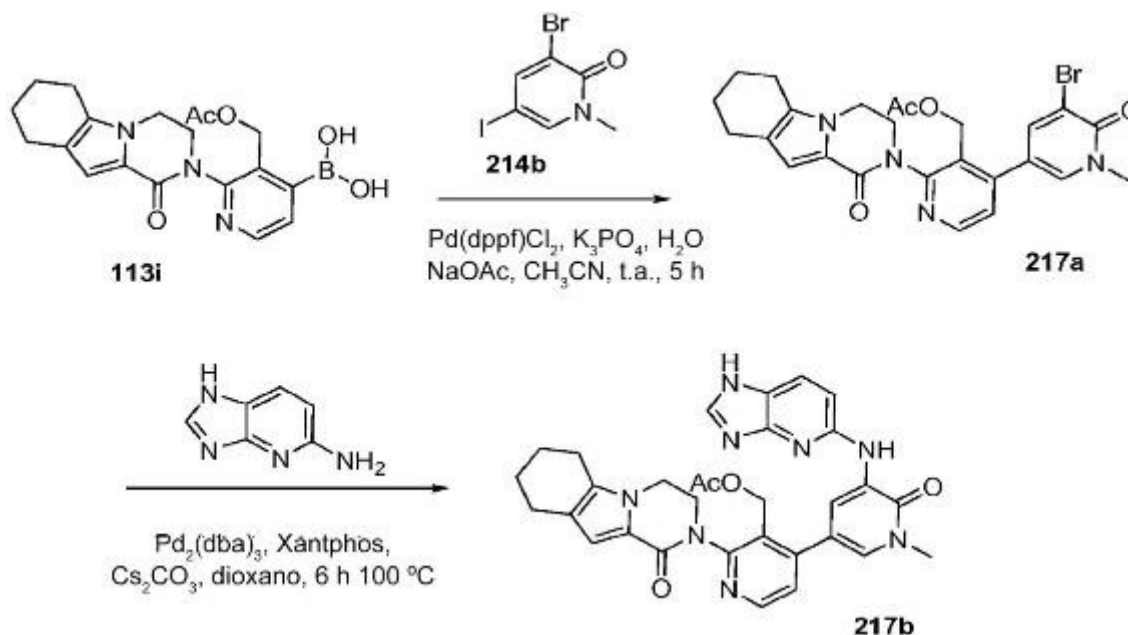
Ejemplo 216b 4-[1-metil-5-((5-metil-4H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino)-6-oxopiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **216b**

Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (138 mg, 0,40 mmol), **216a** (240 mg, 0,60 mmol), PdCl₂(dppf) (20 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio trihidratado (120 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **216b** como un sólido amarillo (100 mg, 45 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 586,2.

Ejemplo 216 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-((5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino)-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **216**

A una solución de **216b** (100 mg, 0,15 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió NaBH₄ (18 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h y se desactivó con salmuera (10 ml). A continuación, se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 20 ml) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **216** como un sólido blanco (40 mg, 40 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 588,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 4H).

Ejemplo 217a Acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a**



Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (766 mg, 2,0 mmol), 3-bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b** (626 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (164 mg, 0,20 mmol), acetato de sodio (328 mg, 4,0 mmol), K₃PO₄ (848 mg, 4,0 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **217a** (700 mg, 67 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 525,2

Ejemplo 217b Acetato de (4-(5-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217b**

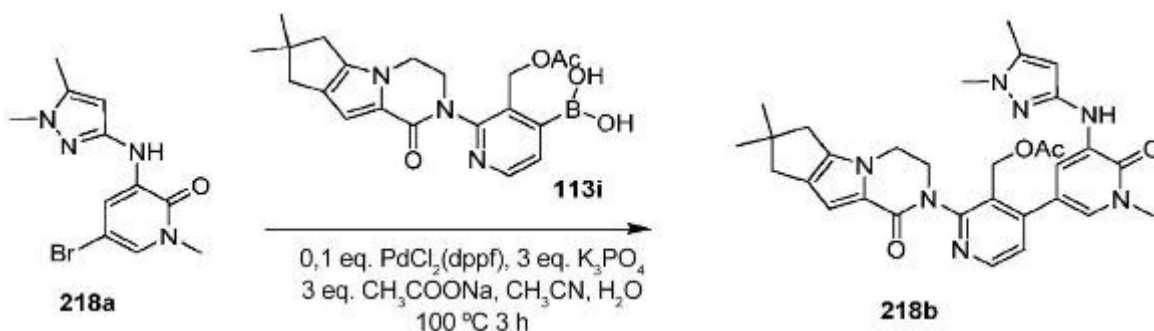
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **217a** (158 mg, 0,30 mmol), 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (80 mg, 0,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,030 mmol), XantPhos (35 mg, 0,061 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **217b** (40 mg, 23 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 579,4

Ejemplo 217 2-[3-(hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **217**

Una mezcla de **217b** (40 mg, 0,070 mmol) e hidróxido de litio (26 mg, 0,70 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **217** (15 mg, 40 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 537,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,91-8,64 (m, 2H), 8,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,19-8,06 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,5-4,40 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 218a 5-bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **218a**



Una solución de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona (2,8 g, 9,9 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se trató con dispersión al 60 % de NaH en aceite de vaselina (0,51 g, 13 mmol) mientras se agitaba en nitrógeno. Después de la efervescencia, la reacción se agitó durante unos 30 minutos adicionales. En este momento, la reacción se trató con yodometano (0,98 g, 7,0 mmol) con agitación continua en nitrógeno durante 2 horas. Se añadió lentamente agua (50 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar **218a** (0,70 g, 24 %). EM: $[M+H]^+$ 297.

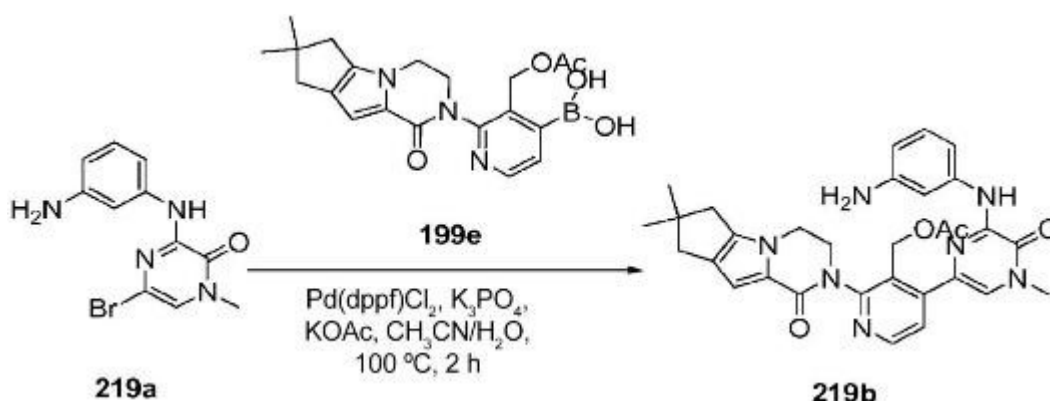
Ejemplo 218b Acetato de (4-[5-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-il)metilo **218b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **218a** (130 mg, 0,44 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclo-penta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (175 mg, 0,44 mmol), PdCl₂(dppf) (36 mg, 0,044 mmol), K₃PO₄ (343 mg, 1,32 mmol), acetato de sodio (108 mg, 1,32 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **218b** como un sólido rojo (103 mg, 42 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 570,2

Ejemplo 218 3-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **218**

Una mezcla de **218b** (103 mg, 0,17 mmol), hidróxido de litio (42 mg, 1,75 mmol), THF (3 ml), *i*-propanol (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (10 ml X 2) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **218** (29 mg, 48 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 528,4. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 219a 3-(3-aminofenilamino)-5-bromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona **219a**



A una solución de 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (536 mg, 2,0 mmol) y benceno-1,3-diamina (324 mg, 3,0 mmol) en isopropanol (18 ml) se le añadió trietilamina (2,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se evaporó a presión reducida para dar **219a** (480 mg, 81 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 295,0

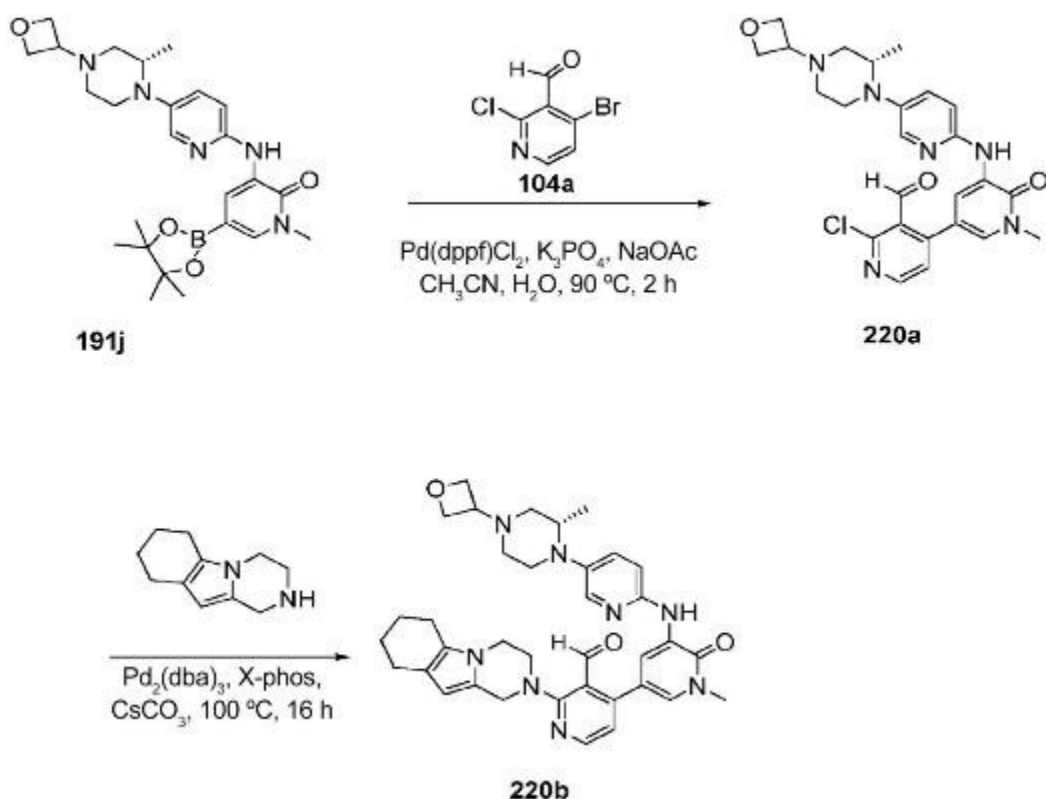
Ejemplo 219b Acetato de (4-{6-[(3-aminofenil)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **219b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **219a** (480 mg, 1,62 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,61 g, 4,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (134 mg, 0,162 mmol), acetato de potasio (318 mg, 3,24 mmol), K₃PO₄ (706 mg, 3,24 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (8 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 20:1 para dar **219b** (354 mg, 38 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 568,3

Ejemplo 219 3-[4-[6-(3-aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **219**

Una mezcla de **219b** (283,5 mg, 0,50 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (630 mg, 15,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **219** (170 mg, 79 %) como un sólido amarillo pálido. EM-ESI: $[M+H]^+$ 526,4. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,92-6,91 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,24-6,22 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,20-4,19 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 220a (S)-2-cloro-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **220a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (1,5 g, 1,0 eq., 3,11 mmol), 4-bromo-2-cloronicotinaldehído **104a** (1,02 g, 1,5 eq., 4,67 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (130 mg, 0,05 eq., 0,16 mmol), K_3PO_4 (1,32 g, 2 eq., 6,22 mmol), acetato de sodio (510 mg, 2,0 eq., 6,22 mmol), acetonitrilo (35 ml) y agua (1,0 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90°C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol 50:1 para dar el **220a** (1,1 g, 71 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495,3.

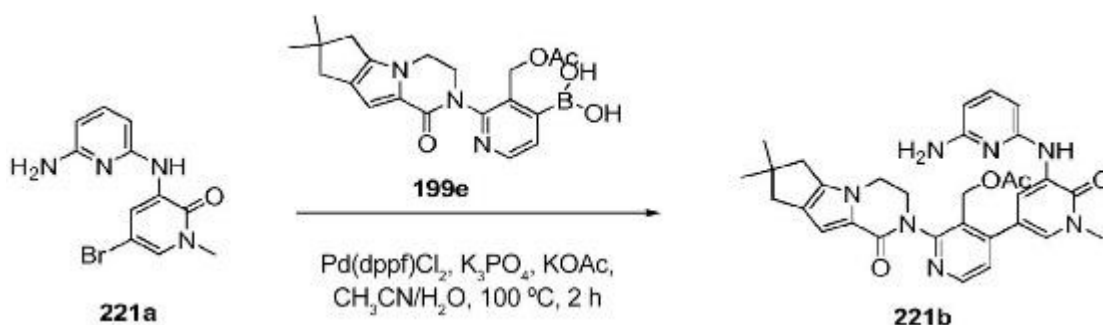
Ejemplo 220b (S)-2-(3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **220b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **220a** (300 mg, 1,0 eq., 0,61 mmol), 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirazino[1,2-a]indol (128 mg, 1,2 eq., 0,73 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 mg, 0,1 eq., 0,060 mmol), X-Phos (30 mg, 0,1 eq., 0,060 mmol), Cs_2CO_3 (390 mg, 2,0 eq., 1,22 mmol) y dioxano (15,0 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/EtOH 40:1 para dar **220b** (100 mg, 26 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 635,3.

Ejemplo 220 5-[2-(3,4,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona **220**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml se cargó con **220b** (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmol), NaBH_4 (30 mg, 5,0 eq., 0,75 mmol), metanol (5 ml) y diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y se desactivó con agua (5 ml). A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar el compuesto del título (10 mg, 10 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 637,5. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 6H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 4H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,75-1,74 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 0,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 221a 3-[(6-aminopiridin-2-il)amino]-5-bromo-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona **221a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,06 g, 4,0 mmol), piridin-2,6-diamina (872 mg, 8,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (732 mg, 0,80 mmol), XantPhos (462,4 mg, 0,80 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 20:1 para dar **221a** (570 mg, 48 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,0

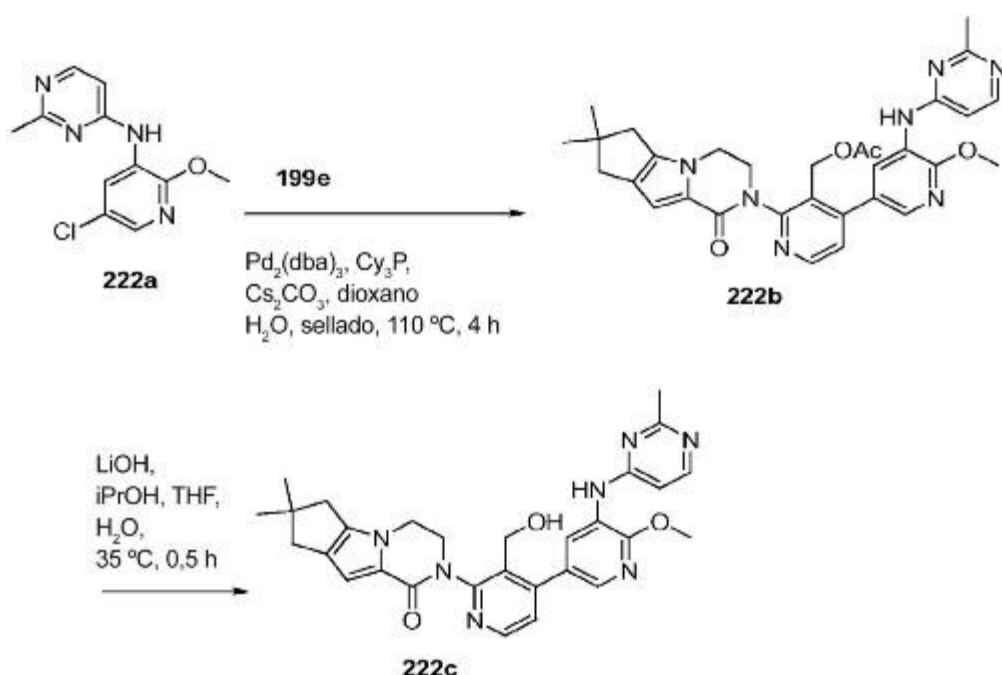
Ejemplo 221b Acetato de (4-{5-[(6-aminopiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **221b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **221a** (354 mg, 1,2 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,20 g, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (99 mg, 0,12 mmol), acetato de potasio (235 mg, 2,4 mmol), K_3PO_4 (532 mg, 2,4 mmol), acetonitrilo (12 ml) y agua (10 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 30:1 para dar **221b** (210 mg, 31 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,3

Ejemplo 221 3-[4-[5-[(6-amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **221**

Una mezcla de **221b** (181 mg, 0,32 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (148 mg, 3,2 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 6 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **221** (82 mg, 49 %) como un sólido amarillo pálido. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,79 (s.a., 2H), 5,07 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,90 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 222a N-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina **222a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (865 mg, 3,9 mmol), 2-metilpirimidin-4-amina (327 mg, 3,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (275 mg, 0,30 mmol), XantPhos (173,4 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (1,96 g, 6,0 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100°C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 5:1 para dar **222a** (555 mg, 74 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251,0

Ejemplo 222b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-3-il}piridin-3-il)metilo **222b**

Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **222a** (550 mg, 2,2 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (2,18 g, 5,5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (201 mg, 0,22 mmol), triciclohexilfosfina (84 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (1,43 g, 4,4 mmol), dioxano (12 ml) y agua (1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110°C durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 30:1 para dar **222b** (310 mg, 25 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568,6

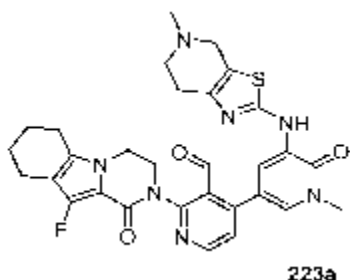
Ejemplo 222c 10-[3-(hidroximetil)-4-{6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-3-il}piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **222c**

Una mezcla de **222b** (283,5 mg, 0,50 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (630 mg, 15,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 35°C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida para dar **222c** (240 mg, 92 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526,2

Ejemplo 222 3-[3-(hidroximetil)-4-{5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **222**

A una solución de **222c** (226 mg, 0,43 mmol) en dioxano (8 ml) se le añadió HCl concentrado (1,1 ml). La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. A continuación, la mezcla se ajustó a pH 7,0 introduciendo NaHCO_3 acuoso saturado. Se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y el extracto combinado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **222** (30 mg, 14 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)

Ejemplo 223a 2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **223a**

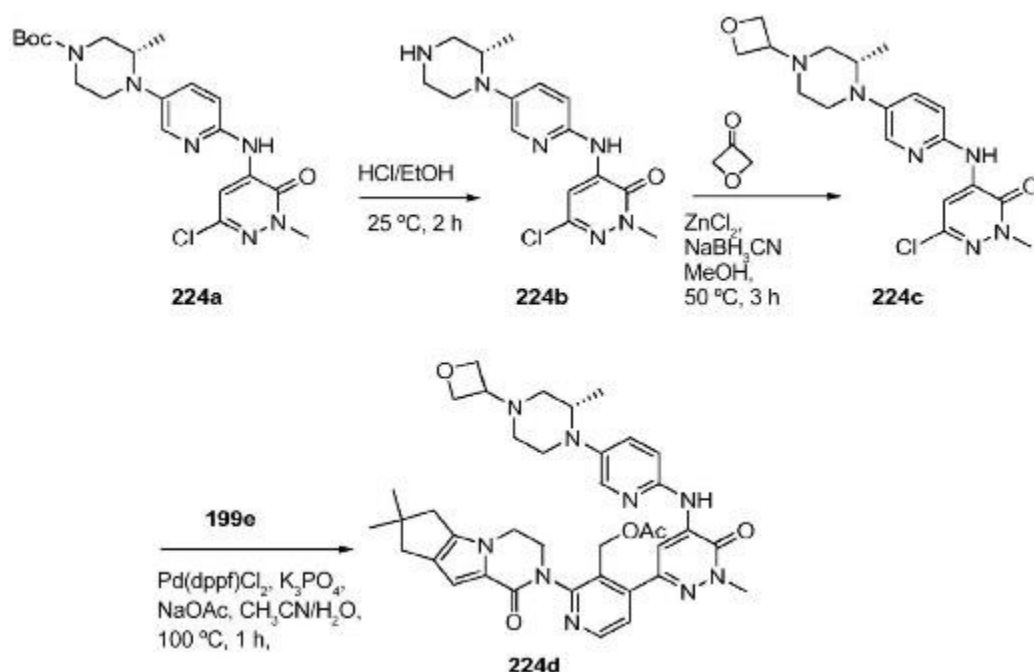


Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **216a** (200 mg, 0,50 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (174 mg, 0,50 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (21 mg, 0,025 mmol) y acetonitrilo/agua (15/1 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 1 h bajo protección con N_2 . El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 70/1 a 30/1) para dar **223a** (167 mg, 57 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 588,1

Ejemplo 223 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **223**

El compuesto **223a** (160 mg, 0,27 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), seguido de la adición de $NaBH_4$ (31 mg, 0,82 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y, a continuación, se desactivó con agua (10 ml). Se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **223** (56 mg, 35 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 590,2. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,92 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,63-2,58 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 224a (S)-4-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **224a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **191f** (2,5 g, 8,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,2 g, 10,0 mmol), XantPhos (240 mg, 0,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (360 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (5,5 g, 17 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 40:1 a 30:1) para dar **224a** como un sólido amarillo pálido (3,2 g, 86 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 435,1.

Ejemplo 224b (S)-6-cloro-2-metil-4-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224b**

Una mezcla de **224a** (3,0 g, 6,9 mmol) y HCl 4,0 M/etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida para dar **224b** bruto como un sólido amarillo (2,5 g, 98 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 335,1.

Ejemplo 224c (S)-6-cloro-2-metil-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224c**

Una mezcla de **224b** (2,3 g, 6,8 mmol), oxetan-3-ona (1,4 g, 20,0 mmol), NaBH₃CN (620 mg, 10 mmol) y cloruro de cinc (1,36 g, 10 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se añadió a agua (40 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **224c** (2,0 g, 75 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 391,2.

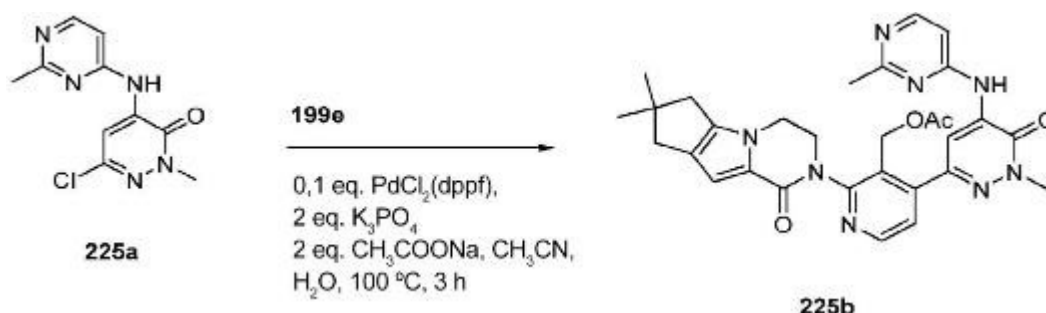
Ejemplo 224d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-((2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **224d**

Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **224c** (200 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,025 mmol), acetato de sodio (74 mg, 0,90 mmol), K₃PO₄ (191 mg, 0,90 mmol) y acetonitrilo/agua (6:1, 3,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **224d** (180 mg, 51 %) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 708,3.

Ejemplo 224 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-((2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **224**

Una mezcla de **224d** (180 mg, 0,25 mmol) e hidróxido de litio (72 mg, 3,0 mmol) en *i*-propanol/THF (5/3 ml) y agua (2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml X 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante Combiflash de fase inversa eluyendo con NH₄HCO₃ al 0,3 % en agua/acetonitrilo para dar **224** (54 mg, 33 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 666,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,40-7,39 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 3H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 3H), 2,26-2,25 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H).

Ejemplo 225a 6-cloro-2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **225a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-metilpirimidin-4-amina (330 mg, 3,03 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (675 mg, 3,03 mmol), Pd₂(dba)₃ (274 mg, 0,30 mmol), XantPhos (143 mg, 0,30 mmol), Cs₂CO₃ (2960 mg, 9,09 mmol) y dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice

eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **225a** como un sólido amarillo (560 mg, 73 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 252,1

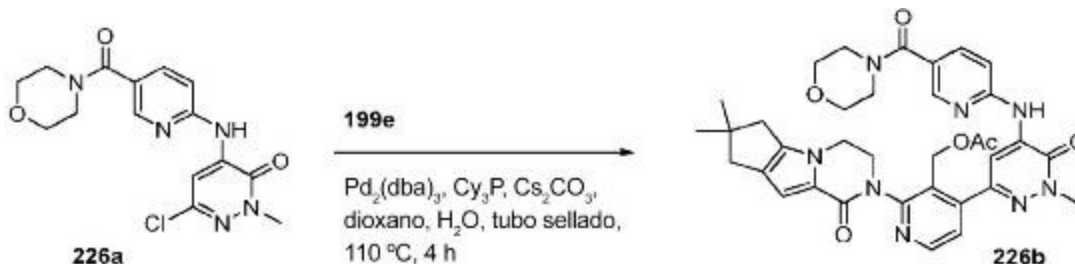
Ejemplo 225b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **225b**

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **225a** (200 mg, 0,80 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (318 mg, 0,80 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (65,3 mg, 0,080 mmol), K_3PO_4 (624 mg, 2,4 mmol), acetato de sodio (200 mg, 2,4 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **225b** como un sólido rojo (150 mg, 47 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 569,3

Ejemplo 225 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **225**

Una mezcla de **225b** (120 mg, 0,21 mmol), hidróxido de litio (59 mg, 2,11 mmol), THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (3 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **225** como un sólido blanco (29 mg, 48 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 527,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,87 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 4,20 (s.a., 2 H), 3,93 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,62-2,58 (m, 2 H), 2,50-2,49 (m, por debajo del pico de disolvente, 2H), 2,40 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

Ejemplo 226a 6-cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona **226a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a** (2,07 g, 10,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (3,35 g, 15,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (915 mg, 1,0 mmol), XantPhos (578 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 8 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 20 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar **226a** (2,45 g, 51 %) como un sólido amarillo. EM: $[M+H]^+$ 350,1

Ejemplo 226b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **226b**

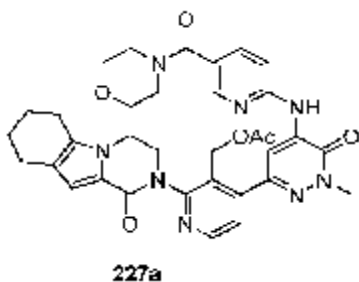
Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con **226a** (279 mg, 0,80 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (1,53 g, 3,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (73,2 mg, 0,080 mmol), triciclohexilfosfina (44,6 mg, 0,16 mmol), carbonato de cesio (521,6 mg, 1,6 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (8 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 40:1 para dar **226b** como un sólido amarillo (120 mg, 23 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 667,3

Ejemplo 226 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **226**

Una mezcla de **226b** (120 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (227 mg, 5,4 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (3 ml/3 ml/2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **226** como un sólido blanco (53 mg, 47 %). EM-ESI:

[M+H]⁺ 625,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,45 (m, solapamiento, 8H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 227a Acetato de {4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-2-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-*a*]indol-2-il}piridin-3-il}metilo **227a**

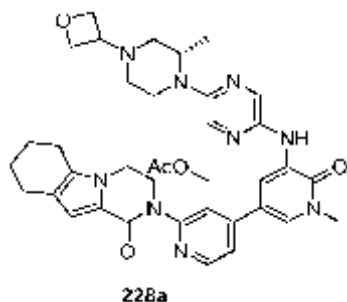


Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con 6-cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona **226a** (244 mg, 0,70 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (558 mg, 1,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (64 mg, 0,070 mmol), triciclohexilosfina (39 mg, 0,14 mmol), carbonato de cesio (456 mg, 1,4 mmol), 1,4-dioxano (7 ml) y agua (6 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 40:1 para dar **227a** como un sólido amarillo (290 mg, 63 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 653,3

Ejemplo 227 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1-ona **227**

Una mezcla de **227a** (131 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio 1agua (120 mg, 2,0 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (4 ml/4 ml/2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **227** como un sólido blanco (75 mg, 62 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 611,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, solapamiento, 8H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 4H).

Ejemplo 228a (S)-acetato de (4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **228a**

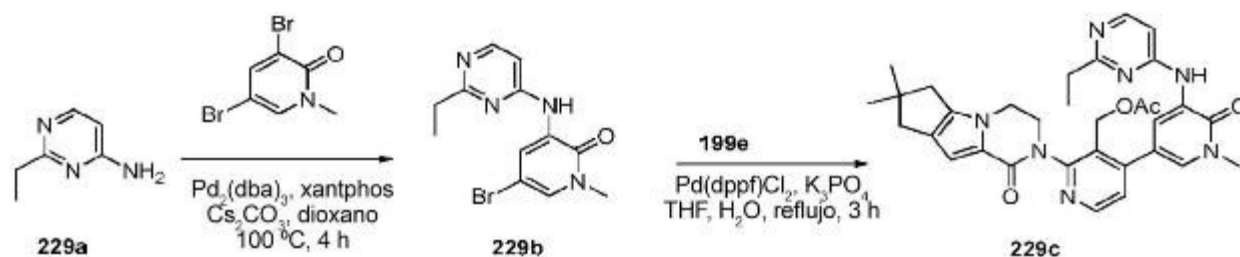


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il-amino)piridin-2(1H)-ona (90 mg, 0,21 mmol) **191i**, ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (80,4 mg, 0,21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17,2 mg, 0,021 mmol), K₃PO₄ (89 mg, 0,42 mmol), acetato de sodio (57,1 mg, 0,42 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1) para dar **228a** como un sólido marrón (60 mg, 42 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 694,3.

Ejemplo 228 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **228**

Una mezcla de **228a** (50 mg, 0,070 mmol) e hidróxido de litio (43 mg, 1,8 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **228** (10 mg, 21 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 652,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,94 (s.a., 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, solapamiento, 4H), 4,25-4,17 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, solapamiento, 3H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,70-1,69 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 229a 2-etilpirimidin-4-amina **229a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-cloropirimidin-4-amina (2,60 g, 20,0 mmol), trietilborano (20,0 ml, 1,0 M en THF, 20,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (816 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (13,0 g, 40,0 mmol), agua (2 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **229a** como un sólido amarillo (600 mg, 24 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 124,3

Ejemplo 229b 5-bromo-3-(2-etilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **229b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **229a** (246 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (534 mg, 2,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (182 mg, 0,20 mmol), XantPhos (231 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **229b** como un sólido blanquecino (308 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 309,1

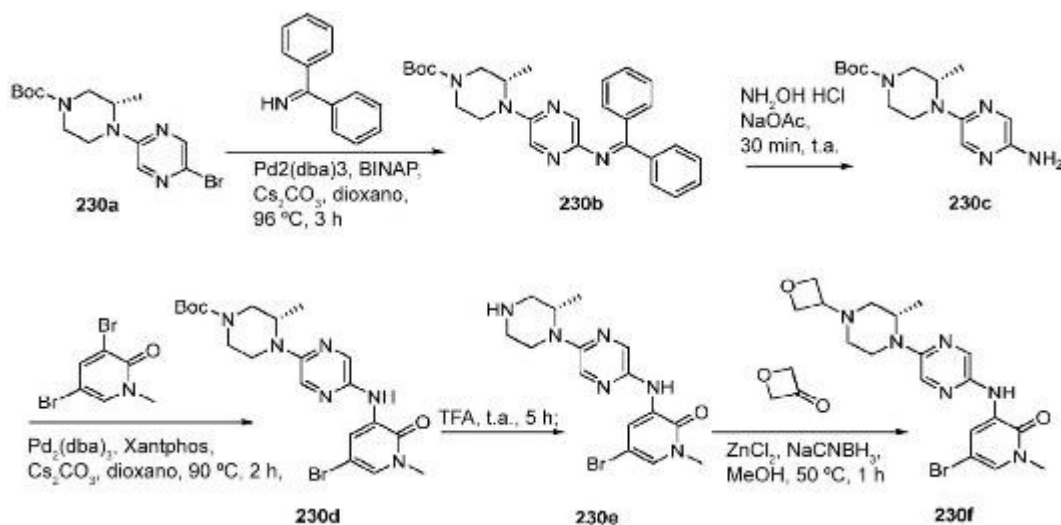
Ejemplo 229c Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-5-(2-etilpirimidin-4-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **229c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **229b** (277 mg, 0,90 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (358 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 0,090 mmol), K₃PO₄ (381 mg, 1,80 mmol), agua (2 ml) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **229c** como un sólido blanco (291 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 582,4

Ejemplo 229 3-[4-[5-[(2-etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **229**

A una solución de **229c** (291 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **229** (165 mg, 61 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 540,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, solapamiento, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,74 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22-1,20 (m, solapamiento, 9H).

Ejemplo 230a (S)-4-(5-bromopirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **230a**



Una mezcla de (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,0 g, 30 mmol) y 2,5-dibromopirazina (14,1 g, 60 mmol) se agitó a 80 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 2:1) para dar **230a** como un sólido amarillo (1,14 g, 19 %). EM: [M+H]⁺ 359,1.

Ejemplo 230b (S)-4-(5-(difenilmetilenamino)pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **230b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **230a** (2,6 g, 7,3 mmol), difenilmetanimina (1,3 g, 7,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (669 mg, 0,73 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (968 mg, 1,46 mmol), Cs₂CO₃ (4,7 g, 14,6 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 96 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 3:1) para dar **230b** como un aceite rojo (3,3 g, 75 %). EM: [M+H]⁺ 458,3.

Ejemplo 230c (S)-4-(5-aminopirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **230c**

A una solución de **230b** (3,3 g, 7,2 mmol) en metanol (25 ml) se le añadieron acetato de sodio (708 mg, 8,6 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (907 mg, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1) para dar **230c** como un aceite amarillo (1,35 g, 64 %). EM: [M+H]⁺ 294,3.

Ejemplo 230d (S)-4-(5-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **230d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **230c** (1,25 g, 4,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,4 g, 12,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (394 mg, 0,43 mmol), Xantphos (497 mg, 0,86 mmol), Cs₂CO₃ (4,7 g, 14,6 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1) para dar **230d** (1,9 g, 72 %). EM: [M+H]⁺ 481,2.

Ejemplo 230e (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230e**

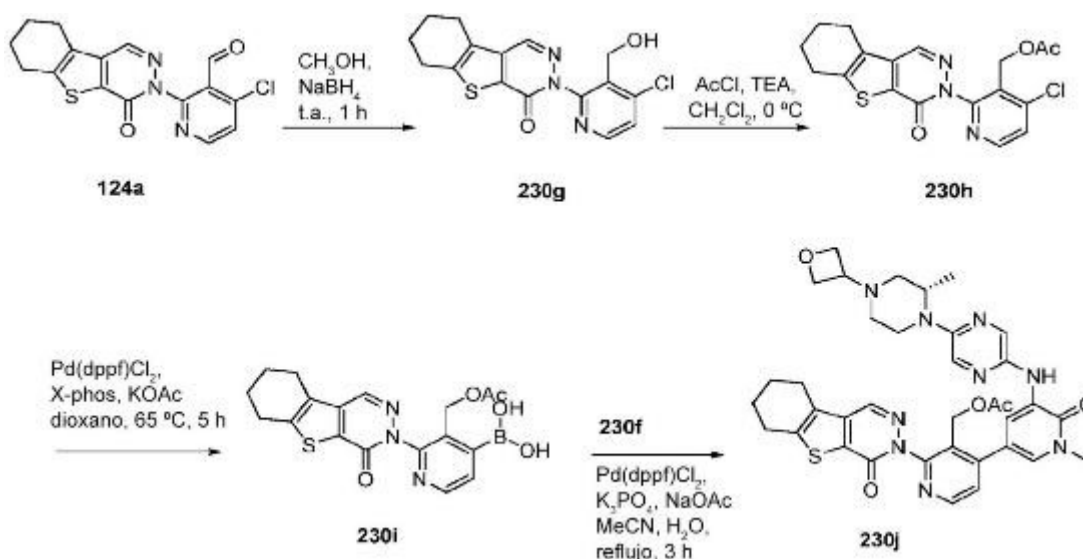
Una mezcla de **230d** (1,9 g, 3,97 mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se concentró a presión reducida para dar **230e** bruto (1,45 g, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: [M+H]⁺ 381,2.

Ejemplo 230f (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230f**

Una mezcla de **230e** (2,0 g, 5,3 mmol), oxetan-3-ona (763 mg, 10,6 mmol), NaBH₃CN (835 mg, 13,3 mmol) y cloruro de cinc (1,8 g, 13,3 mmol) en metanol (60 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación, la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1) para dar **230f** como un aceite

amarillo (1,6 g, 70 %). EM: $[M+H]^+$ 437,2.

Ejemplo 230g 5-[4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **230g**



Una mezcla de 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-carbaldehído **124a** (797 mg, 2,31 mmol), NaBH₄ (263 mg, 6,92 mmol) y CH₃OH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5:1 para dar **230g** (649 mg, 81 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 348,1

Ejemplo 230h Acetato de (4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo **230h**

Un matraz de fondo redondo se cargó con **230g** (597 mg, 1,72 mmol), diclorometano (50 ml) y trietilamina (5 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió lentamente cloruro de acetilo (135 mg, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otras 2,5 h. A continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 9:1 para dar **230h** (602 mg, 90 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 390,1

Ejemplo 230i 4-(Dihidroxiboranil)-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il]metilo **230i**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **230h** (595 mg, 1,53 mmol), Pin₂B₂ (1,94 g, 7,65 mmol), PdCl₂(dppf) (65 mg, 0,080 mmol), X-Phos (73 mg, 0,15 mmol), acetato de potasio (304 mg, 3,1 mmol) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para dar **230i** (409 mg, 67 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 400,1

Ejemplo 230j Acetato de {4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo **230j**

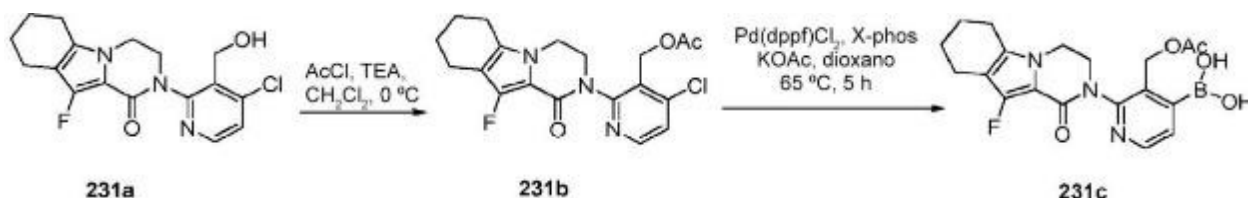
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **230f** (100 mg, 0,23 mmol), **230i** (140 mg, 0,35 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol), acetato de sodio (63 mg, 0,46 mmol), K₃PO₄ (98 mg, 0,46 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la reacción. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1) para dar **230j** como un sólido amarillo (90 mg, 55 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 710,2.

Ejemplo 230 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **230**

Una mezcla de **230j** (80 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de litio (27 mg, 1,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua

(2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **230** (34 mg, 45%). EM-ESI: $[M+H]^+$ 668,2. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,84 (s.a., 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, solapamiento, 4H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,02-3,0 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, solapamiento, 5H), 1,10 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 231a 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **231a**



Una mezcla de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (800 mg, 2,31 mmol), $NaBH_4$ (263 mg, 6,92 mmol) y metanol (50 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar **231a** (650 mg, 81 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 340,1

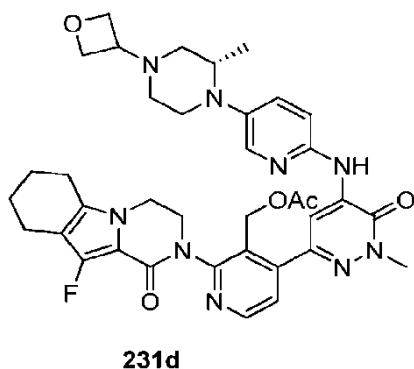
Ejemplo 231b Acetato de (4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **231b**

Un matraz de fondo redondo se cargó con **231a** (600 mg, 1,72 mmol), diclorometano (50 ml) y trietilamina (5 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió lentamente cloruro de acetilo (135 mg, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otras 2,5 h. A continuación, se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 9:1 para dar **231b** (605 mg, 90 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 392,1

Ejemplo 231c Ácido 3-(acetoximetil)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **231c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **231b** (600 mg, 1,53 mmol), Pin_2B_2 (1,94 g, 7,65 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (65 mg, 0,080 mmol), X-Phos (73 mg, 0,15 mmol), acetato de potasio (304 mg, 3,1 mmol) y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para dar **231c** (412 mg, 67 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 402,1

Ejemplo 231d (S)-acetato de (2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo **231d**



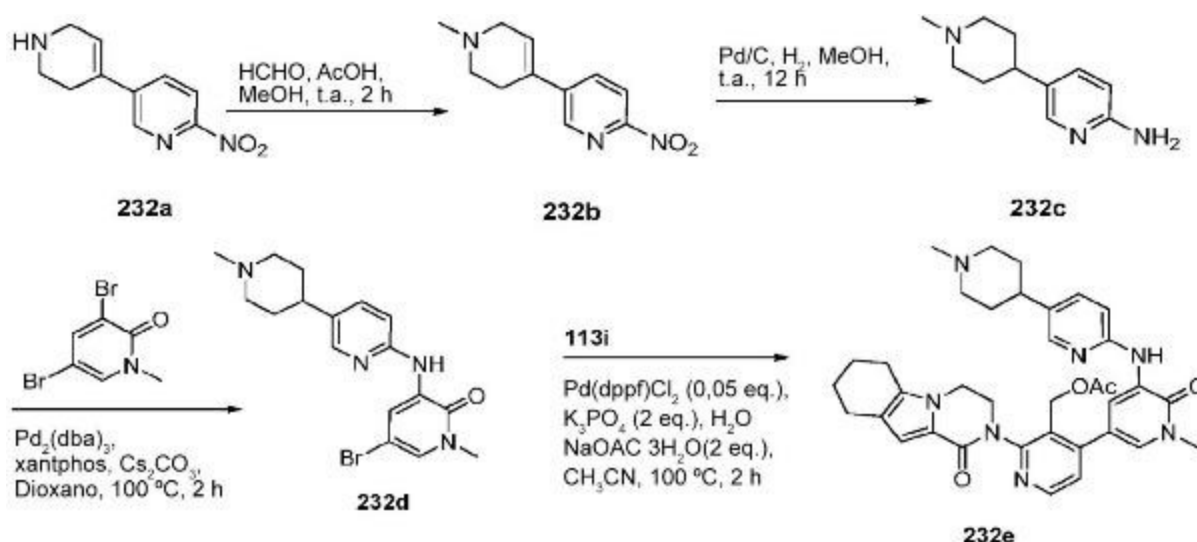
Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **231c** (200 mg, 0,50 mmol), (S)-6-cloro-2-metil-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224c** (195 mg, 0,50 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (24 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio (98 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (30 ml) y agua (3 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El

residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **231d** como un sólido amarillo (213 mg, 60 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 712,3

Ejemplo 231 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **231**

Una mezcla de **231d** (150 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (51 mg, 2,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **231** (83 mg, 59 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 670,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 4,76 (s.a., 1H), 4,60-4,54 (m, 3H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 2H), 4,21-4,56 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 3H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 4H), 0,97 (d, J = 9,0 Hz, 3H).

Ejemplo 232a 2-nitro-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina **232a**



Una mezcla de 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **200a** (2,0 g, 6,6 mmol) en HCl/dioxano (20 ml, 4 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (3 X 7 ml) para dar **232a** como un sólido amarillo (1,0 g, 74 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 206.

Ejemplo 232b 5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-nitropiridina **232b**

A una solución de **232a** (1,2 g, 5,8 mmol) en CH₃OH (25 ml) se le añadió HCHO (1 ml, 35 mmol) y ácido acético (1 ml), seguido de la adición de NaBHCHN₃ (1,0 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante Combiflash de fase inversa eluyendo con NH₄HCO₃ al 0,3 % en agua/acetonitrilo para dar **232b** como un sólido amarillo (1,0 g, 78 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 220.

Ejemplo 232c 5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-amina **232c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **232b** (2,0 g, 9,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 200 mg) y metanol (40 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **232c** (1,6 g, 92,5 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 192

Ejemplo 232d 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **232d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **232c** (1,5 g, 7,9 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 7,9 mmol), carbonato de cesio (5,0 g, 16 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (455 mg, 0,79 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (718 mg, 0,79 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo

(100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 X 20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3 para dar **232d** como un sólido marrón (1,5 g, 50 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 377.

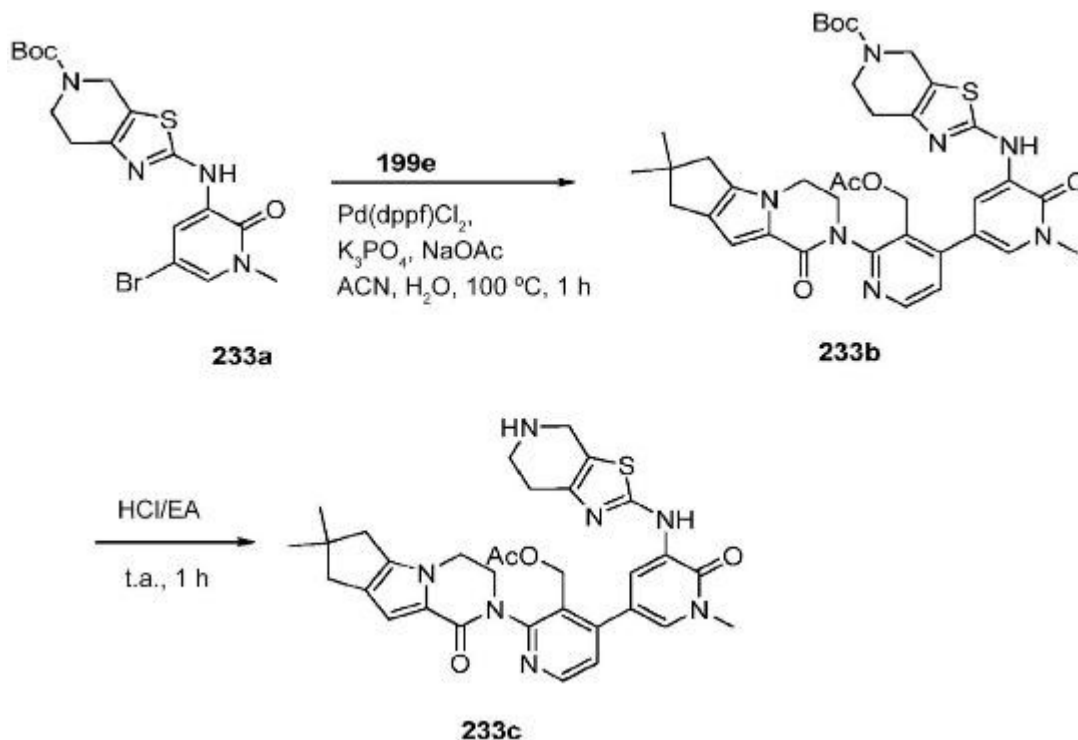
Ejemplo 232e Acetato de (4-(1-etil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **232e**

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **232d** (160 mg, 0,40 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (191 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,024 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio trihidratado (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/CH₃OH 25:1 para dar **232e** como un sólido amarillo (180 mg, 55 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 636,3

Ejemplo 232 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **232**

Una mezcla de **232e** (180 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (130 mg, 3,0 mmol) en THF/*i*-propanol (6:3, 9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **232** (55 mg, 35 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 594,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, solapamiento, 8H).

Ejemplo 233a 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo **233a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-amino-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 2,35 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (942 mg, 3,53 mmol), Pd₂(dba)₃ (214 mg, 0,235 mmol), Xantphos (270,5 mg, 0,47 mmol), Cs₂CO₃ (1,53 g, 4,7 mmol) y dioxano (30 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 110 °C bajo protección con N₂ durante 12 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se

concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo para dar **233a** (600 mg, 54 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 441,1

Ejemplo 233b 2-[(5-{3-[(acetoximetil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxilato de *tert*-butilo **233b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **233a** (300 mg, 0,68 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,8 g, 2,72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (27,7 mg, 0,034 mmol), K₃PO₄ (288,3 mg, 1,36 mmol), acetato de sodio (111,5 mg, 1,36 mmol), agua (10 gotas) y acetonitrilo (10 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **233b** (220 mg, 45 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 714,3

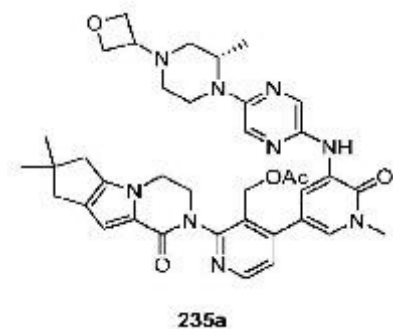
Ejemplo 233c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-{(4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino)-1,6-dihydro-3-il]piridin-3-il)metilo **233c**

A una solución de **233b** (220 mg, 0,308 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió una solución de HCl en acetato de etilo (0,123 ml, 2,5 M, 0,308 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se concentró a presión reducida para dar **233c** (180 mg, bruto), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 614,3

Ejemplo 233 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **233**

A una solución de **233c** (180 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) y propan-2-ol (3 ml) se le añadió agua (1 ml) e hidróxido de litio (14,0 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **233** (28,6 mg, 17 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 572,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 5H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 235a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **235a**

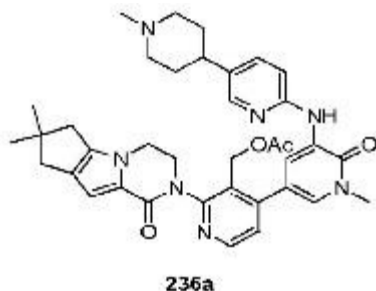


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230f** (200 mg, 0,46 mmol), ácido 3-[(acetoximetil)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il)borónico **199e** (366 mg, 0,92 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0,046 mmol), acetato de sodio (126 mg, 0,92 mmol), K₃PO₄ (196 mg, 0,92 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la reacción. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1) para dar **235a** como un sólido marrón (100 mg, 31 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 708,5.

Ejemplo 235 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **235**

Una mezcla de **235a** (90,0 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio (36,4 mg, 3,25 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **235** (18,2 mg, 22 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 666,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 (s.a., 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, solapamiento, 4H), 4,22-4,18 (m, solapamiento, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

- 10 **Ejemplo 236a** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-1-metil-5-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino]-6-oxopiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **236a**

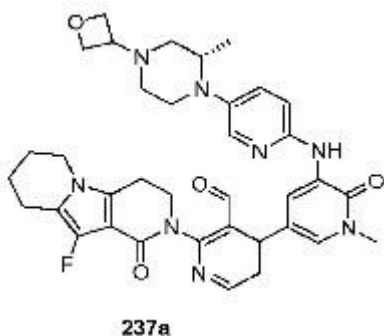


- 15 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **232d** (160 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio trihidratado (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **236a** como un sólido amarillo (150 mg, 38 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 650,3

- 25 **Ejemplo 236** 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **236**

- Una mezcla de **236a** (150 mg, 0,25 mmol) e hidróxido de litio (105 mg, 2,5 mmol) en THF/*i*-propanol (6:3, 9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **236** (40 mg, 30 %) como un sólido verde claro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 608,3. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,11 (s.a., 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,18 (s.a., 2H), 3,90-3,89 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, solapamiento, 8H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,29 (s, 6H).

- 35 **Ejemplo 237a** 2-{10-fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}-4-[1-metil-5-((2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **237a**



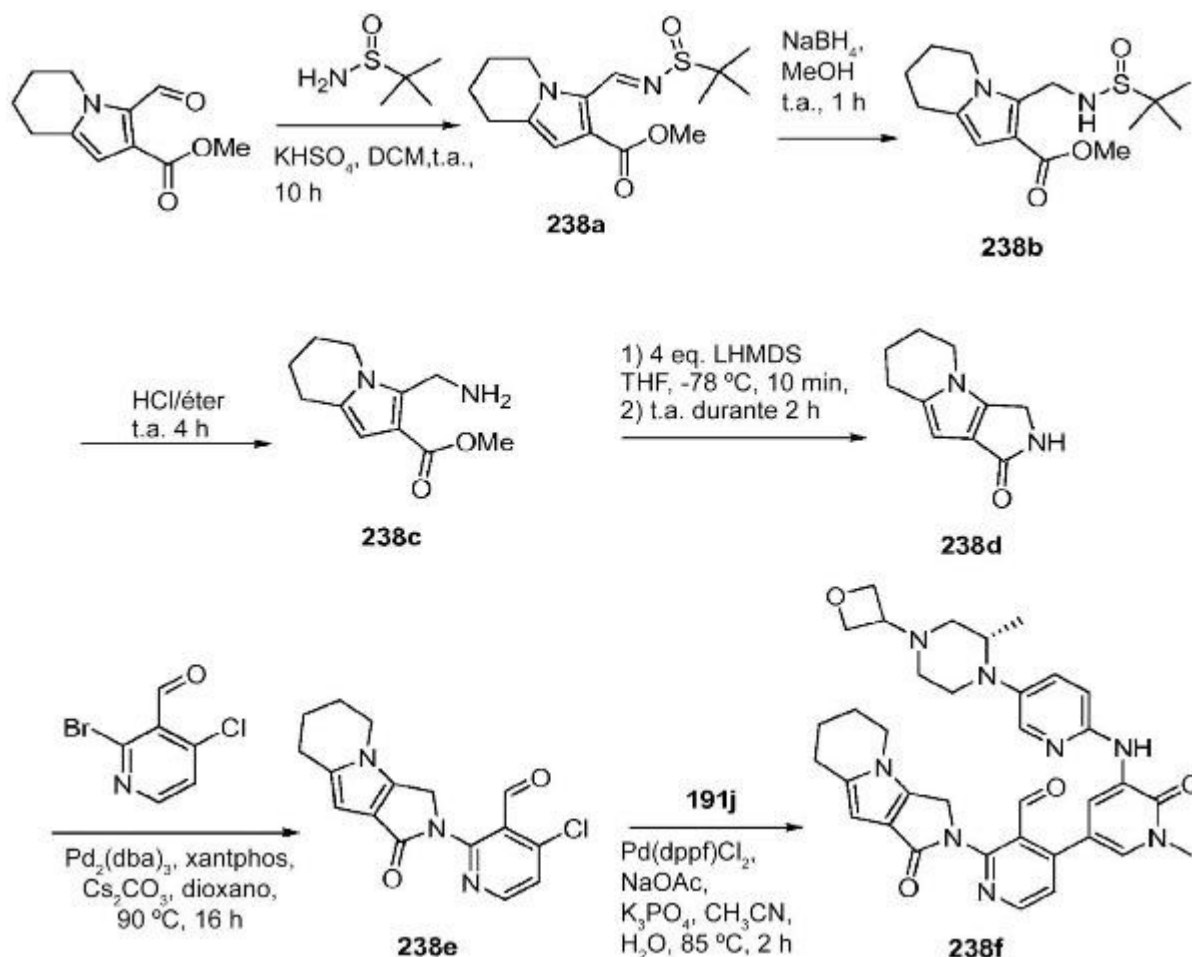
- 40 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (70 mg, 0,20 mmol), 1-metil-3-((2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **191j** (192 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,040 mmol), acetato de potasio (39 mg, 0,40 mmol), K₃PO₄ (87 mg, 0,40 mmol), acetonitrilo (7 ml) y agua (6 gotas). Después de tres ciclos de

descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 50:1 para dar **237a** (286 mg, pureza: 46 %, rendimiento: 98 %) como un sólido. EM-ESI: $[M+H]^+$ 667,3

5 **Ejemplo 237** 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1-ona **237**

10 A una solución de **237a** (131 mg, 0,197 mmol) en metanol (7 ml) se le añadió borohidruro de sodio (59,8 mg, 1,57 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0-25 °C durante 1,5 h. A continuación, se desactivó con agua (1,5 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **237** (36 mg, 28 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 669,3. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 5H), 4,39-4,30 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,10-3,09 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,22-2,21 (s, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 238a (E)-3-((*tert*-butilsulfinilimino)metil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **238a**



20 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 500 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 48,3 mmol, 1,0 eq.), 2-metilpropan-2-sulfinamida (11,7 g, 96,6 mmol, 2,0 eq.), $KHSO_4$ (32,8 g, 241,5 mmol, 5 eq.) y diclorometano (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3 para dar **238a** (12,4 g, 83 %) como un sólido amarillo. EM: $[M+H]^+$ 311,3.

25 **Ejemplo 238b** 3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **238b**

30 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **238a** (4,0 g, 12,8 mmol, 1,0 eq.), $NaBH_4$ (2,9 g, 76,9 mmol, 6,0 eq.) y metanol (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió agua (50 ml) a la reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La capa orgánica combinada se evaporó a presión reducida para dar **238b** (3,9 g, 96 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: [M-C₄H₁₀NOS]⁺ 192,3.

Ejemplo 238c 3-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-carboxilato de metilo **238c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **238b** (3,5 g, 11,2 mmol), solución saturada de HCl/éter dietílico (15 ml) y diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que la reacción se completara, se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La capa orgánica combinada se evaporó a presión reducida para dar **238c** (2,2 g, 94 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: [M-NH₂]⁺ 192,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 6,28 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 238d 2,3,5,6,7,8-hexahidropirrol[3,4-b]indolizin-1-ona **238d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **238c** (1,3 g, 6,25 mmol, 1,0 eq.) y THF (20 ml). A -78 °C, a la solución se le añadió hexametildisilazano de litio/THF (18,7 ml, 18,7 mmol, 3,0 eq.). A continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la reacción se completara, se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml) y la capa orgánica combinada se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **238d** (585 mg, 53 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 177,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,38 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 238e 4-cloro-2-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)nicotinaldehído **238e**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **238d** (400 mg, 2,27 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (1,50 g, 6,90 mmol, 3,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (208 mg, 0,227 mmol, 0,1 eq.), xantphos (131 mg, 0,227 mmol, 0,1 eq.), Cs₂CO₃ (1,50 g, 4,54 mmol, 2,0 eq.) y dioxano (30 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3 para dar **238e** (300 mg, 42 %) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: [M+H]⁺ 316,1.

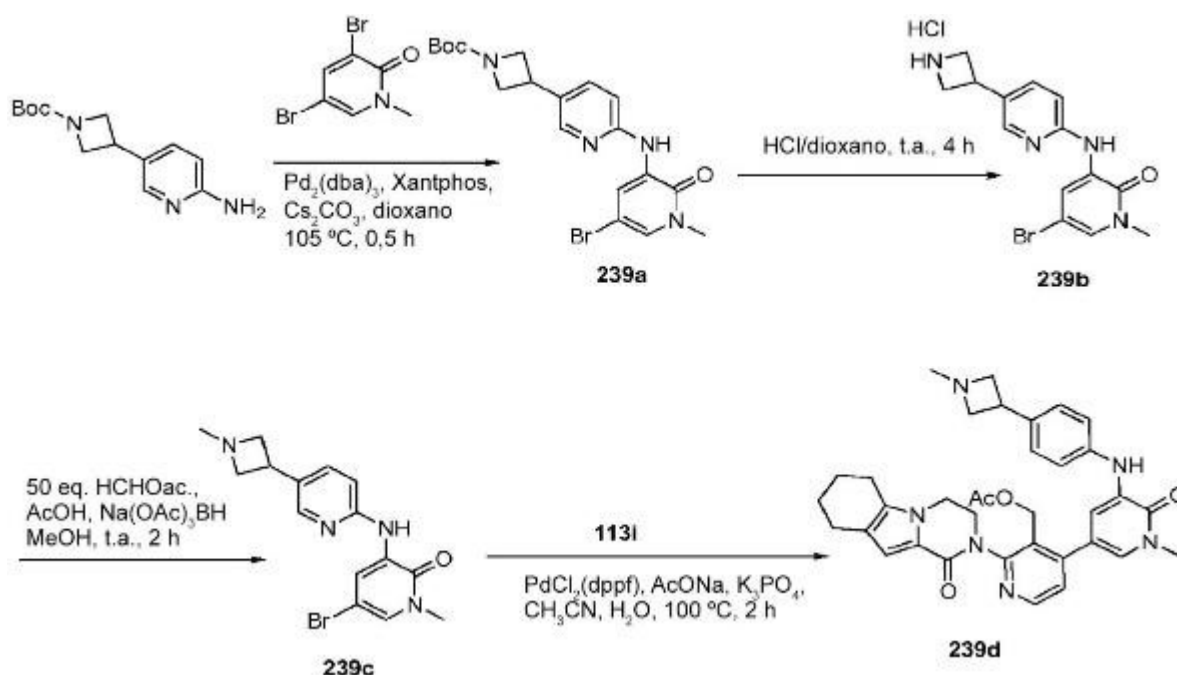
Ejemplo 238f (S)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)nicotinaldehído **238f**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **238e** (150 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq.), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (459 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (39 mg, 0,048 mmol, 0,1 eq.), acetato de sodio (78 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), K₃PO₄ (202 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol 40:1 para dar **238f** (90 mg, 30 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 635,3.

Ejemplo 238 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]indolizin-3-ona **238**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **238f** (90 mg, 1,0 eq., 0,14 mmol), NaBH₄ (23 mg, 5 eq., 0,60 mmol) y metanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se desactivó con agua. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **238** (60 mg, 66 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 637,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,72-4,63 (m, 4H), 4,52-4,51 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 239a 3-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **239a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 3-(6-aminopiridin-3-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,8 g, 7,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol) y carbonato de cesio (4,7 g, 14,4 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (418 mg, 0,72 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (661 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 105°C durante 0,5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (120 ml) y agua (60 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 X 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:4 para dar el **239a** como un sólido amarillo (3,06 g, 98 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.

Ejemplo 239b 3-(5-(azetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **239b**

El compuesto **239a** (1,0 g, 2,3 mmol) se suspendió en HCl 4 M/dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con NaOH acuoso y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para dar **239b** como un sólido amarillo (650 mg, 84 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.

Ejemplo 239c 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **239c**

Una mezcla de **239b** (469 mg, 1,4 mmol), formaldehído acuoso al 37 % (4,0 g, 50 mmol), NaBH_3CN (261 mg, 4,2 mmol) y cloruro de cinc 1 M en etoxietano (4 ml, 4,2 mmol) en metanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se añadió a agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 10:1 para dar **239c** como un sólido amarillo (300 mg, 83 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

Ejemplo 239d Acetato de (4-(1-metil-5-(4-(1-metilazetidin-3-il)fenilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **239d**

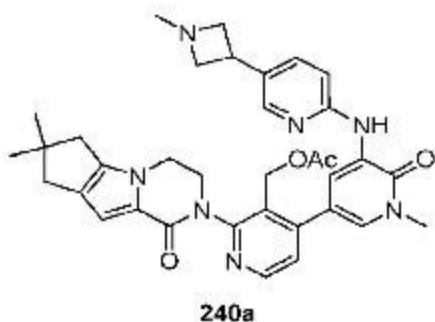
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **239c** (106 mg, 0,30 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,30 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (49 mg, 0,60 mmol), agua (1 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 15:1 para dar **239d** como un sólido blanco (100 mg, 49 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 607,3.

Ejemplo 239 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-

3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **239**

A una solución de **239d** (100 mg, 0,16 mmol) en propan-2-ol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (38 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **239** (22,5 mg, 26%) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 566,4. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, solapamiento, 5H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 240a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino)-6-oxopiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **240**

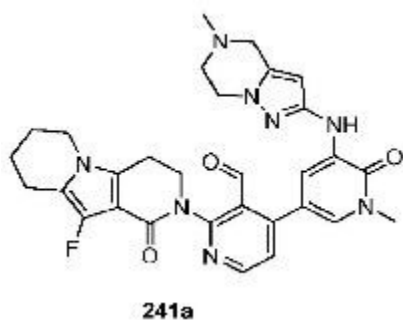


Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **239c** (106 mg, 0,30 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il)borónico **199e** (119 mg, 0,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0,031 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (49 mg, 0,60 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 15:1 para dar **240a** como un sólido blanco (80 mg, 48 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 622,7

Ejemplo 240 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino)-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **240**

A una solución de **240a** (80 mg, 0,130 mmol) en propan-2-ol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (38 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **240** 24,3 mg, 33 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 580,4. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,59 (dd, $J = 1,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, solapamiento, 5H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,60 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 241a 2-{10-fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}-4-[1-metil-5-[(5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **241a**



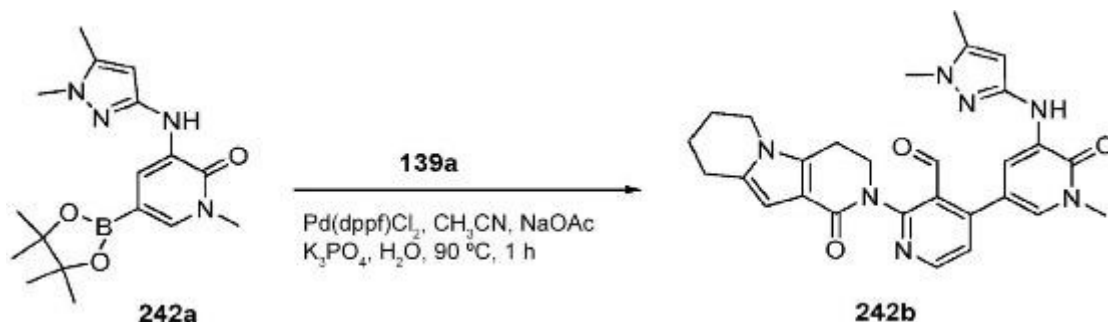
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído

134c (59,6 mg, 0,17 mmol), 1-metil-3-([5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **135a** (261,8 mg, 0,68 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25,0 mg, 0,030 mmol), Na₂CO₃ (54,1 mg, 0,51 mmol), DMF (6 ml) y agua (0,75 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **241a** (100 mg, pureza: 54 %, rendimiento: 56 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 571,3

Ejemplo 241 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-([5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **241**

A la solución de **241a** (54,0 mg, 0,095 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (28,9 mg, 0,76 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0-25 °C durante 1,5 h. A continuación, se desactivó con agua (5 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **241** (8,0 mg, 15 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 573,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 242a 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **242a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **218a** (800 mg, 2,69 mmol, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,73 mmol, 2,5 eq.), Pd₂(dba)₃ (123 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq.), X-Phos (128 mg, 0,27 mmol, 0,1 eq.), acetato de potasio (528 mg, 5,38 mmol, 2,0 eq.) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:70 para dar **242a** (740 mg, 79 %) como un sólido verde. EM-ESI: [M+H]⁺ 345,3

Ejemplo 242b 4-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **242b**

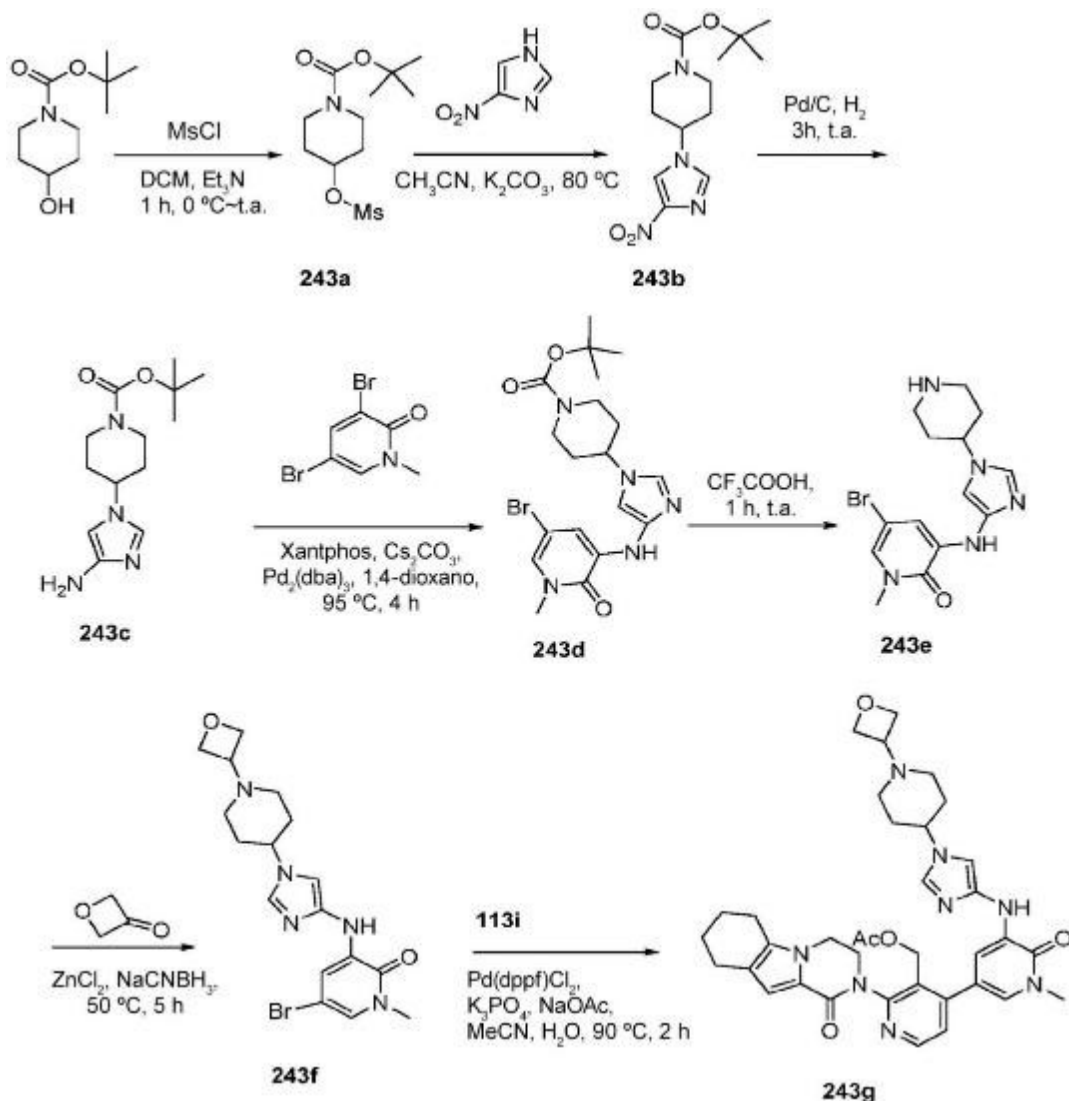
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **242a** (282 mg, 0,82 mmol, 1,5 eq.), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (180 mg, 0,55 mmol, 1,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,055 mmol, 0,1 eq.), acetato de sodio (90 mg, 1,25 mmol, 2,0 eq.), K₃PO₄ (232 mg, 1,25 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (20 ml) y agua (1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **242b** (150 mg, 48 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 512,3.

Ejemplo 242 2-[4-[5-([1,5-dimetilpirazol-3-il]amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **242**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **242b** (150 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.), NaBH₄ (55 mg, 1,46 mmol, 5,0 eq.) y metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **242** (100 mg, 66%) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 514,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04-8,03 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,94-1,92 (m,

2H), 1,79-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 243a 4-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo **243a**



5

10

A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,0 g, 70,0 mmol) a 0 °C en trietilamina (9,9 g, 98 mmol) y diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (11,2 g, 98,0 mmol). La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **243a**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (19,5 g, 100 %). EM-ESI: [M-t-Bu]⁺ 224,1

15

Ejemplo 243b 4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo **243b**

20

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **243a** (7,0 g, 25,1 mmol), DMF (120 ml), 4-nitro-1H-imidazol (2,80 g, 25,1 mmol) y K₂CO₃ (6,9 g, 50,2 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo/diclorometano 2:2:1 para dar **243b** (2,4 g, 32,4 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 297,3

25

Ejemplo 243c 4-(4-amino-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo **243c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **243b** (2,3 g, 7,8 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 10 % humedecido, 230 mg) y etanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se

cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **243c** (2,0 g, 95 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 267,2.

5 Ejemplo 243d 4-(4-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo **243d**

10 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **243c** (2,3 g, 8,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,3 g, 8,6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (789 mg, 0,86 mmol), XantPhos (994 mg, 1,72 mmol), Cs₂CO₃ (5,6 g, 17,2 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1) para dar **243d** como un sólido oleoso amarillo (2,3 g, 59 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 452,3.

Ejemplo 243c 5-bromo-1-metil-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **243e**

20 Una mezcla de **243d** (2,2 g, 4,88 mmol) y ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se concentró a presión reducida para dar **243e** bruto (1,5 g, 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 352,2

Ejemplo 243f 5-bromo-1-metil-3-(1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **243f**

25 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **243e** (2,2 g, 6,3 mmol), NaBH₃CN (995 mg, 15,8 mmol), oxetan-3-ona (907 mg, 12,6 mmol), cloruro de cinc (2,1 g, 15,8 mmol) y metanol (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación, la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con trietilamina al 1 % en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **243f** como un sólido amarillo (800 mg, 62 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 408,2

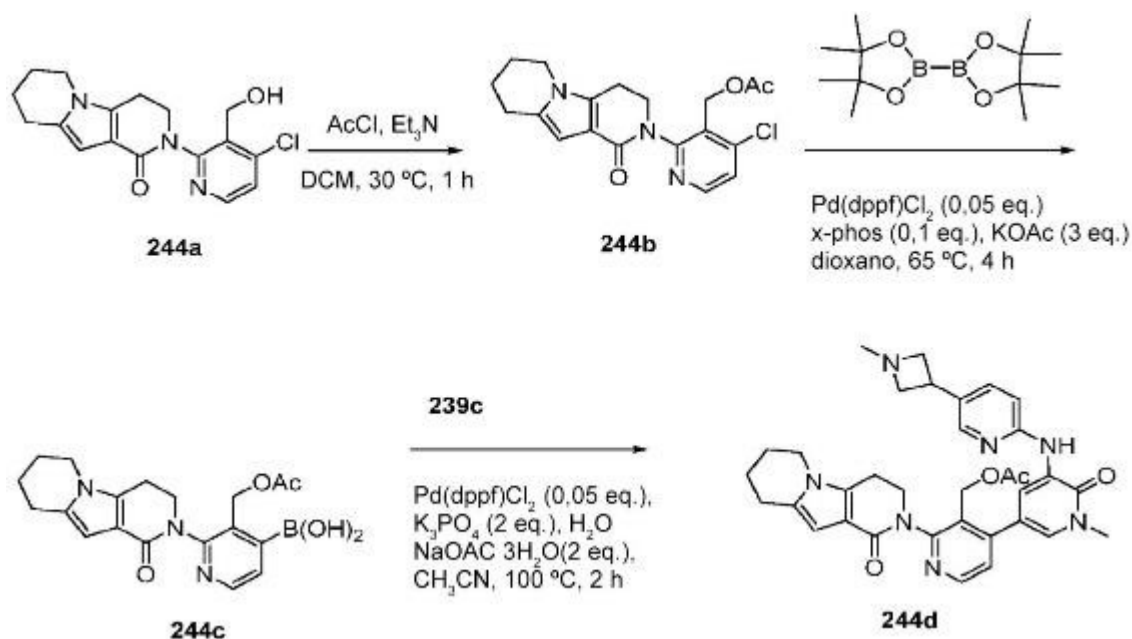
35 Ejemplo 243g Acetato de (4-(1-metil-5-(1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **243g**

40 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **243f** (300 mg, 0,74 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (567 mg, 1,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60,5 mg, 0,074 mmol), K₃PO₄ (314 mg, 1,48 mmol), acetato de sodio (201 mg, 1,48 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 1:1 que contenía trietilamina al 0,5 % para dar **243g** como un sólido amarillo (100 mg, 20 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 667,4.

Ejemplo 243 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **243**

50 Una mezcla de **243g** (80 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de litio (100 mg, 2,4 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1, 8 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **243** (28,0 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 625,4. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,14 (s.a., 1H), 4,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,43-4,40 (m, 4H), 4,23-4,11 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,77-2,76 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 6H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H).

60 Ejemplo 244a 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **244a**



A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió borohidruro de sodio (380 mg, 9,0 mmol) a 30°C . La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h y se desactivó con agua (10 ml). A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y se evaporó a presión reducida para dar **244a** como un sólido amarillo (920 mg, 92 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,3

Ejemplo 244b Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **244b**

A una mezcla de **244a** (900 mg, 2,7 mmol) y trietilamina (810 mg, 8,1 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (630 mg, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 1 h. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar **244b** como un sólido blanco (900 mg, 90 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,2

Ejemplo 244c Ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **244c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **244b** (900 mg, 2,4 mmol), Pin_2B_2 (3,05 g, 12 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (98 mg, 0,12 mmol), X-phos (114 mg, 0,24 mmol), acetato de potasio (720 mg, 7,2 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65°C durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 (10 ml) para dar **244c** como un sólido amarillo (1,0 g, pureza: 60 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,1.

Ejemplo 244d Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **244d**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **239c** (140 mg, 0,40 mmol), **244c** (230 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (20 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio trihidratado (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **244d** como un sólido amarillo (90 mg, 43 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 608,3

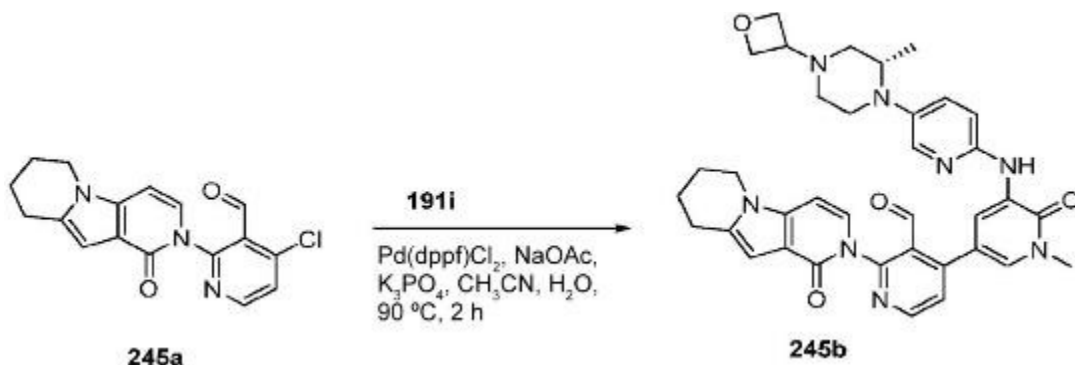
Ejemplo 244 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **244**

Una mezcla de **244d** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (60 mg, 1,5 mmol) en THF/*i*-propanol (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30°C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (20 ml X 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **244** (25 mg, 30 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 566,4. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J =

2,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H).

5

Ejemplo 245a 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **245a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (1,48 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (3,48 g, 15,8 mmol, 2,0 eq.), CuI (1,50 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (2,13 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), K_2CO_3 (2,18 g, 15,8 mmol, 2,0 eq.) y dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:2 para dar **245a** (550 mg, 21 %) como un sólido ligeramente amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 328,1.

Ejemplo 245b 4-fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)benzaldehído **245b**

20

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **245a** (140 mg, 0,42 mmol, 1,0 eq.), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191i** (308 mg, 0,63 mmol, 1,5 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,042 mmol, 0,1 eq.), acetato de sodio (70 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq.), K_3PO_4 (175 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (20 ml) y agua (1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **245b** (100 mg, 36 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 647,4.

25

Ejemplo 245 (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **245**

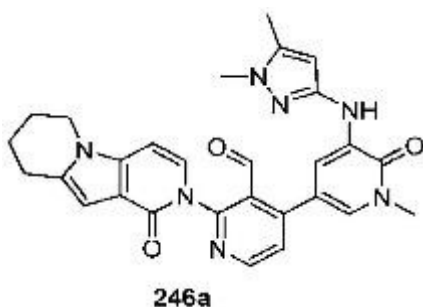
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **245b** (100 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.), NaBH₄ (29 mg, 0,77 mmol, 5,0 eq.) y metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **245** (80 mg, 79%) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 649,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69-8,68 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,97 (s.a., 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,87 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H).

35

40

Ejemplo 246a 4-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **246a**

45

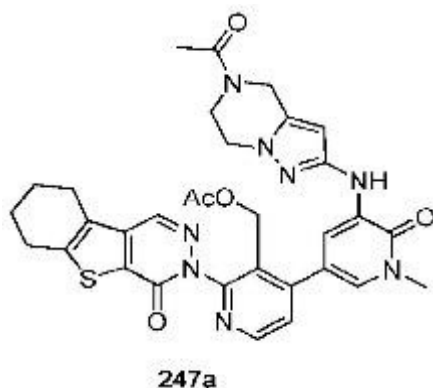


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **245a** (130 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.), 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **218a** (600 mg, 1,75 mmol, 4,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0,040 mmol, 0,1 eq.), acetato de sodio (64 mg, 0,78 mmol, 2,0 eq.), K₃PO₄ (165 mg, 0,78 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (15 ml) y agua (1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol 50:1 para dar **246a** (38 mg, 19 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 510,3.

Ejemplo 246 2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **246**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **246a** (38 mg, 0,074 mmol, 1,0 eq.), NaBH₄ (29 mg, 0,37 mmol, 5,0 eq.) y metanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar el compuesto del título (18 mg, 48 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 512,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,58-6,57 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 247a Acetato de {4-[5-[(5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridin-3-il}metilo **247a**



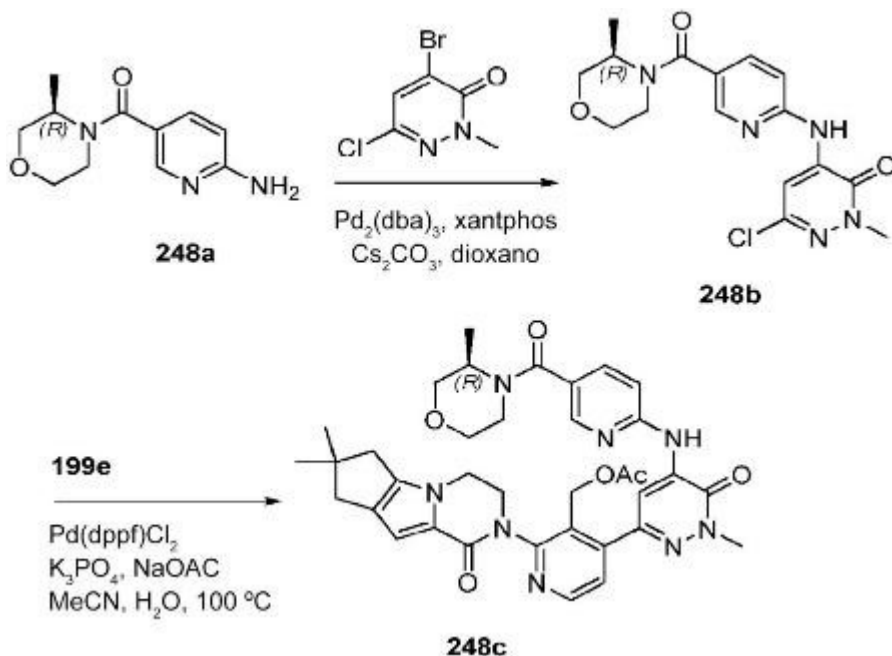
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c** (183 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridin-4-il}borónico **230i** (200 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1) para dar **247a** como un sólido amarillo (100 mg, 31 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 641,2.

Ejemplo 247 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **247**

Una mezcla de acetato de {4-[5-({5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il]piridin-3-il]metilo **247a** (100 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de litio (96 mg, 4,0 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1, 10 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación, la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **247** (51 mg, 53 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 599,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, T=80 °C) δ 8,54-8,51 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 4H).

Ejemplo 248a (*R*)-(6-aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona **248a**

A una solución de (*R*)-3-metilmorfolina (2,02 g, 20 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (3,33 g, 17,4 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBt) (2,35 g, 17,4 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (2,0 g, 14,5 mmol). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 3:1 para dar **248a** como un sólido blanco (1,6 g, 36 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 222,3.



Ejemplo 248b 6-cloro-2-metil-4-[(5-[(*R*)-(3-metilmorfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino]-2,3-dihidropiridazin-3-ona **248b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **248a** (330 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (446 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol), Xantphos (88 mg, 0,15 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (68 mg, 0,075 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 X 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:2) para dar **248b** (430 mg, 79 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 364,3

Ejemplo 248c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-[(*R*)-(3-metilmorfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il]metilo **248c**

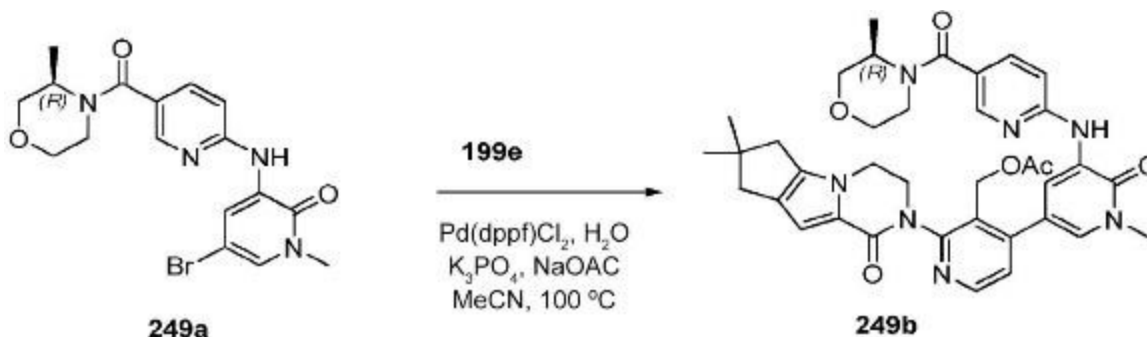
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **248b** (364 mg, 1,0 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (596 mg, 1,5 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (73 mg, 0,10 mmol), acetato de sodio (164 mg, 2,0 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo

con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80:1 a 50:1) para dar **248c** (250 mg, 37 %) como un aceite amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 681,3

5 **Ejemplo 248** 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **248**

A una solución de **248c** (250 mg, 0,37 mmol) en THF/i-propanol/agua (2,5/2/0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (86 mg, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **248** (110 mg, 48 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 639,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 4,02-3,88 (m, solapamiento, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 249a (R)-5-bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il-ona **249a**



20

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), (R)-(6-aminopiridin-3-il) (3-metilmorfolino)metanona **248a** (332 mg, 1,5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (480 mg, 1,8 mmol) y carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 3 minutos, se añadieron Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (69 mg, 0,075 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:2) para dar **249a** (430 mg, 70 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 407,3

25

30

Ejemplo 249b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2.6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **249b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **249a** (407 mg, 1,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2.6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (800 mg, 2,0 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropalladio (II) (73 mg, 0,1 mmol), acetato de sodio (164 mg, 2,0 mmol), acetonitrilo (8 ml) y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **249b** (200 mg, 29 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 680,1

35

40

45

Ejemplo 249 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **249**

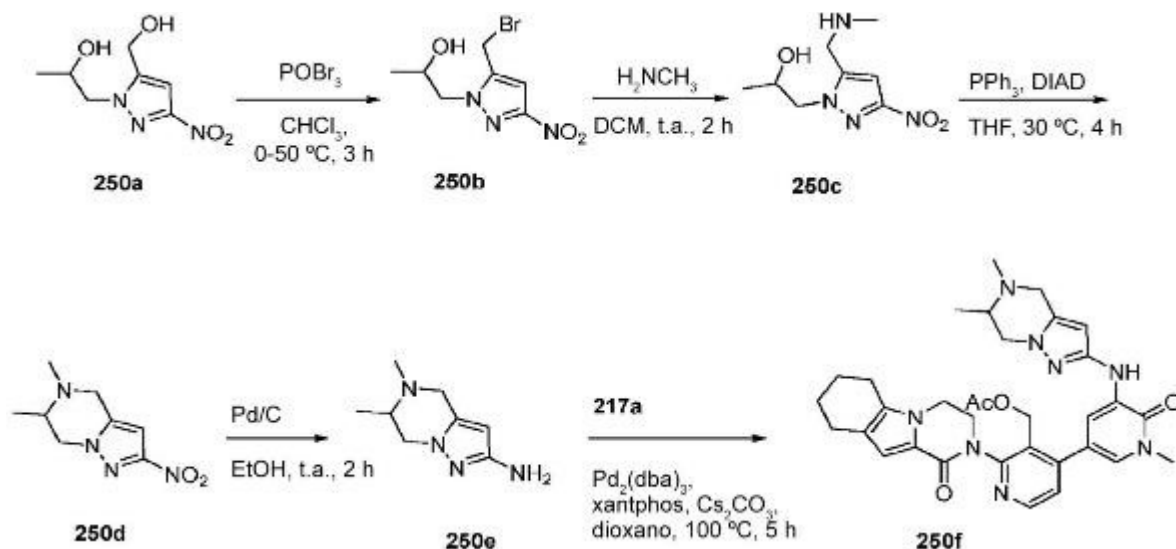
A una solución de **249b** (204 mg, 0,30 mmol) en THF/i-propanol/agua (3/3/0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (72 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, CLEM indicó que se completó la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa (A: NH₄HCO₃ al 1 % en agua, B: acetonitrilo) para dar **249** (85 mg, 44 %) como un sólido blanco. EM-

50

55

ESI: $[M+H]^+$ 638,3. RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,0, 6,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,40-4,27 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, solapamiento, 4H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 250a 1-(5-(hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol **250a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (0,57 g, 4,0 mmol), Cs_2CO_3 (261 mg, 0,8 mmol) y 2-metiloxirano (20 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **250a** (0,40 g, 50 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 202,3

Ejemplo 250b 1-(5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol **250b**

A una mezcla de **250a** (4,0 g, 20,0 mmol) en cloroformo (100 ml) enfriada a 0 °C se le añadió la solución de POBr_3 (22,9 g, 80 mmol) en cloroformo (20 ml) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. A continuación, se enfrió a 0 °C y se desactivó con agua. La capa orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **250b** (3,3 g, 62 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 264,1

Ejemplo 250c 1-(5-((metilamino)metil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol **250c**

A una solución de **250b** (3,0 g, 11,4 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió la solución de CH_3NH_2 (3,0 g, 34,2 mmol, 35 % en agua). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la capa orgánica separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **250c** (1,9 g, 78 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 215,3

Ejemplo 250d 5,6-dimetil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **250d**

A una mezcla de **250c** (1,129 g, 5,27 mmol) y trifetilfosfina (4,14 g, 15,8 mmol) en THF anhidro (40 ml) enfriada a 0 °C se le añadió la solución de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (3,19 g, 15,8 mmol) en THF (15 ml) durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 h. A continuación, la mezcla se desactivó con agua (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 80 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1) para dar **250d** (0,83 g, 80 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 197,2

Ejemplo 250e 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **250e**

A una solución de **250d** (550 mg, 2,8 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió Ni Raney (aproximadamente 600 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (por medio de un globo) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A

continuación, se filtró a través de un tapón de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **250e** como un sólido amarillo (400 mg, 86 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 167,3

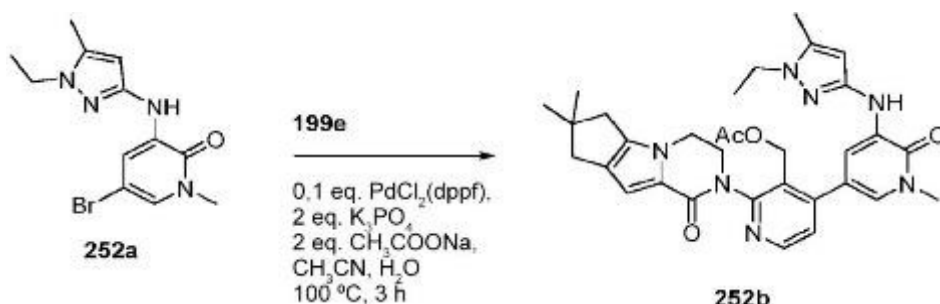
5 Ejemplo 250f Acetato de (4-(5-(5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **250f**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a** (525 mg, 1,0 mmol), **250e** (166 mg, 1,0 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron xantphos (116 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1) para dar **250f** (80 mg, 13 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 611,4

20 Ejemplo 250 2-[4-[5-[(5,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **250**

A una solución de **250f** (75 mg, 0,123 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (4/2/2 ml) se le añadió hidróxido de litio (15 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **250** como un sólido blanco (40 mg, 57 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 569,3. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s.a., 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,03 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

30 Ejemplo 252a 5-bromo-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **252a**



35 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a** (800 mg, 2,83 mmol), bromoetano (216 mg, 1,98 mmol), K_2CO_3 (780 mg, 5,66 mmol) y DMF (20 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **252a** como un sólido rojo (298 mg, 37%). EM-ESI: $[M+H]^+$ 311,0. RMN de ^1H (500 MHz $DMSO-d_6$) δ 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

40 Ejemplo 252b Acetato de (2-{4-[4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-{5-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **252b**

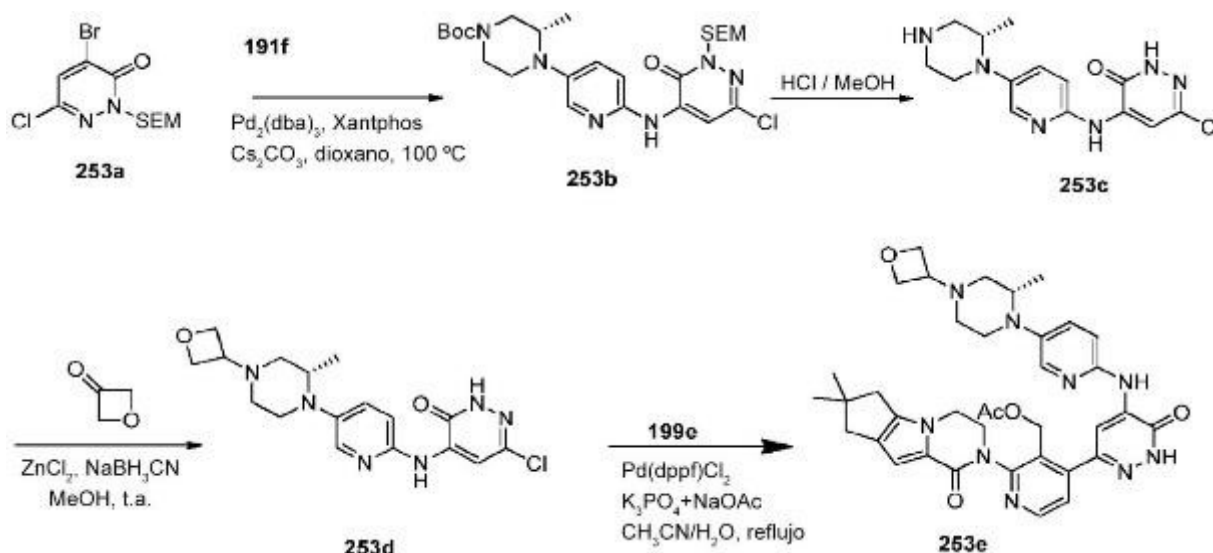
45 Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **252a** (200 mg, 0,64 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (309 mg, 0,64 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (52,5 mg, 0,060 mmol), K_3PO_4 (333 mg, 1,29 mmol), acetato de sodio (105 mg, 1,29 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **252b** como un sólido amarillo (120 mg, 27,6 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 584,3

50 Ejemplo 252 3-[4-[5-[(1-etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **252**

55 Una mezcla de **252b** (120 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (23 mg, 0,82 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml) y

agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **252** (52 mg, 47 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 542,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,97 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,50-4,41 (s, 2H), 4,24-4,19 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,27-1,23 (m, solapamiento, 9H).

Ejemplo 253a 4-bromo-6-cloro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-ona **253a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 500 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con DMF anhidra (150 ml) y 4-bromo-6-cloro-piridazin-3(2H)-ona (10,0 g, 47,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de sodio. La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Después de este tiempo, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (11,9 g, 71,6 mmol) y el baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la reacción se desactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar **253a** en un rendimiento de un 56 % (9,00 g) como un aceite amarillo: RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 0,96 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 0,01 (s, 9H).

Ejemplo 253b (S)-4-(6-(6-cloro-3-oxo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **253b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **191f** (580 mg, 2,0 mmol), **253a** (1,36 g, 4,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (180 mg, 0,20 mmol), Xantphos (230 mg, 0,40 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,0 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 4:1 para dar **253b** (1,0 g, 91 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 551,2

Ejemplo 253c (S)-6-cloro-4-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **253c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con **253b** (551 mg, 1,0 mmol), HCl concentrado (2 ml) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se concentró a presión reducida para dar **253c**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 321,1

Ejemplo 253d (S)-6-cloro-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **253d**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **253c** (321 mg, 1,0 mmol), 3-oxetanona (142 mg, 2,0 mmol), $NaBH_3CN$ (125 mg, 2,0 mmol), $ZnCl_2$ (272 mg, 2,0 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar **253d** (210 mg, 56 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 377,3.

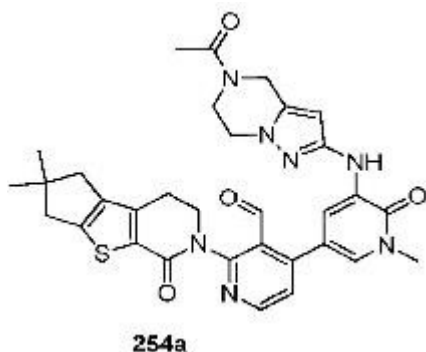
Ejemplo 253e Acetato de (2-{[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **253e**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **253d** (172 mg, 0,46 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (0,91 g, 2,29 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (195 mg, 0,92 mmol), acetato de sodio (75 mg, 0,050 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 20:1 para dar el **253e** (100 mg, 31 %) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 694,3.

Ejemplo 253 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **253**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **253e** (92 mg, 0,13 mmol), hidróxido de litio (16 mg, 0,65 mmol), THF (2 ml), *i*-propanol (2 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **253** (22 mg, 26 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 652,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 3,0 Hz, 5,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 3H), 4,65-4,58 (m, 3H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 254a 4-[5-[(5-Acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **254a**

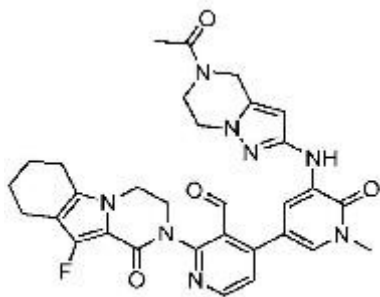


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d** (344 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **109a** (202 mg, 0,56 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,028 mmol), K₃PO₄ (235 mg, 1,11 mmol), acetato de sodio (91 mg, 1,11 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **254a** (400 mg, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 612,3

Ejemplo 254 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **254**

A una solución de **254a** (98 mg, 0,16 mmol) en metanol y diclorometano se le añadió NaBH₄ (13 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se desactivó con solución acuosa de NH₄Cl (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **254** (53 mg, 54 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 613,9. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, T=80 °C) δ 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 3H), 4,46-4,45 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 255a 4-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **255a**

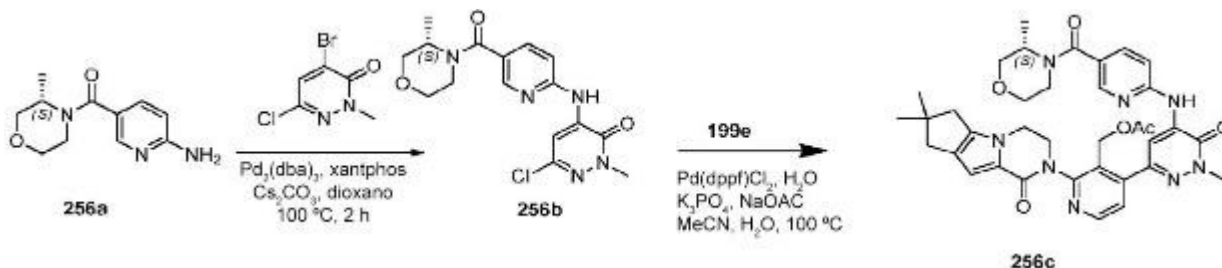
**255a**

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 246 y partiendo de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (200 mg, 0,575 mmol) y 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d** (356 mg, 0,863 mmol), se obtuvo **255a** como un aceite rojo (320 mg, 93 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 599,3

Ejemplo 255 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **255**

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 254 y partiendo de **255a** (200 mg, 0,334 mmol), se obtuvo **255** como un sólido blanco (55,5 mg, 28 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 601,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , T=80 °C) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,70-4,63 (m, 3H), 4,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,10-3,86 (m, solapamiento, 8H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,79-1,67 (m, 4H).

Ejemplo 256a (S)-(6-aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona **256a**



A una solución de (S)-3-metilmorfolina (1,5 g, 15,0 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió EDCI (3,33 g, 17,4 mmol), HOBt (2,35 g, 17,4 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (2,07 g, 15,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la suspensión resultante se filtró. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 directamente con acetato de etilo para dar **256a** (1,0 g, 30 %) como un sólido blanco. EM-ESI: 222,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 256b (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolin-4-carbonil-piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **256b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), **256a** (111 mg, 0,50 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (134 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,025 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 X 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:2) para dar **256b** (140 mg, 77 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 364,3

Ejemplo 256c Acetato de (2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-{1-metil-5-[(5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **256c**

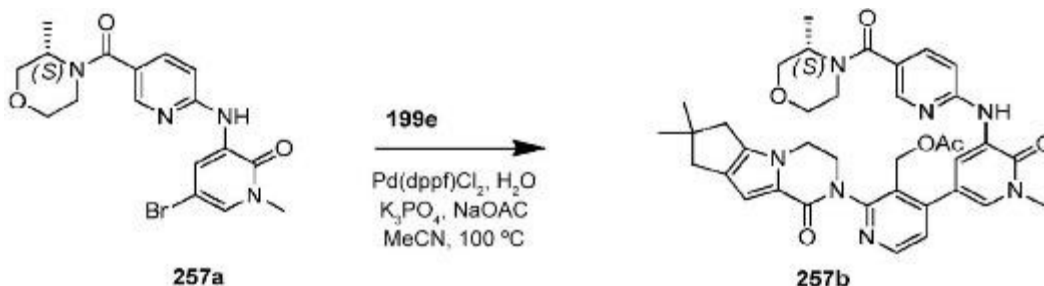
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de

reflujo se cargó con **256b** (140 mg, 0,38 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (159 mg, 0,40 mmol), K₃PO₄ (85 mg, 0,40 mmol), acetato de sodio (33 mg, 0,40 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (15 mg, 0,020 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100 °C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **256c** (90 mg, 35 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 681,3

Ejemplo 256 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **256**

A una solución de **256c** (90 mg, 0,13 mmol) en THF/i-propanol/agua (2,0/1/0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (31 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **256** (40 mg, 48 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 639,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,86 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 4,02-3,88 (m, solapamiento, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 257a (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **257a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-(6-aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona (222 mg, 1,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (46 mg, 0,050 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:2) para dar **257a** (280 mg, 69 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 407,3

Ejemplo 257b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **257b**

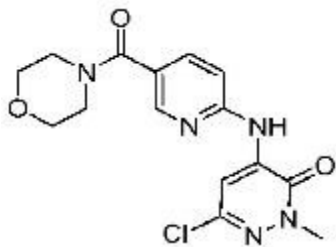
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **257a** (203 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (640 mg, 1,6 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (18 mg, 0,025 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **257b** (160 mg, 47 %) como un sólido negro. EM-ESI: [M+H]⁺ 680,1

Ejemplo 257 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **257**

A una solución de **257b** (157 mg, 0,23 mmol) en THF/i-propanol/agua (2/2/0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio

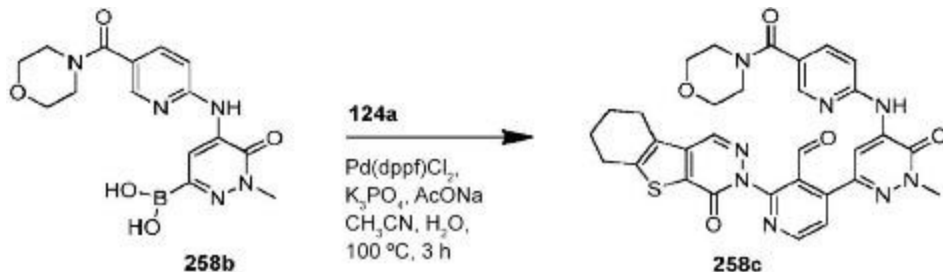
(55 mg, 2,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, CLEM indicó que se completó la reacción. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa (A: NH₄HCO₃ al 1 % en agua; B: acetonitrilo) para dar **257** (52 mg, 35 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 668,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, solapamiento, 5H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 258a 6-cloro-2-metil-4-((5-((morfolin-4-il)carbonil)piridin-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona **258a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)-metanona (2,07 g, 10,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **111a** (3,35 g, 15,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (915 mg, 1,0 mmol), XantPhos (578 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 8 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 20 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar **258a** (2,45 g, 51 %) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ 350,1

Ejemplo 258b Ácido 1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilborónico **258b**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **258a** (2,0 g, 5,73 mmol, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,56 g, 28,6 mmol, 5,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (465 mg, 0,57 mmol, 0,1 eq.), X-Phos (461 mg, 1,14 mmol, 0,2 eq.), acetato de potasio (1,11 g, 11,4 mmol, 2,0 eq.) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3 para dar **258b** (1,70 g, 83 %) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: [M+H]⁺ 360,1

Ejemplo 258c 4-cloro-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)piridin-3-carbaldehído **258c**

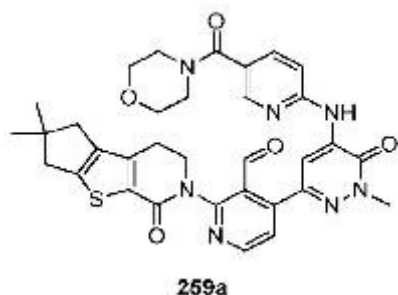
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0.2.7]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il)piridin-3-carbaldehído **124a** (100 mg, 0,29 mmol), **258b** (128 mg, 0,36 mmol), PdCl₂(dppf) (24 mg, 0,031 mmol), K₃PO₄ (123 mg, 0,58 mmol), acetato de sodio (57 mg, 0,58 mmol), acetonitrilo (30 ml) y agua (3 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar **258c** como un sólido amarillo (45 mg, 25 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 625,2

Ejemplo 258 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **258**

Una mezcla de **258c** (45 mg, 0,071 mmol), NaBH₄ (8 mg, 0,21 mmol) y metanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El

residuo se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **258** (24 mg, 53 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 627,2. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,85 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,52-4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 8H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 4H).

Ejemplo 259a 2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-(morfolin-4-il)carbonil)piridin-2-il)amino]-6-oxopiridazin-3-il]piridin-3-carbaldehído **259a**

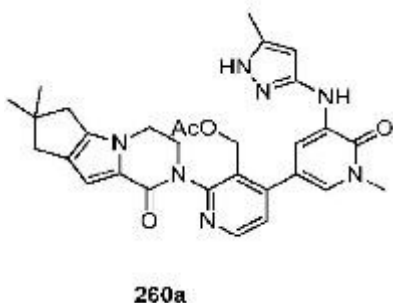


Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **109a** (144 mg, 0,40 mmol), ácido 1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilborónico **258a** (215 mg, 0,60 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (16 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 trihidratado (207 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio (66 mg, 0,80 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **259a** como un sólido amarillo (80 mg, 30 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 640,3.

Ejemplo 259 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **259**

Una mezcla de **259a** (80 mg, 0,12 mmol), $NaBH_4$ (14 mg, 0,36 mmol) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se desactivó con salmuera (5 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **259** como un sólido blanco (38 mg, 49 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 642,8. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 8H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 260a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **260a**

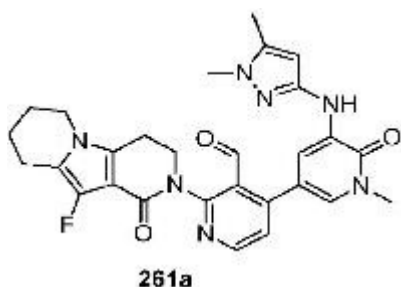


Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **218a** (201 mg, 0,71 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (282 mg, 0,71 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (51 mg, 0,07 mmol), K_3PO_4 (301 mg, 1,42 mmol), acetato de sodio (116 mg, 1,42 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano 1:20 para dar **260a** como un sólido rojo (150 mg, 38%). EM-ESI: $[M+H]^+$ 556,3.

Ejemplo 260 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **260**

Una mezcla de **260a** (150 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (13 mg, 0,54 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **260** (28 mg, 20 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,07-8,05 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,95-4,93 (m, 1 H), 4,48-4,39 (m, 2 H), 4,22-4,18 (m, 3 H), 3,83 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 2,64-2,56 (m, 2 H), 2,36-2,34 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

Ejemplo 261a 4-{5-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-{10-fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}piridin-3-carbaldehído **261a**

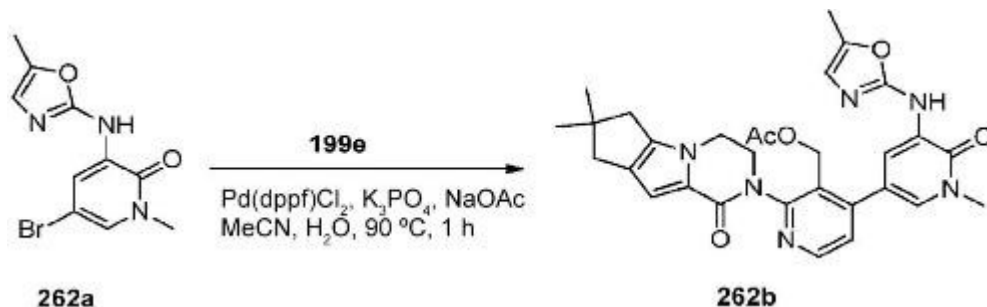


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (97 mg, 0,28 mmol), 3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **218a** (192,6 mg, 0,56 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,9 mg, 0,060 mmol), tri(ciclohexil)fosfina (50,2 mg, 0,18 mmol), CS_2CO_3 (182,6 mg, 0,56 mmol), dioxano (8 ml) y agua (0,25 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 35:1 para dar **261a** (90 mg, 61 %) como un sólido negro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 530,2

Ejemplo 261 2-[4-{5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil}-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **261**

A una solución de **261a** (90,0 mg, 0,17 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (64,6 mg, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación, se desactivó con agua (2 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **261** (47,0 mg, 52 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 532,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H)

Ejemplo 262a 5-bromo-1-metil-3-(5-metiloxazol-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **262a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metiloxazol-2-amina (276 mg, 2,82 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (753 mg, 2,82 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (256 mg, 0,28 mmol), XantPhos (324 mg, 0,56 mmol), CS_2CO_3 (1,8 g, 5,64 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 92 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión

reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **262a** como un sólido blanco (702 mg, 88 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 284,1.

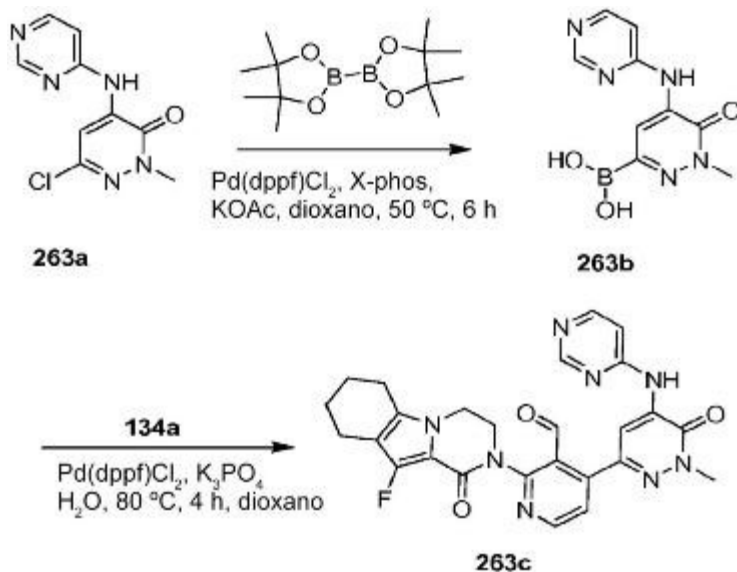
Ejemplo 262b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **262b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **262a** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (421 mg, 1,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (225 mg, 1,06 mmol), acetato de sodio (87 mg, 1,06 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1) para dar **262b** como un sólido amarillo (100 mg, 34 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 556,9.

Ejemplo 262 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **262**

Una mezcla de **262b** (100 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio (108 mg, 4,5 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (4/4/2 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **262** como un sólido blanco (21,0 mg, 23 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 515,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,24-4,14 (m, 3H), 3,84 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 263a 6-cloro-2-metil-4-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **263a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (150 ml), pirimidin-4-amina (1,7 g, 18,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (4,0 g, 18,0 mmol) y carbonato de cesio (11,74 g, 36,0 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (1,04 g, 1,8 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (823 mg, 0,9 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 50 ml). El filtrado combinado se concentró y el residuo se lavó con acetonitrilo (5 ml) para dar **263a** (2,99 g, 70 %) como un sólido amarillo. EM: $[M+H]^+$ 238

Ejemplo 263b Ácido 1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il-borónico **263b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **263a** (500 mg, 2,11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,68 g, 10,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (170 mg, 0,20 mmol), X-phos (170 mg, 0,40 mmol), acetato de potasio (410 mg, 4,21 mmol) y dioxano (30 ml). El sistema se sometió a 3 ciclos de descarga de vacío/argón y se agitó a 50 °C durante 6 h. La

CLEM indicó que **263a** se convirtió totalmente en **263b**.

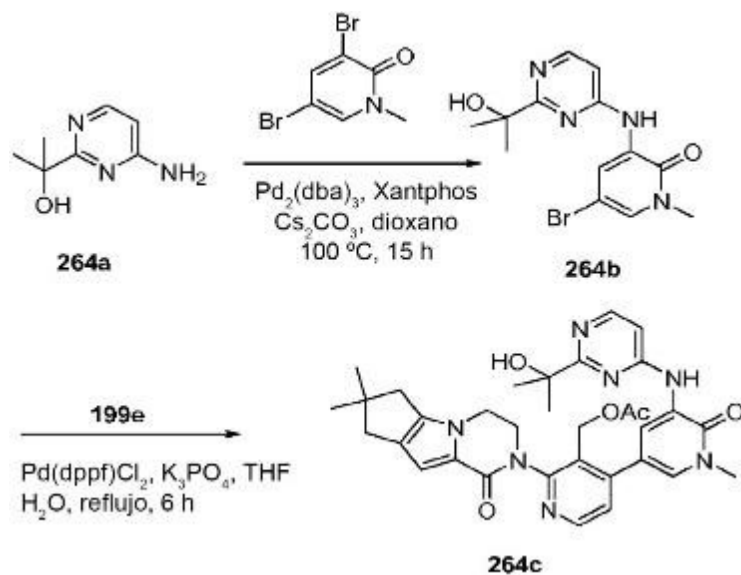
Ejemplo 263c 2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il)nicotinaldehído **263c**

A la mezcla de **263b** a temperatura ambiente se le añadió 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (300 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (170 mg, 0,20 mmol), K₃PO₄ (103 mg, 0,40 mmol) y agua (2 ml). El sistema se sometió a 3 ciclos de descarga de vacío/argón de nuevo y se agitó a 80 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 40:1 a 20:1) para dar **263c** como un sólido amarillo (210 mg, 45 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 515,3

Ejemplo 263 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **263**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **263c** (100 mg, 0,19 mmol), NaBH₄ (30 mg, 0,78 mmol) y metanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se diluyó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **263** como un sólido blanco (67 mg, 68 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 517,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,0, 6,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 2H), 1,781,76 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 264a 2-(4-aminopirimidin-2-il)propan-2-ol **264a**



A una solución de 4-aminopirimidin-2-carboxilato de etilo (840 mg, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) enfriada a -20 °C se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (8,5 ml, 25,0 mmol, 3,0 M) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otras 2 h. A continuación, se desactivó con NH₄Cl saturado (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (5 X 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combiflash de fase inversa para dar **264a** como un sólido amarillo (240 mg, 32 %) EM-ESI: [M+H]⁺ 154,1

Ejemplo 264b 5-bromo-3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **264b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **264a** (300 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (182 mg, 0,20 mmol), XantPhos (231 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 (40:1) y se purificó adicionalmente mediante Combiflash de fase inversa para dar **264b** como un sólido blanco (200 mg, 30 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 339,0

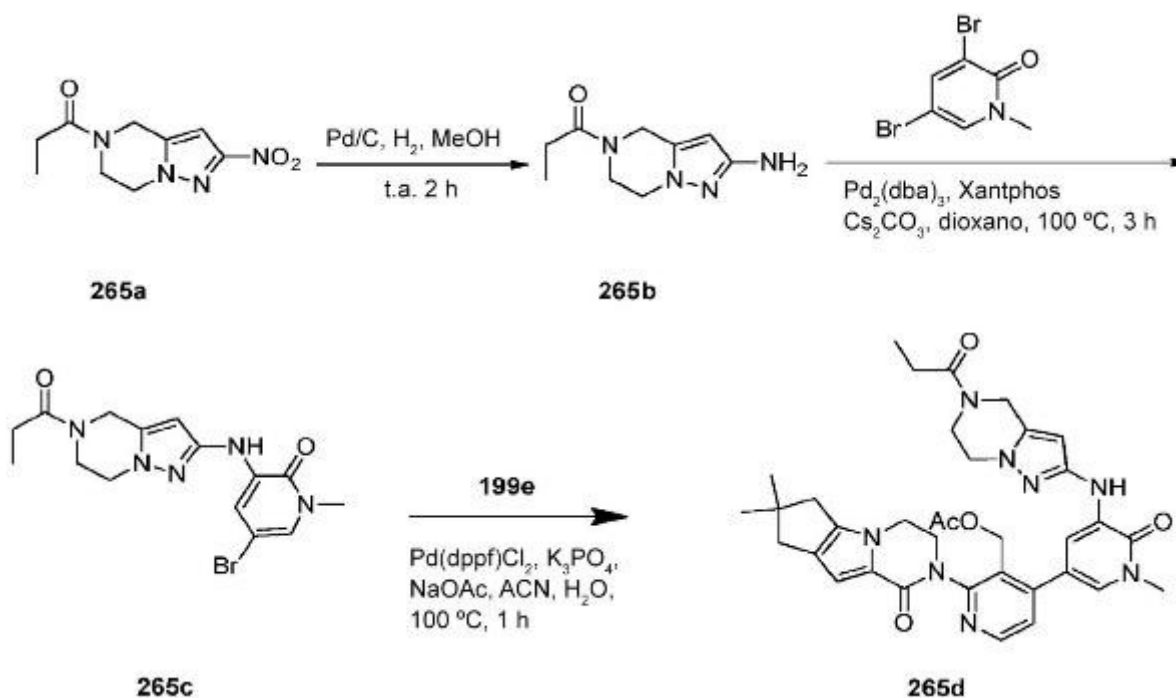
5 **Ejemplo 264c** Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)piridin-3-il)metilo **264c**

10 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **264b** (170 mg, 0,50 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **264c** como un sólido marrón (200 mg, 54 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 612,3

15 **Ejemplo 264** 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridin-2-piridinil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **264**

20 A una solución de **264c** (170 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (64 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 2 h. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **264** (86 mg, 46 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 570,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,14 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, solapamiento, 3H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, solapamiento, 6H).

25 **Ejemplo 265a** 1-(2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propan-1-ona **265a**



30 A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **209a** (200 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió Et₃N (240 mg, 2,38 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de cloruro de propionilo (121 mg, 1,31 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **265a** (260 mg, 98 %) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 225,0

40 **Ejemplo 265b** 1-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propan-1-ona **265b**

A una solución de **265a** (260 mg, 1,16 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (26 mg). El sistema se evacuó y, a continuación, se rellenó con H₂. Después de agitar durante 2 h, el análisis de la mezcla de reacción

mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **265b** como un sólido amarillo (225 mg, 99 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 195,1

Ejemplo 265c 5-bromo-1-metil-3-(5-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **265c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **265b** (200 mg, 1,03 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (414 mg, 1,55 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47 mg, 0,052 mmol), Xantphos (60 mg, 0,103 mmol), Cs_2CO_3 (671,6 mg, 2,06 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 80:1 para dar **265c** (280 mg, 72 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 380,2

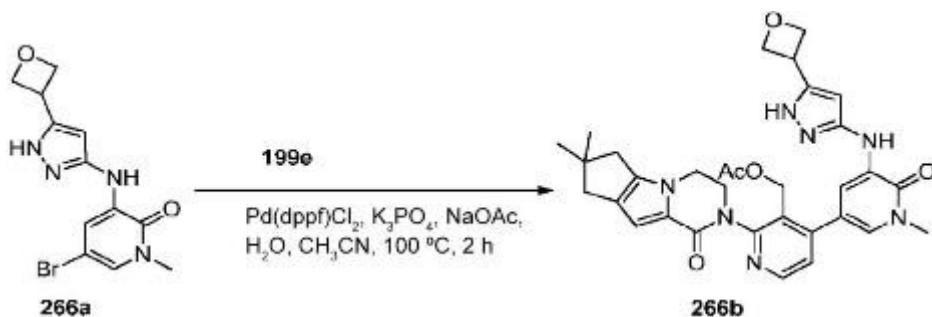
Ejemplo 265d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-{5-propanoil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino]-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **265d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **265c** (200 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (834 mg, 2,10 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 0,0263 mmol), K_3PO_4 (223 mg, 1,052 mmol), acetato de sodio (86 mg, 1,052 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **265d** (100 mg, 29 %) como un aceite amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 653,3

Ejemplo 265 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-{5-propanoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **265**

A una solución de **265d** (100 mg, 0,153 mmol) en THF (3 ml), *i*-propanol (3 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (37 mg, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **265** (50 mg, 54 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 611,3. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$, $T=80$ °C) δ 8,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46-4,44 (m, 2H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, solapamiento, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 4H), 1,22 (s, 6H), 1,03 (t, $J = 12,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 266a 5-bromo-1-metil-3-((5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2(1H)-ona **266a**



Siguiendo el esquema de reacción de la figura 26, se preparó **266a**.

Ejemplo 266b Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-1-metil-5-((5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **266b**

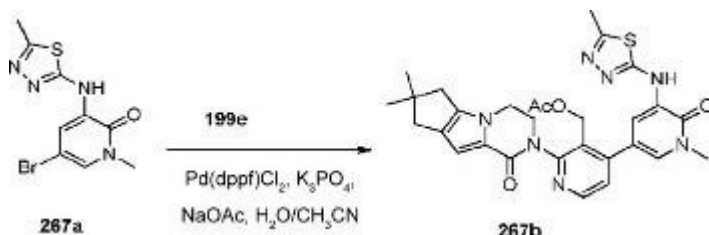
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **266a** (33 mg, 0,10 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (60 mg, 0,15 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0,010 mmol), K_3PO_4 (42 mg, 0,20 mmol), acetato de sodio (16 mg, 0,20 mmol), acetonitrilo (6 ml), agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **266b** como un sólido blanco (17 mg, 28 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 598,4

Ejemplo 266 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **266**

5 Una mezcla de **266b** (15 mg, 0,025 mmol) e hidróxido de litio (6 mg, 0,25 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **266** (4,5 mg, 33 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 556,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 2H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 3H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 267a 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **267a**

15



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,15 g, 10,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,00 g, 15,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (916 mg, 1,0 mmol), Xantphos (1,16 g, 2,0 mmol), Cs₂CO₃ (6,52 g, 20,0 mmol) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **267a** (2,2 g, 73 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 301,2

25

Ejemplo 267b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **267b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **267a** (150 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (640 mg, 1,5 mmol), PdCl₂(dppf) (37 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **267b** (80 mg, 28 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 574,2

35

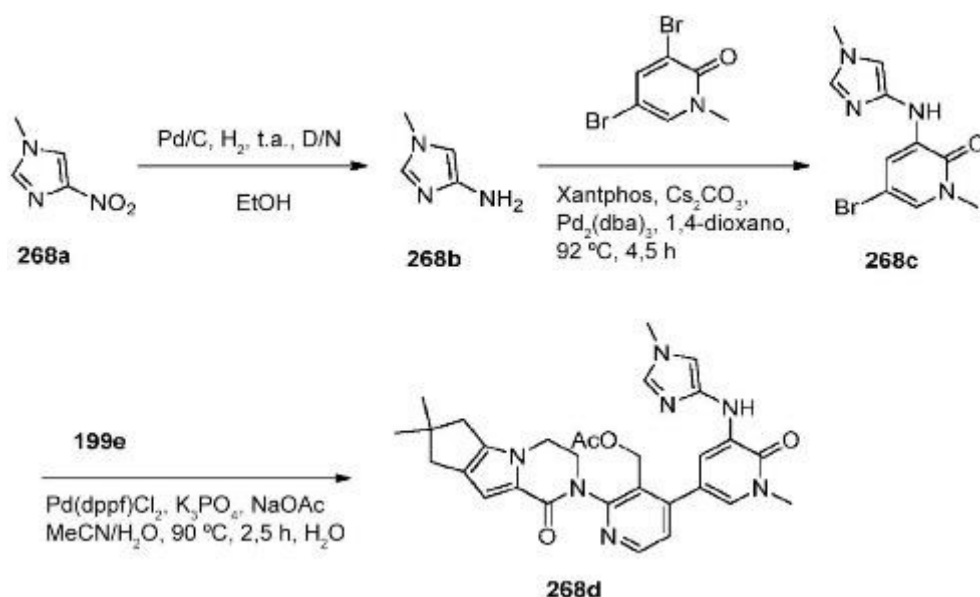
Ejemplo 267 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **267**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **267b** (80 mg, 0,14 mmol), hidróxido de litio (17 mg, 0,70 mmol), THF (2 ml), *i*-propanol (2 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con diclorometano (10 ml x 3) y la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **267** (32 mg, 43 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 532,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

45

Ejemplo 268a 1-metil-4-nitro-1H-imidazol **268a**

50



A una mezcla de 4-nitro-1H-imidazol (2,0 g, 17,7 mmol) y K_2CO_3 (3,67 g, 26,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió gota a gota yodometano (1,3 ml, 3,0 g, 21,2 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. A continuación, se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 20 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **268a** como un sólido amarillo (1,8 g, 82 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 128,1. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 268b 1-metil-1H-imidazol-4-amina **268b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con **268a** (1,6 g, 12,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 160 mg) y etanol (15 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **268b** (1,2 g, 98 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 98,2

Ejemplo 268c 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **268c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **268b** (1,1 g, 11,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 11,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,0 g, 1,13 mmol), XantPhos (1,3 g, 2,26 mmol) y carbonato de cesio (7,3 g, 22,6 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 92°C durante 4,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 100:1 a 50:1) para dar **268c** (2,4 g, 76 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,1

Ejemplo 268d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **268d**

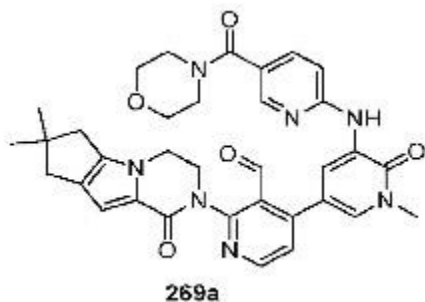
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **268c** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (80,4 mg, 0,21 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17,2 mg, 0,021 mmol), K_3PO_4 (89 mg, 0,42 mmol), acetato de sodio (57,1 mg, 0,42 mmol), agua (0,2 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90°C durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 30:1 a 20:1) para dar **268d** (110 mg, 37,2 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 556,4.

Ejemplo 268 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **268**

Una mezcla de **268d** (100 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio (189 mg, 4,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 35°C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **268** (19,8 mg,

22 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)

Ejemplo 269a 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **269a**

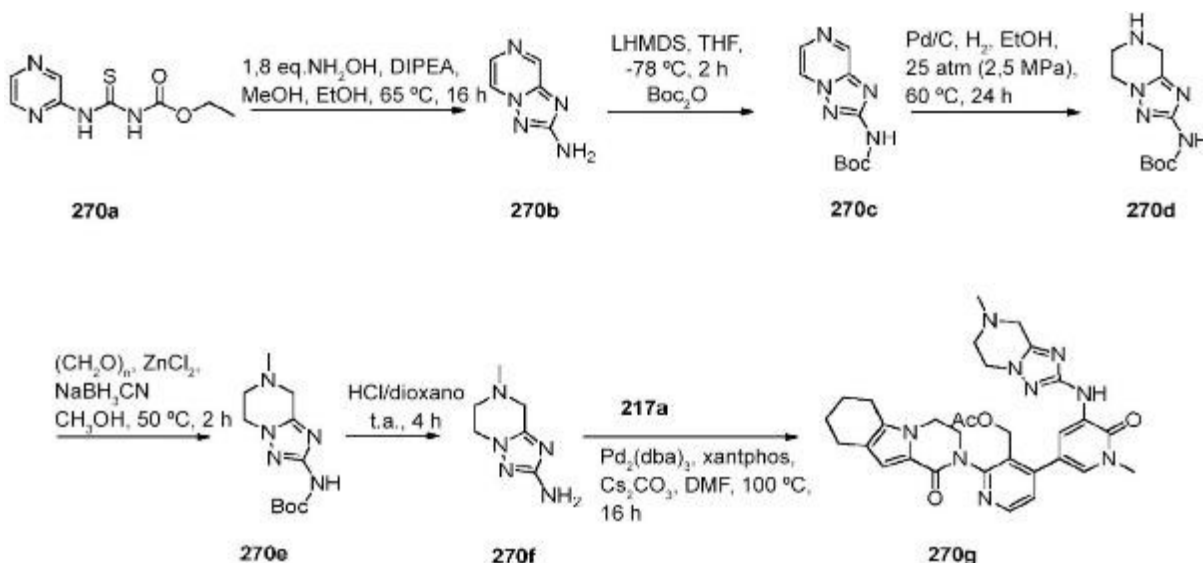


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **108a** (100 mg, 0,29 mmol), 1-metil-3-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **111c** (192 mg, 0,44 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (123 mg, 0,58 mmol), acetato de sodio (47 mg, 0,58 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1) para dar **269a** (150 mg, 83 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 621,8

Ejemplo 269 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **269**

A una solución de **269a** (150 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (5 ml) se le añadió NaBH₄ (18,2 mg, 0,482 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se desactivó con NH₄Cl acuoso (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **269** (114 mg, 76 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 624,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 2,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,62-3,60 (solapamiento, m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,52-3,50 (m, 4H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 270a N-[(pirazin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo **270a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con pirazin-2-amina (7,6 g, 80,0 mmol, 1,0 eq.), carbonisotiocianatido de O-etilo (12,5 g, 95,4 mmol, 1,2 eq.) y dioxano (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que la reacción se completara, se concentró hasta un volumen de alrededor de 20 ml a presión reducida y la suspensión resultante se filtró. El sólido se recogió y se lavó con acetato de etilo (3 × 20 ml) para dar **270a** (14,0 g, 77 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 227,3

Ejemplo 270b [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **270b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **270a** (6,00 g, 26,43 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de hidroxilamina (3,32 g, 47,52 mmol, 1,8 eq.), DIPEA (12 ml), etanol (40 ml) y metanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. Después de que la reacción se completara, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de alrededor de 20 ml a presión reducida. La suspensión resultante se recogió mediante filtración y el sólido se lavó con diclorometano/etanol 60:1 (50 ml) para dar **270b** (3,3 g, 92 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 136,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J* = 1,0, 4,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H).

Ejemplo 270c [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo **270c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **270b** (2,00 g, 14,8 mmol, 1,0 eq.), Boc₂O (3,87 g, 17,77 mmol, 1,2 eq.) y THF anhidro (60 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de LHMDs (37,0 ml, 37,0 mmol, 2,5 eq., 1,0 M en THF). Después de que la reacción se agitara a -78 °C durante 2 horas, se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:4 para dar **270c** (1,87 g, 53 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M-*t*-Bu]⁺ 180,0. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H).

Ejemplo 270d 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo **270d**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **270c** (1,0 g, 4,25 mmol), paladio al 20 % sobre carbono (un 10 % humedecido, 200 mg) y etanol (40 ml). A continuación, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno (25 atm (2,5 MPa)) y se agitó a 60 °C durante 24 h. Se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **270d** (700 mg, 68 %). EM-ESI: [M-*t*-Bu]⁺ 184,0

Ejemplo 270e 7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-carbamato de *tert*-butilo **270e**

Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 191i y partiendo de **270d** (500 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq.), paraformaldehído (630 mg, 21,0 mmol, 10,0 eq.), ZnCl₂/éter dietílico (2,1 ml, 2,1 mmol, 1,0 M), NaBH₃CN (390 mg, 6,3 mmol, 3,0 eq.) y metanol (20 ml), se dio **270e** como un sólido amarillo (500 mg, 94 %). EM-ESI: [M-*t*-Bu]⁺ 198,0.

Ejemplo 270f 7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **270f**

Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 131e y partiendo de **270e** (500 mg, 1,97 mmol), la desprotección de Boc con ácido dio **270f** como un sólido amarillo (200 mg, 66 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 154,1.

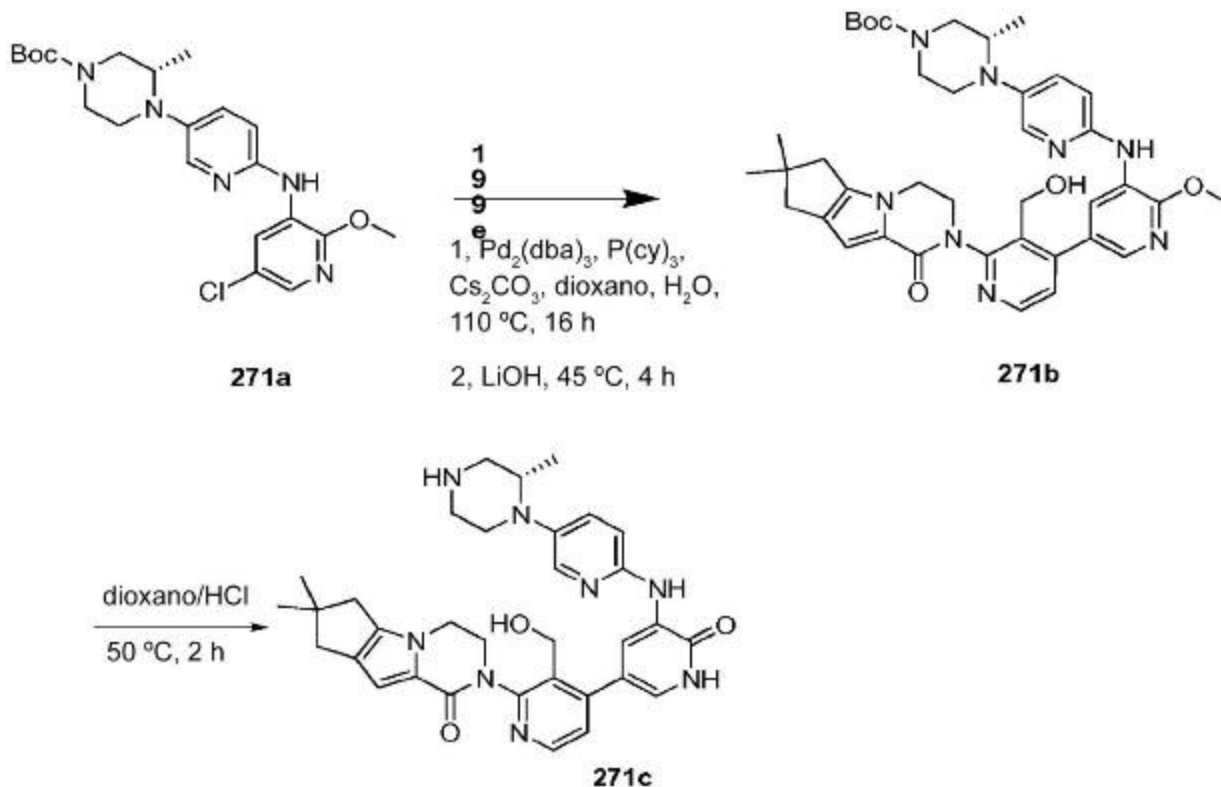
Ejemplo 270g Acetato de (4-(1-metil-5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **270g**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **270f** (100 mg, 0,65 mmol, 1,7 eq.), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a** (200 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.), DMF (10 ml) y carbonato de cesio (499 mg, 1,52 mmol, 4,0 eq.). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (44 mg, 0,076 mmol, 0,20 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (35 mg, 0,038 mmol, 0,10 eq.). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **270g** (90 mg, 41 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 598,3.

Ejemplo 270 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **270**

Seguendo el procedimiento para el ejemplo 241 y partiendo de **270g** (90 mg, 0,15 mmol), se dio **270** como un sólido blanco (47 mg, 56 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 556,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,24-4,02 (m, 5H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, solapamiento, 5H), 2,87 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,69 (m, 4H).

Ejemplo 271a (S)-4-(6-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **271a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **101h** (2,04 g, 7,0 mmol), 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (2,8 g, 12,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (640 mg, 0,70 mmol), XantPhos (404,6 mg, 0,70 mmol) y carbonato de cesio (4,56 g, 14,0 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a $100\text{ }^\circ C$ durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3 para dar **271a** (1,7 g, 57 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 434,2

Ejemplo 271b (3S)-4-(6-([5-(2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-3-(hidroximetil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-il]amino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **271b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **271a** (650 mg, 1,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,79 g, 4,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (137,2 mg, 0,15 mmol), $P(cy)_3$ (167,4 mg, 0,60 mmol), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol), dioxano (20 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a $110\text{ }^\circ C$ durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron hidróxido de litio monohidratado (1,89 g, 45 mmol) y agua (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a $45\text{ }^\circ C$ durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 3:1 para dar **271b** (290 mg, 27 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 709,3

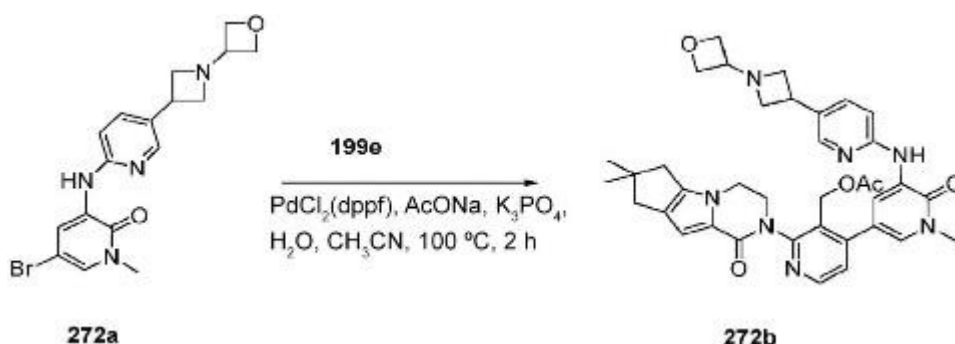
Ejemplo 271c 10-[3-(hidroximetil)-4-[5-([5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **271c**

Una solución de **271b** (286,6 mg, 0,40 mmol) en dioxano/HCl (30 ml) se agitó a $50\text{ }^\circ C$ durante 2 h. Se evaporó a presión reducida para dar **271c** (450 mg, bruto) como un sólido negro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 595,3

Ejemplo 271 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **271**

A una solución de **271c** (450 mg, 0,75 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió oxetan-3-ona (162 mg, 2,25 mmol), NaBH₃CN (141,8 mg, 2,25 mmol) y ZnCl₂ (306 mg, 2,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **271** (23,0 mg, 8,8 %, en dos etapas) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 651,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 5H), 4,54-4,53 (m, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, solapamiento, 7H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H)

Ejemplo 272a 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **272a**



Una mezcla de 3-(5-(azetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **239b** (140 mg, 0,42 mmol), oxetan-3-ona (91 mg, 1,26 mmol), NaBH₃CN (78 mg, 1,26 mmol) y cloruro de cinc (171 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y agua (5 ml) se añadió al residuo. A continuación, se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **272a** (145 mg, 85 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 390,8

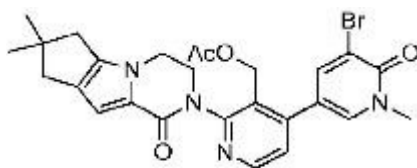
Ejemplo 272b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2.6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridin-3-il]piridin-3-il]metilo **272b**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **272a** (140 mg, 0,35 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.0^{2.6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (140 mg, 0,35 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0,035 mmol), acetato de sodio (58 mg, 0,70 mmol), K₃PO₄ (148 mg, 0,70 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (6 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **272b** (114 mg, 46 %) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 664,4

Ejemplo 272 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **272**

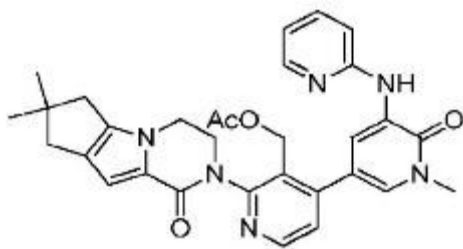
Una mezcla de **272b** (114 mg, 0,17 mmol) e hidróxido de litio (41 mg, 1,7 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **272** (52 mg, 50 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 622,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 2H), 4,54 (s.a., 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 273a Acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2.6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a**

**273a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3-bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b** (1,57 g, 5,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,98 g, 5,0 mmol), PdCl₂(dppf) (205 mg, 0,25 mmol), K₃PO₄ (2,12 g, 10,0 mmol), acetato de sodio (820 mg, 10,0 mmol), acetonitrilo (45 ml) y agua (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenoó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **273a** (580 mg, 22 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 539,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 273b Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **273b**

**273b**

En un frasco de 1 dracma (3,7 ml) se añadió **273a** (40 mg, 0,074 mmol), 2-aminopiridina, (1,2 equiv.), carbonato de cesio (1,5 equiv.), Xantphos (10 % en mol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5 % en mol) en 1,4-dioxano seco (0,2 M). A continuación, se agitó la reacción a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a continuación, la reacción se diluyó con diclorometano (3 ml) y se lavó con agua (2 x 3 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, el producto bruto **273b** se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 273 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **273**

En un frasco de 1 dracma (3,7 ml) se añadió **273b** (1 equiv.) en una mezcla 4:1 de THF y agua (1 ml). A continuación, se añadió hidróxido de litio (1,5 equiv.) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la reacción se diluyó con diclorometano (3 ml) y se lavó con agua (2 x 3 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar **273**. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,0, 5,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 - 4,93 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 274 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **274**

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metilpirazina con 2-aminopiridina, se preparó **274**. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,68 - 8,58 (m, 2H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 275 3-[4-[5-[(5-fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **275**

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-fluoropiridina con 2-aminopiridina, se preparó

275. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,58 (td, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 9,2, 3,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 276 6-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridin-3-carbonitrilo **276**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-cianopiridina con 2-aminopiridina, se preparó **276**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,97 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 277 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **277**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metoxipiridina con 2-aminopiridina, se preparó **277**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,94 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 3,87 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 278 3-[4-[5-[(5-ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **278**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-ciclopropilpiridina con 2-aminopiridina, se preparó **278**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 0,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 0,90 - 0,85 (m, 1H), 0,67 - 0,58 (m, 2H).

Ejemplo 279 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **279**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-trifluorometilpiridina con 2-aminopiridina, se preparó **279**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,54 - 8,46 (m, 2H), 7,88 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

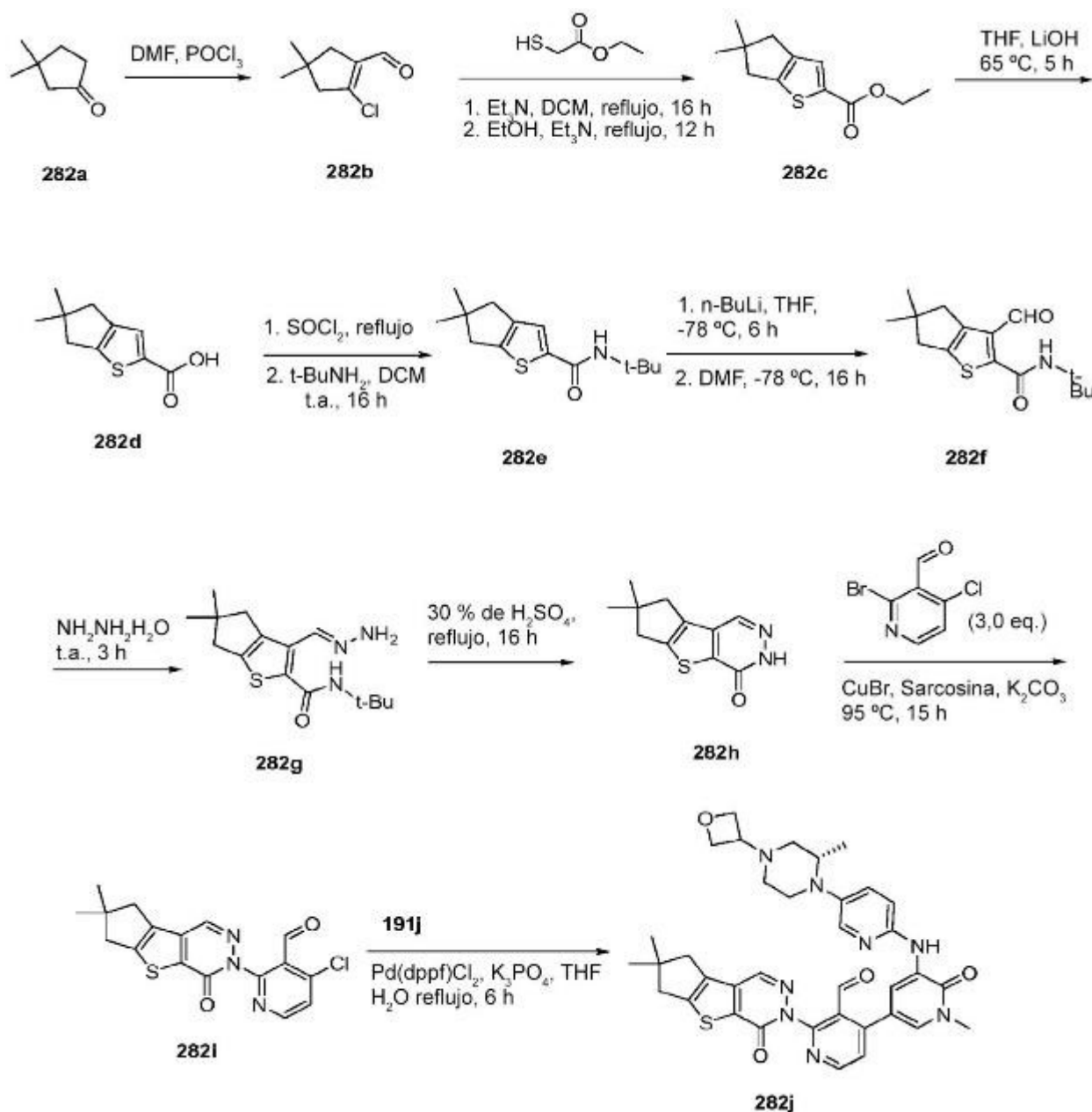
Ejemplo 280 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolin-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **280**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolino)metanona con 2-aminopiridina, se preparó **280**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,23 - 4,15 (m, 7H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 281 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **281**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metilpiridina con 2-aminopiridina, se preparó **281**. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,93 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 282a 3,3-dimetilciclopentanona **282a**



A una suspensión de CuI (81,0 g, 420 mmol) en éter etílico anhidro (500 ml) enfriada a 0 °C se le añadió la solución de metilitio en éter etílico (430 ml, 860 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. A la mezcla anterior se le añadió gota a gota 3-metilciclopent-2-enona (33,6 g, 350 mmol) durante un periodo de 1 h a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante otras 2 h. A continuación, se desactivó con NH₄Cl saturado (300 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con éter etílico (2 X 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar **282a** como un aceite incoloro (28 g, 71 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 282b 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído **282b**

A una solución de DMF (18,3 g, 250 mmol) en diclorometano (300 ml) enfriada a 0 °C se le añadió POCl₃ (40,5 g, 250 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla anterior se le añadió gota a gota **282a** (28,0 g, 250 mmol) durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución de acetato de sodio (60 g) en agua con hielo (400 g). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 200 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar **282b** como un aceite incoloro (33,0 g, bruto). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 2,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 2,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 1,15 (s, 6H).

Ejemplo 282c 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxilato de etilo **282c**

5 A una solución de **282b** (33,0 g, bruto) en diclorometano (400 ml) y trietilamina (60 g, 600 mmol) se le añadió 2-mercaptoacetato de etilo (19,2 g, 160 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (400 ml) y trietilamina (60 g, 600 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. De nuevo, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 40:1 para dar **282c** como un sólido amarillo (18,0 g, 32 %, en dos etapas). EM-ESI: $[M+H]^+$ 225,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (s, 1H), 4,32 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 282d Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxílico **282d**

15 A la solución de **282c** (16,0 g, 71,0 mmol) en propan-2-ol (200 ml), tetrahydrofurano (200 ml) y agua (200 ml) se le añadió hidróxido de litio (6,82 g, 284 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 5 h. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 1,0 con ácido clorhídrico (12 M). El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a vacío para dar **282d** (12,0 g, 86 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 196,9

Ejemplo 282e N-*terc*-butil-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxamida **282e**

20 Una suspensión de **282d** (12,0 g, 61,0 mmol) en $SOCl_2$ (80 ml) se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml), que se añadió a la solución de 2-metilpropan-2-amina (4,45 g, 61,0 mmol) y trietilamina (18,0 g, 180 mmol) en diclorometano (180 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se diluyó con diclorometano (200 ml). Se lavó con agua (3 X 50 ml), se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar **282e** (15,0 g, 97 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 252,0

Ejemplo 282f N-*terc*-butil-3-formil-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxamida **282f**

30 A una solución de **282e** (1,5 g, 6,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) enfriada a -70 °C se le añadió la solución de n-butilitio (10,0 ml, 25 mmol, 2,5 M, en hexano) durante un periodo de 5 minutos. Se agitó a -70 °C durante 6 h. Se añadió DMF (1,3 g, 18,0 mmol) durante un periodo de 5 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se desactivó con NH_4Cl saturado (40 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar **282f** como un sólido amarillo (1,34 g, 80 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 280,3

Ejemplo 282g N-*terc*-butil-3-(hidrazonometil)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxamida **282g**

40 A una solución de hidracina acuosa al 85 % (10 ml) en THF (180 ml) se le añadió **282f** (5,6 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante un periodo de 5 minutos. Se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar **282g** como un sólido negro (6,0 g, rendimiento: 95 %, pureza: 95 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 294,0

Ejemplo 282h 4,4-dimetil-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-9-ona **282h**

45 Una solución de **282g** (3,8 g, 13,0 mmol) en H_2SO_4 al 30 % (100 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 X 200 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **282h** como un sólido amarillo (1,72 g, 60 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 221,0

Ejemplo 282i 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridin-3-carbaldehído **282i**

55 Siguiendo los procedimientos como se describe en el ejemplo 108a y partiendo de **282h** (330 mg, 1,5 mmol) y 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (950 mg, 4,5 mmol), se obtuvo **282i** como un sólido amarillo (260 mg, 48 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 359,9

Ejemplo 282j 2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-carbaldehído **282j**

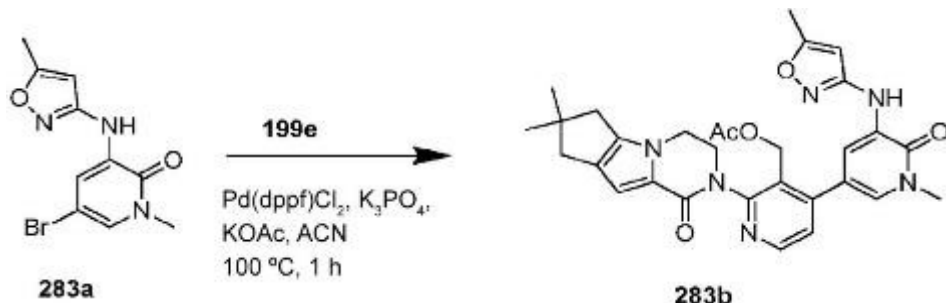
60 Siguiendo el procedimiento para la preparación en el ejemplo 191k y partiendo de **282i** (216 mg, 0,60 mmol) y (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (482 mg, 0,90 mmol), se obtuvo **282j** como un sólido amarillo (407 mg, 48 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 678,8

Ejemplo 282k 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-

piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **282**

Seguendo los procedimientos en el ejemplo 191 y partiendo de **282j** (370 mg, 0,55 mmol), se obtuvo **282** como un sólido amarillo (64 mg, 17 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 681,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46-8,45 (m, 2H), 7,85 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,4-4,37 (m, 3H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 283a 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **283a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metilisoxazol-3-amino (1,0 g, 10,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,09 g, 15,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (467 mg, 0,51 mmol), Xantphos (598 mg, 1,02 mmol), Cs₂CO₃ (6,65 g, 20,4 mmol) y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se filtró cuando la mezcla todavía estaba caliente. El filtrado se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar **283a** (1,6 g, 55 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 284,1

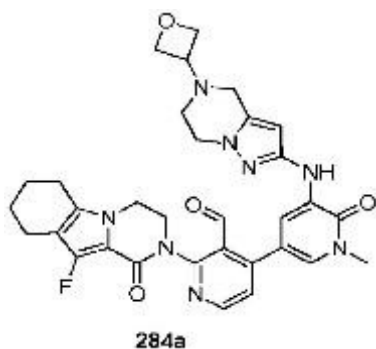
Ejemplo 283b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il)borónico **199e** (834 mg, 2,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,026 mmol), K₃PO₄ (224 mg, 0,053 mmol), acetato de sodio (87 mg, 1,1 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo para dar el **283b** (100 mg, 34 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 557,3

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **283a** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (834 mg, 2,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,026 mmol), K₃PO₄ (224 mg, 0,053 mmol), acetato de sodio (87 mg, 1,1 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo para dar el **283b** (100 mg, 34 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 557,3

Ejemplo 283 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **283**

A una solución de **283b** (90 mg, 0,162 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (3,8 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **283** (65 mg, 78 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 514,9. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 284a 2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **284a**

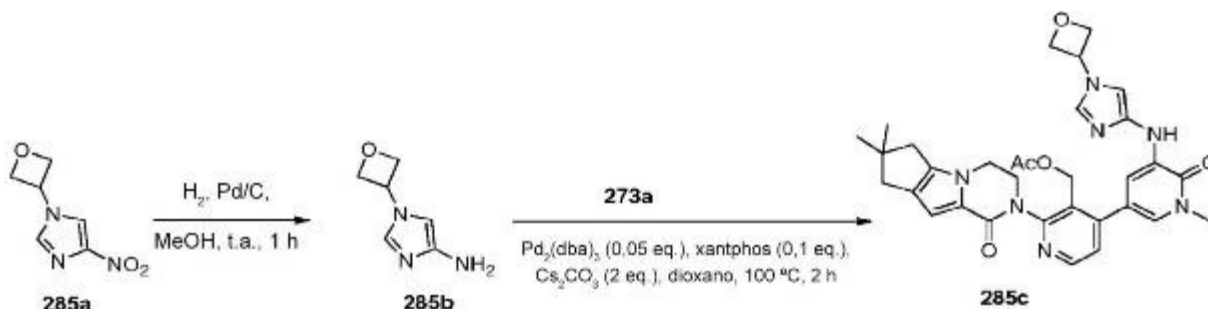


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **163a** (354 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (289 mg, 0,83 mmol), PdCl₂(dppf) (68 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄ (352 mg, 1,66 mmol), acetato de sodio (136 mg, 1,66 mmol), acetonitrilo (50 ml) y agua (3 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **284a** (305 mg, 60 %) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺: 613,6.

Ejemplo 284 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **284**

A una suspensión de **284a** (250 mg, 0,41 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió borohidruro de sodio (47 mg, 1,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se desactivó con agua (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **284** (20 mg, 6,6 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 615,6. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,69-4,65-4,67 (m, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,842,82 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 285a 4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol **285a**



Un tubo sellado se cargó con 4-nitro-1H-imidazol (500 mg, 4,42 mmol), 3-yodooxetano (920 mg, 5,0 mmol), Cs₂CO₃ (2,90 g, 8,84 mmol) y dioxano (12 ml). El tubo sellado se calentó a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **285a** como un sólido blanco (250 mg, 33 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 170,2.

Ejemplo 285b 1-(Oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-amina **285b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **285a** (100 mg, 0,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 10 % humedecido, 10 mg) y metanol (10 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno (por medio de un globo) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **285b** (70 mg, 85 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 140,3.

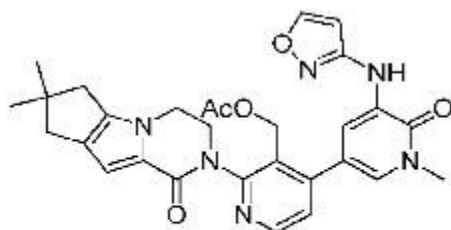
Ejemplo 285c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **285c**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **285b** (40 mg, 0,28 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (150 mg, 0,28 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,015 mmol), XantPhos (18 mg, 0,03 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,6 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **285c** como un sólido amarillo (80 mg, 47 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 598,3.

Ejemplo 285 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **285**

Una mezcla de **285c** (80 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio agua (55 mg, 1,3 mmol) en *i*-propanol/THF (3:2, 5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se añadió agua (5 ml) al residuo. A continuación, se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **285** (36 mg, 50%) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 556,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,27-5,19 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 2H), 4,94-4,91 (m, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 286a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-[(1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il]metilo **286a**



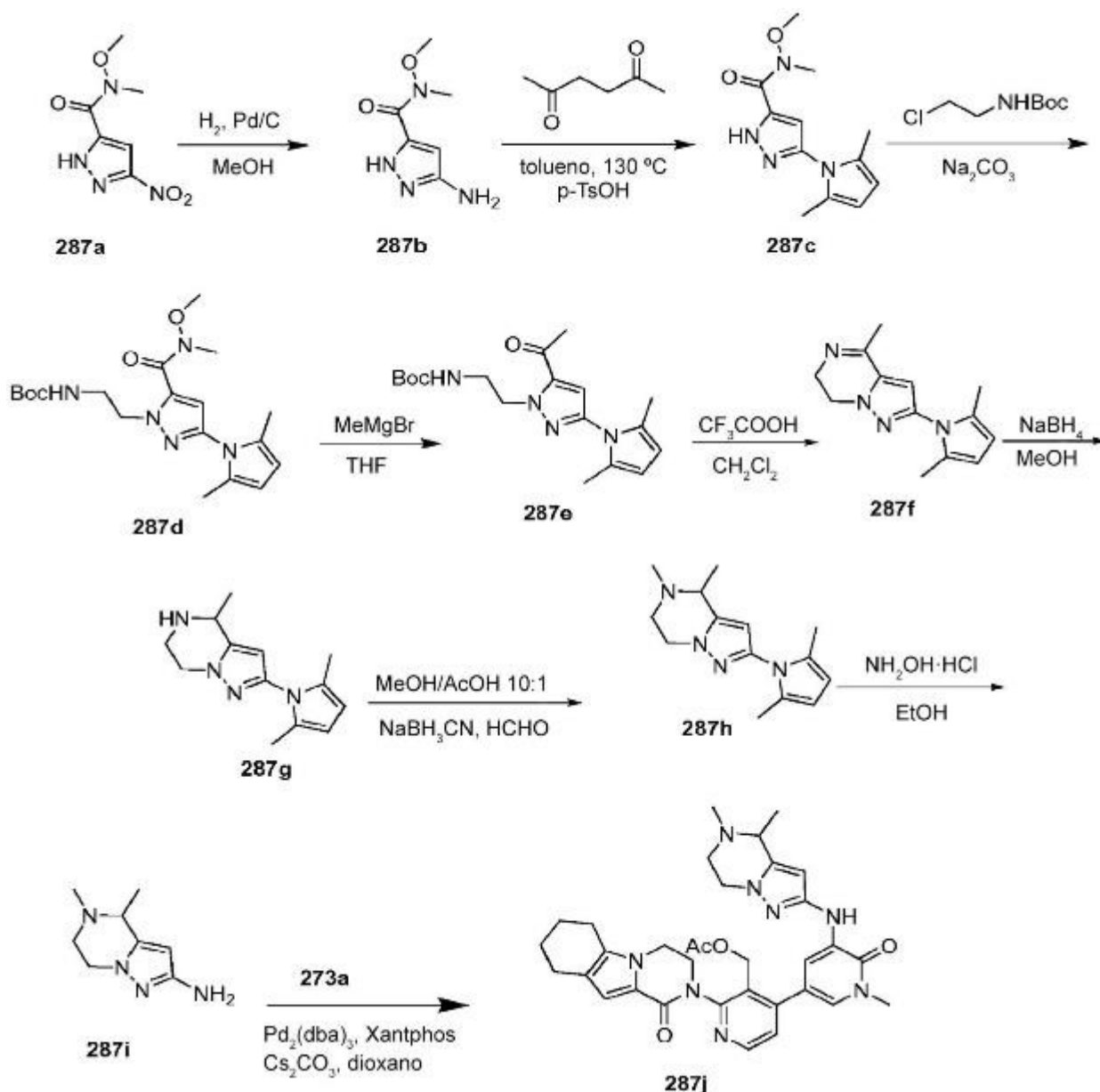
286a

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (161 g, 0,30 mmol), isoxazol-3-amina (25 mg, 0,30 mmol), carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (14,0 mg, 0,015 mmol) y xantphos (17 mg, 0,030 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 10 ml). El filtrado orgánico combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **286a** (96 mg, 59 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 542,8.

Ejemplo 286 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **286**

A una solución de **286a** (96 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (5/3/2 ml) se le añadió hidróxido de litio (21 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se evaporó a presión y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **286** como un sólido blanco (75 mg, 85 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 501,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,12-5,11 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 287a N-metoxi-N-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida **287a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 500 ml equipado con un agitador magnético se cargó con ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (15,7 g, 1,0 eq., 100 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (19,5 g, 2,0 eq., 200 mmol), HATU (76,0 g, 2,0 eq., 200 mmol), trietilamina (40,4 g, 4,0 eq., 400 mmol) y diclorometano (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **287a** (16,0 g, 80 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 201,1

Ejemplo 287b 3-amino-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **287b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **287a** (16,0 g, 1,0 eq., 80,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 800 mg) y metanol (100 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **287b** (11,0 g, 81 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 171,1

Ejemplo 287c 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **287c**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y una trampa de Dean-Stark se cargó con **287b** (11,0 g, 1,0 eq., 64,7 mmol), hexano-2,5-diona (11,1 g, 1,5 eq., 97,2 mmol), ácido p-toluensulfónico

monohidratado (558 mg, 0,05 eq., 3,24 mmol) y tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 1:2 éter de petróleo/acetato de etilo para dar **287c** (10,4 g, 65 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 249,0

Ejemplo 287d 2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo **287d**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287c** (10,4 g, 1,0 eq., 41,9 mmol), 2-cloroetilcarbamato de *terc*-butilo (37,7 g, 5,0 eq., 210,0 mmol), Na₂CO₃ (22,3 g, 5,0 eq., 210,0 mmol) y DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar **287d** (10,8 g, 66 %) como un aceite amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 392,0

Ejemplo 287e 2-(5-acetil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo **287e**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287d** (7,82 g, 1,0 eq., 20,0 mmol) y THF (100 ml) bajo protección con N₂. Se añadió una solución de MeMgBr (3,0 M en éter) (17 ml, 2,5 eq., 50,0 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se desactivó con solución saturada de NH₄Cl. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 4:1 para dar **287e** como un aceite incoloro (5,40 g, 78 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 347,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,57 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,93 (s.a., 1H), 4,71 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 287f 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina **287f**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287e** (5,40 g, 1,0 eq., 15,6 mmol), CF₃COOH (10 ml) y diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar **287f** bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 229,1

Ejemplo 287g 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **287g**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287f** (3,56 g, 1,0 eq., 15,6 mmol), NaBH₄ (2,96 g, 5,0 eq., 78,0 mmol) y metanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 10:1 para dar **287g** como un aceite incoloro (1,54 g, 43 % en dos etapas). EM-ESI: [M+H]⁺ 231,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,91 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 287h 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **287h**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287g** (1,54 g, 1,0 eq., 6,70 mmol), formaldehído (37 % en agua) (1,09 g, 2,0 eq., 13,4 mmol), NaBH₃CN (2,11 g, 5,0 eq., 33,5 mmol), HOAc (3 ml) y metanol (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar **287h** bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 245,0

Ejemplo 287i 4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **287i**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **287h** (1,63 g, 1,0 eq., 6,70 mmol), NH₂OH·HCl (2,33 g, 5,0 eq., 33,5 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **287i** como un sólido amarillo (211 mg, 19 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 167,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,36 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,61 (s.a., 2H), 3,30 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

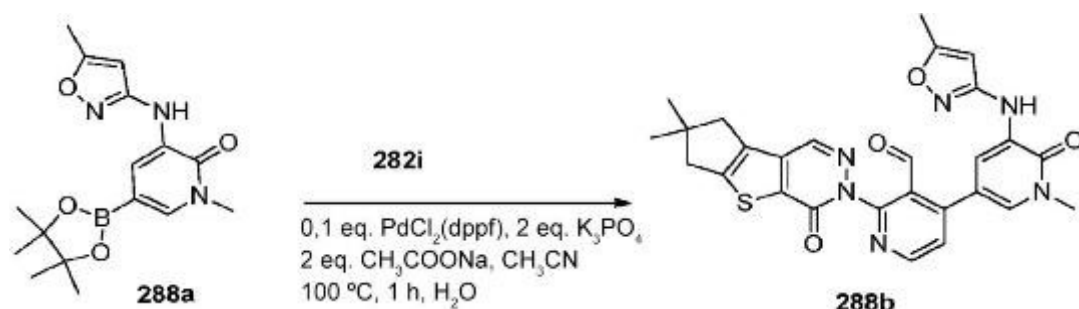
Ejemplo 287j Acetato de (4-(5-(4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **287j**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **287i** (20 mg, 1,0 eq., 0,12 mmol), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **273a** (127 mg, 2,0 eq., 0,24 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,0 mg, 0,1 eq., 0,010 mmol), Xantphos (11 mg, 0,2 eq., 0,020 mmol), Cs₂CO₃ (78 mg, 2,0 eq., 0,24 mmol) y dioxano (5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **287j** como un sólido marrón (60 mg, 82 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 610,9

Ejemplo 287 2-[4-[5-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **287**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287j** (60 mg, 1,0 eq., 0,098 mmol), hidróxido de litio (12 mg, 5,0 eq., 0,49 mmol), *i*-propanol/THF (4/4 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **287** como un sólido amarillo (24 mg, 43 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 568,9. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 288a 1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **288a**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **283a** (330 mg, 1,16 mmol), Pin₂B₂ (442 mg, 1,74 mmol), Pd₂(dba)₃ (53 mg, 0,058 mmol), X-Phos (55 mg, 0,116 mmol), acetato de potasio (227 mg, 2,32 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter de petróleo para dar **288a** (300 mg, 78 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 332,3

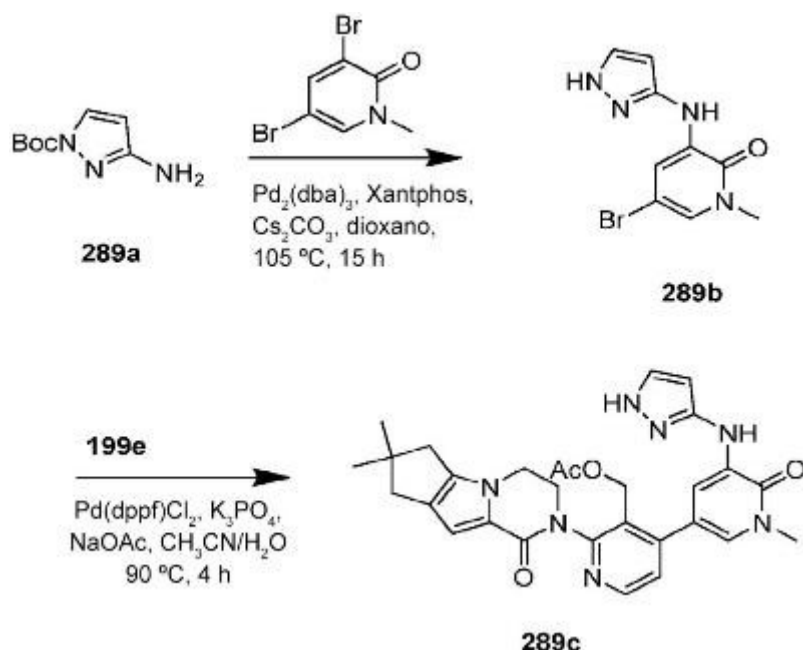
Ejemplo 288b 2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il]-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **288b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 4-cloro-2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il]piridin-3-carbaldehído **282i** (72 mg, 0,20 mmol), **288a** (102 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (16 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (85 mg, 0,40 mmol), acetato de sodio (33 mg, 0,40 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, un condensador de reflujo se acopló al matraz y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **288b**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 529,3.

Ejemplo 288 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **288**

Una mezcla de **288a** (82 mg, 0,16 mmol) y NaBH₄ (18,1 mg, 0,48 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se desactivó con agua (5 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **288** (54 mg, dos etapas: 34 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 531,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,0 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,86 (s.a., 1H), 4,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 289a 3-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo **289a**



A una mezcla de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (3,0 g, 36 mmol) y trietilamina (7,6 g, 75 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se le añadió (Boc)₂O (7,8 g, 36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar **289a** como un sólido blanco (3,4 g, 52 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 184,1.

Ejemplo 289b 3-(1H-pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **289b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **289a** (2,2 g, 12 mmol), XantPhos (0,69 g, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,1 g, 1,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (6,4 g, 24 mmol), Cs₂CO₃ (15,6 g, 48 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se calentó a 105 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo la mezcla se lavó con metanol (8 ml) para dar **289b** como un sólido amarillo pálido (1,2 g, 37 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 269,1.

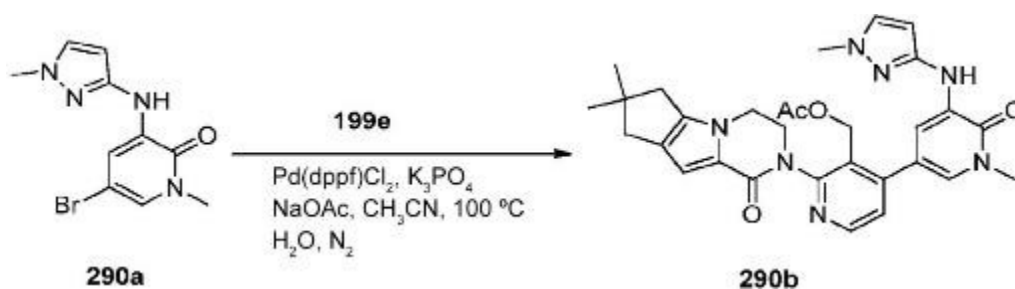
Ejemplo 289c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(1H-pirazol-3-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **289c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **289b** (200 mg, 0,74 mmol), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il)borónico **199e** (360 mg, 0,90 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,5 mmol), acetato de sodio (123 mg, 1,5 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml). El sistema se evacuó y, a continuación, se rellenó con N₂. A continuación, se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 10:1 para dar **289c** como un sólido amarillo pálido (150 mg, 38 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 542,3.

Ejemplo 289 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **289**

Una mezcla de **289c** (150 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de litio hidratado (236 mg, 5,6 mmol) en THF (4 ml), *i*-propanol (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **289** como un sólido amarillo pálido (25 mg, 18 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 499,9. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,07 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 290a 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **290a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (970 mg, 10,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2-(1H)-ona (2,9 g, 11 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20,0 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (457 mg, 0,50 mmol) y Xantphos (587 mg, 1,0 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 50 ml) y se concentró el filtrado orgánico combinado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **290a** como un sólido amarillo (900 mg, 32 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 283,1

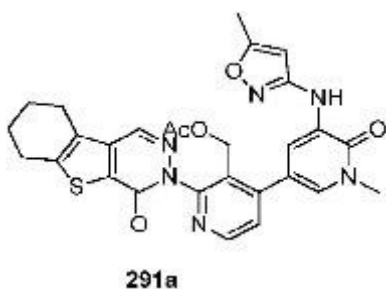
Ejemplo 290b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **290b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (595 mg, 1,5 mmol), **290a** (282 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), acetato de sodio (164 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (82 mg, 0,1 mmol) y acetonitrilo/agua (15/1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 50/1) para dar **290b** (300 mg, 54 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 556,1

Ejemplo 290 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **290**

A una solución de **290b** (139 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml), propan-2-ol (5 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **290** (30 mg, 23 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 514,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 291a Acetato de (4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo **291a**



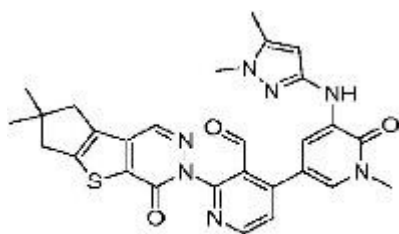
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **230i** (150 mg, 0,31 mmol), 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **283a** (88 mg, 0,31 mmol), PdCl₂(dppf) (24 mg, 0,031 mmol), K₃PO₄ (131 mg, 0,62 mmol), acetato de sodio (61 mg, 0,62 mmol), agua (0,2 ml) y

acetonitrilo (10 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **291a** (104 mg, 60 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 559,1

Ejemplo 291 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **291**

A una solución de **291a** (100 mg, 0,18 mmol) en THF/ *i*-propanol/agua (10/5/5 ml) se le añadió hidróxido de litio (43 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 h, la EM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre agua (10 ml) y diclorometano (15 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **291** (56 mg, 60 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 517,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 4H).

Ejemplo 292a 4-{5-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),(6),11-trien-10-il}piridin-3-carbaldehído **292a**



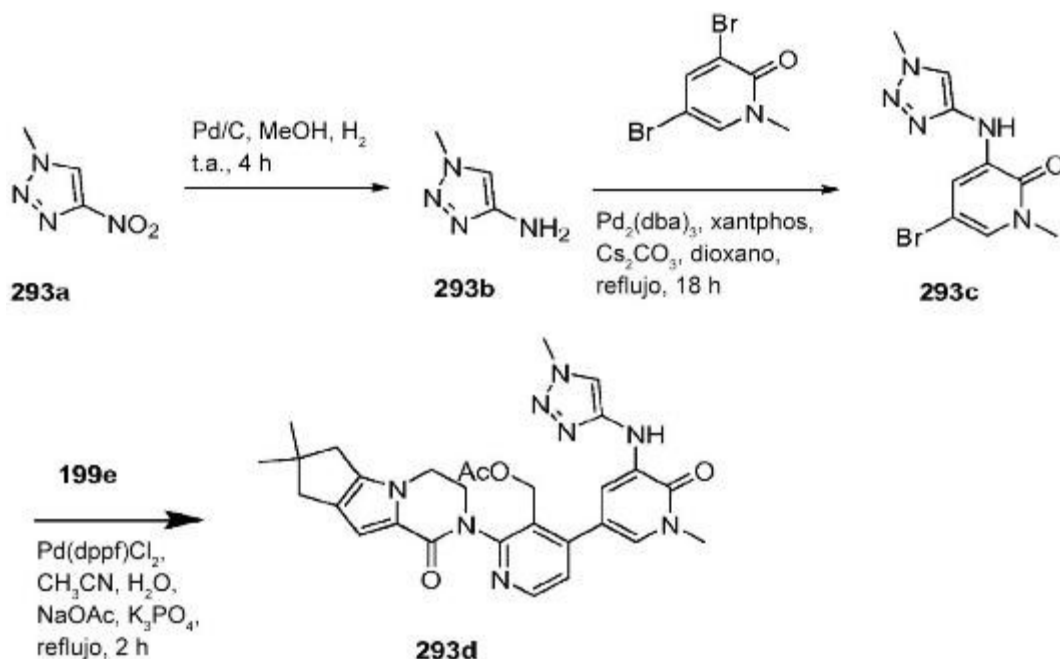
292a

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **242a** (344 mg, 1,0 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridin-3-carbaldehído **282i** (538,5 mg, 1,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (91,5 mg, 0,10 mmol), triciclohexilfosfina (112 mg, 0,40 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar **292a** (300 mg, bruto) como un sólido negro. EM-ESI: [M+H]⁺ 542,2

Ejemplo 292 3-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **292**

A una solución de **292a** (162,6 mg, 0,30 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió borohidruro de sodio (114 mg, 3,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A continuación, se desactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **292** (35 mg, 22 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 543,8. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,92 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 293a 1-metil-4-nitro-1H-1,2,3-triazol **293a**



A un de fondo redondo de una única boca de 100 ml que contenía 4-nitro-2H-1,2,3-triazol (2,0 g, 17,5 mmol) y THF (10 ml) a 0 °C se le añadió NaH (1,7 g, 35,0 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Una solución de yodometano (3,68 g, 26,3 mmol, 1,5 eq.) en acetona (40 ml) se añadió y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se desactivó con agua (20 ml) a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (100 ml). A continuación, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 6:1 para dar **293a** (800 mg, 35 %) como un sólido amarillo claro y el regioisómero 1-metil-5-nitro-1H-1,2,3-triazol (1,34 g, 60 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 4,26 (s, 3H).

Ejemplo 293b 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina **293b**

15 Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 130b y partiendo de **293a** (800 mg, 6,25 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 160 mg) se dio **293b** como un sólido amarillo (600 mg, 98 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,91 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (s.a., 2H).

Ejemplo 293c 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **293c**

20 Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 130c, y partiendo de **293b** (500 mg, 5,10 mmol, 10 eq.) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,04 g, 7,65 mmol, 1,5 eq.), se dio **293c** como un sólido amarillo (760 mg, 52 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,9.

25 Ejemplo 293d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **293d**

30 Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 283b, y partiendo de **293c** (150 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq.) y ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (629 mg, 1,59 mmol, 3,0 eq.), se dio **293d** como un sólido amarillo (110 mg, 37 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 557,4.

Ejemplo 293 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **293**

35 Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 283, y partiendo de **293d** (110 mg, 0,20 mmol), se dio **293** como un sólido amarillo pálido (78 mg, 75 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514,9. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,25 (s.a., 1H), 4,65-4,38 (m, 3H), 4,21-4,20 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

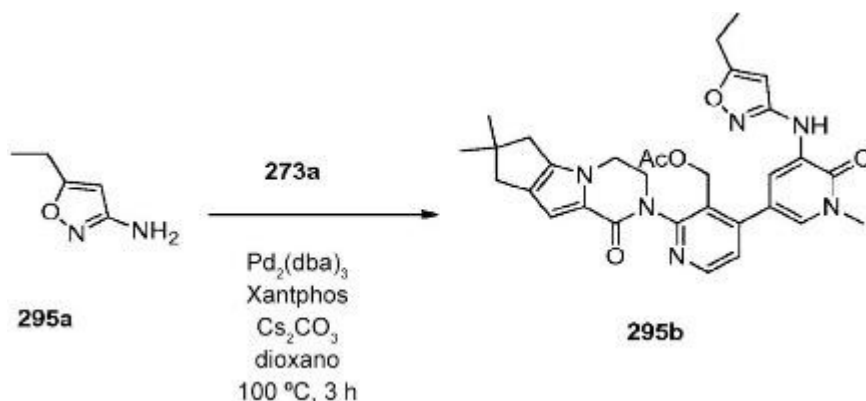
40 Ejemplo 294 3-[4-[5-[(5-*terc*-butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **294**

Siguiendo los procedimientos en el ejemplo 273 y sustituyendo 5-(*terc*-butil)isoxazol-3-amina con 2-aminopiridina, se

preparó **294** (5,1 mg, rendimiento de un 16 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,90 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 3H), 3,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,22 (s, 6H). ES-EM m/z 557,4 [$M+1$].

5

Ejemplo 295a 5-etilisoxazol-3-amina **295a**



10 A una solución de 3-oxopentanonitrilo (1,0 g, 10,3 mmol) en agua (20 ml) se le añadió NaOH (535,6 mg, 13,4 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (787,4 mg, 11,33 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 12 h. En este punto, se añadió HCl conc. (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso (30 %). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 para dar **295a** como un sólido amarillo (300 mg, 25 %). EM-ESI: [$M+H$] $^+$ 113,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 5,55 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 295b** Acetato de (2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-{5-[(5-etil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **295b**

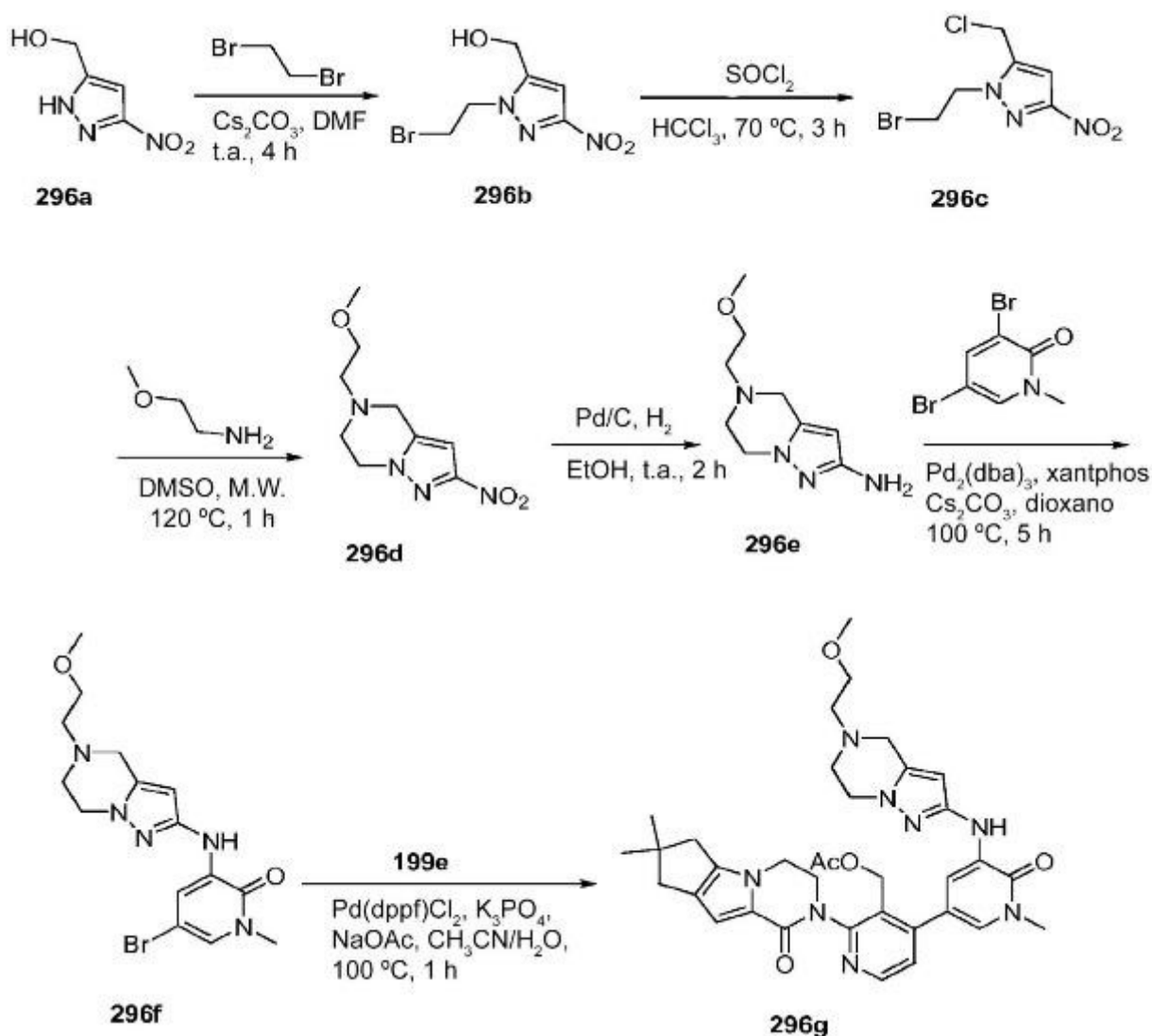
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **295a** (24,8 mg, 0,222 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-il]metilo **273a** (100 mg, 0,185 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,5 mg, 0,0093 mmol), Xantphos (10,7 mg, 0,019 mmol), Cs_2CO_3 (120,6 mg, 0,37 mmol) y dioxano (10 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C bajo protección con N_2 durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetonitrilo (0,5 ml) para dar **295b** como un sólido blanco (52 mg, 49,5 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [$M+H$] $^+$ 570,8

Ejemplo 295 3-[4-[5-[(5-etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **295**

35

A una solución de **295b** (42 mg, 0,0736 mmol) en THF (4 ml), *i*-propanol(4 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (17,7 mg, 0,736 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **295** (22 mg, 57%) como un sólido blanco. EM-ESI: [$M+H$] $^+$ 528,8. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

45 **Ejemplo 296a** (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **296a**



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (0,56 g, 3,56 mmol) y THF (8 ml). El sistema se enfrió a -5°C usando un baño de hielo/acetona. La solución de complejo de borano-THF (1,0 M, 11 ml, 11,0 mmol) se añadió a una tasa que mantenía la temperatura de reacción interna por debajo de 5°C . Después de que la adición se completara, el baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a 60°C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5°C usando un baño de hielo/acetona, se añadió agua (2 ml) y ácido clorhídrico 4 N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h para destruir el complejo de borano-pirazol. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 1 ml. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **296a** (345 mg, 68 %) como un sólido amarillo claro. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 144

Ejemplo 296b (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **296b**

Una mezcla de **296a** (345 mg, 2,41 mmol) y carbonato de cesio (965 mg, 2,96 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0°C usando un baño de hielo/acetona y se añadió en porciones dibromoetano (4,48 g, 24,1 mmol) (no exotérmica). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 6:1 para dar **296b** (300 mg, 50 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250

Ejemplo 296c 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **296b** (438 mg, 1,76 mmol) y cloroformo (10 ml). La reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió en porciones SOCl₂ (628 mg, 5,28 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de este tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo y la solución resultante se enfrió a -5 °C. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 5 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **296c** (284 mg, 60 %).

Ejemplo 296d 5-(2-metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **296d**

Un frasco de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **296c** (2,67 g, 10,0 mmol), 2-metoxietanamina (2,25 g, 30,0 mmol) y DMSO (14 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C bajo irradiación con microondas durante 1,0 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La mezcla se lavó con agua (3 X 15 ml). La capa orgánica se secó y filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **296d** (1,7 g, 75 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 227,0

Ejemplo 296e 5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **296e**

A una solución de **296d** (1,7 g, 7,5 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 800 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (por medio de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se filtró a través de un tapón de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **296e** como un sólido amarillo (1,2 g, 82 %), que se usó directamente sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 197,3

Ejemplo 296f 5-bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **296f**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **296e** (588 mg, 3,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmol) y carbonato de cesio (1,96 g, 6,0 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 20 minutos, se añadieron xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (137 mg, 0,15 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **296f** (745 mg, 65 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 382,9

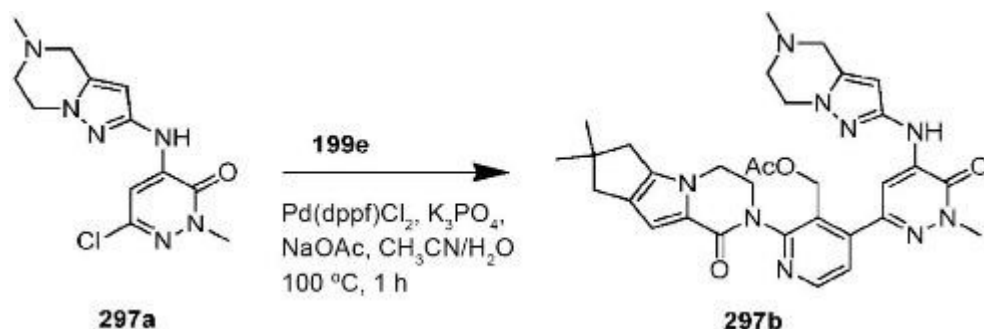
Ejemplo 296g Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **296g**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (198 mg, 0,50 mmol), **296f** (190 mg, 0,50 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,025 mmol), acetonitrilo (8 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **296g** (163 mg, 50 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 654,9

Ejemplo 296 3-[3-(hidroximetil)-4-{5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **296**

A una solución de **296g** (160 mg, 0,245 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (8/5/3 ml) se le añadió hidróxido de litio (29 mg, 1,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó a presión. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **296** como un sólido blanco (117 mg, 78%). EM-ESI: [M+H]⁺ 613,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,05 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,04-3,03 (m, 2H), 2,80 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,54-2,53 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 297a 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **297a**



5

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **113e** (1,70 g, 11,2 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,68 g, 12,0 mmol) y carbonato de cesio (7,30 g, 22,4 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (0,59 g, 1,02 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (467 mg, 0,51 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **297a** (1,9 g, 60 %) como un sólido marrón. CLEM: [M+H]⁺ 295,1

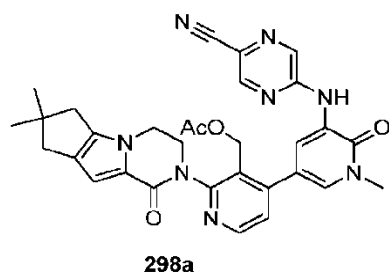
Ejemplo 297b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **297b**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **297a** (195 mg, 0,66 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (315 mg, 0,66 mmol), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (250 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (8 ml) y agua (1 ml). El sistema se evacuó y, a continuación, se rellenó con N₂. A continuación, se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **297b** como un sólido amarillo (150 mg, 38 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 612,3.

Ejemplo 297 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **297**

Una mezcla de **297b** (150 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de litio hidratado (96 mg, 2,4 mmol) en THF (8 ml), *i*-propanol (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre diclorometano (15 ml) y agua (10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **297** como un sólido amarillo pálido (98 mg, 70 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 570,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,74-4,73 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,96-3,95 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,52 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 298a Acetato de (4-{5-[(5-cianopirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **298a**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **298a**

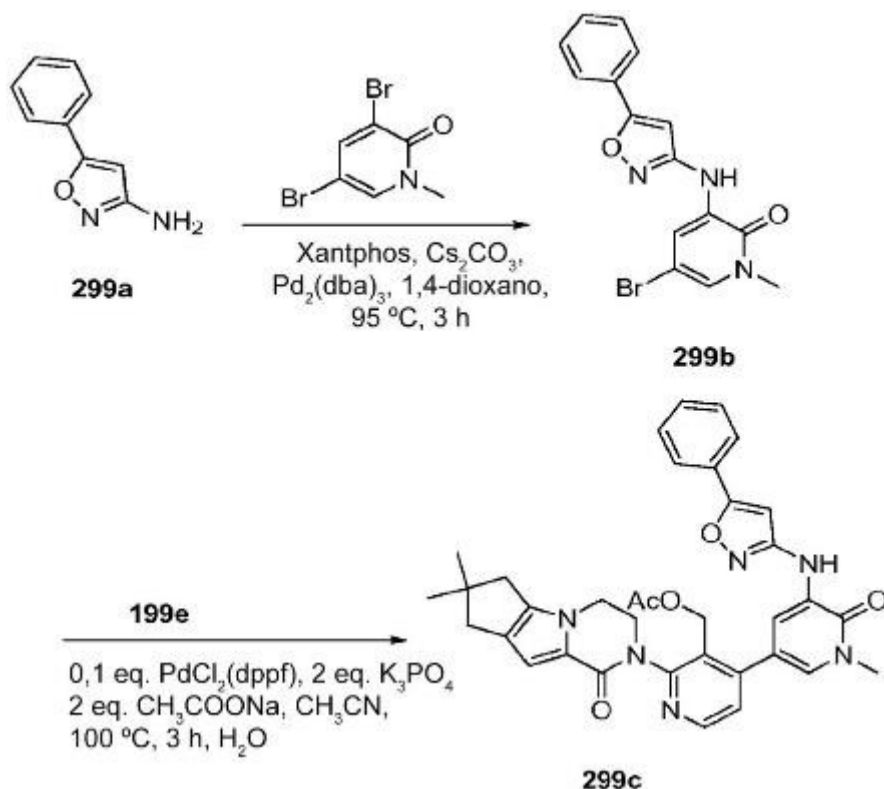
45

il]metilo **273a** (269 mg, 0,50 mmol), 5-aminopirazin-2-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmol), XantPhos (29 mg, 0,050 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45 mg, 0,050 mmol), Cs_2CO_3 (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C bajo irradiación con microondas durante 1 h después de tres veces en atmósfera/descarga de argón. La mezcla se separó por filtración y el sólido se lavó con metanol (50 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **298a** (200 mg, 69 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579,3.

Ejemplo 298 5-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazin-2-carbonitrilo **298**

Una mezcla de **298a** (200 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de litio (84 mg, 3,5 mmol) en *i*-propanol/THF (5 ml/5 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **298** (40 mg, 21 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 537,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,701 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,23 (s, 6H)

Ejemplo 299a 5-fenilisoxazol-3-amina **299a**



A una solución agitada de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (1,5 g, 10,3 mmol) y NaOH (452 mg, 11,3 mmol) en agua (10 ml)/EtOH (10 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (785 mg, 11,3 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. En este punto, se añadió HCl conc. (1,3 ml, 15,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación, se basificó a pH 10 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (de 1:50 a 1:10) para dar **299a** como un sólido amarillo (1,1 g, 68 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 161,3.

Ejemplo 299b 5-bromo-1-metil-3-(5-fenilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **299b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **299a** (640 mg, 4,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 4,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (366,8 mg, 0,40 mmol), XantPhos (462,4 mg, 0,80 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 92 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con acetonitrilo para dar **299b** (1,7 g, 87 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,0.

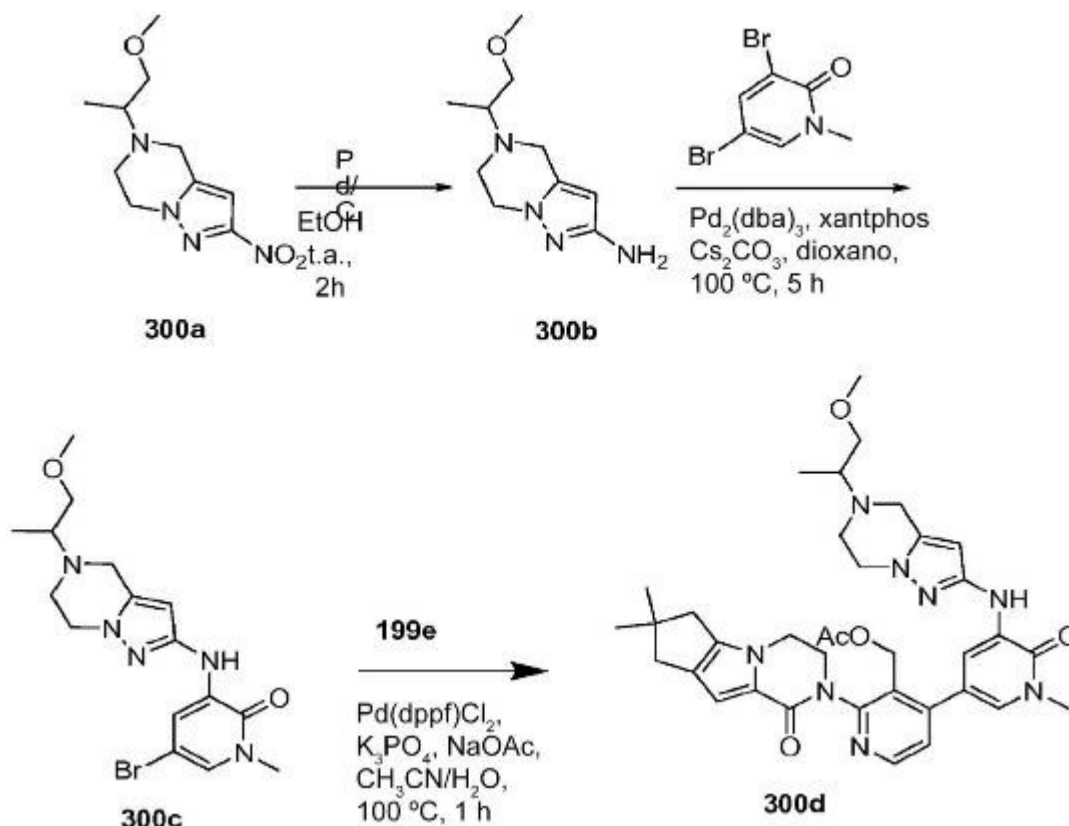
Ejemplo 299c Acetato de (2-{[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-{1-metil-6-oxo-5-[(5-fenil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1,6-dihidropiridin-piridin-3-il}piridin-3-il}metilo **299c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **299b** (138 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-4-il}borónico **199e** (158,8 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (32,7 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (169,6 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio (108,8 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **299c** como un sólido marrón (120 mg, 49 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 618,8.

Ejemplo 299 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoxazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **299**

Una mezcla de **299c** (100 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de litio (96 mg, 4,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **299** como un sólido blanco (35 mg, 31 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 576,8. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 300a 5-(1-metoxipropan-2-il)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **300a**



Un frasco de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c** (1,0 g, 3,7 mmol), 1-metoxipropan-2-amina (1,0 g, 11,2 mmol) y DMSO (6 ml). La mezcla se calentó a 120 °C bajo irradiación con microondas durante 1,0 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 60/1 a 1/1) para dar **300a** (600 mg, 68 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 241,0

Ejemplo 300b 5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **300b**

A una solución de **300a** (600 mg, 2,5 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 60 mg). La mezcla de reacción se cargó con gas hidrógeno (por medio de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se filtró a través de un tapón de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **300b** como un sólido amarillo (467 mg, 89 %), que se usó sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 211,1

Ejemplo 300c 5-bromo-3-(5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **300c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **300b** (400 mg, 1,9 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (H-001) (508 mg, 1,9 mmol) y carbonato de cesio (1,24 g, 3,8 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 20 minutos, se añadieron xantphos (109 mg, 0,19 mmol) y Pd₂(dba)₃ (87 mg, 0,095 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **300c** (436 mg, 58 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 396,0

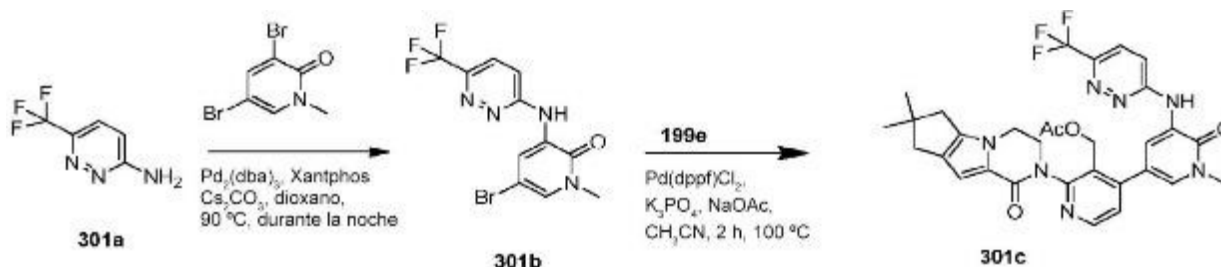
Ejemplo 300d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(1-metoxipropan-2-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **300d**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (238 mg, 0,60 mmol), **300c** (240 mg, 0,80 mmol), K₃PO₄ (254 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio (98 mg, 1,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,030 mmol) y acetonitrilo/agua (12/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **300d** (200 mg, 50 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 669,4

Ejemplo 300 (R)-2-(3'-(hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **300**

A una solución de **300d** (200 mg, 0,30 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (6/3/3 ml) se le añadió hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (15 ml) y (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La HPLC prep. y la resolución quiral dieron los dos enantiómeros: **300** (35 mg, 18,6 %) como un sólido blanco; y **303** (28 mg, 15 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 627,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 301a 6-(trifluorometil)piridazin-3-amina **301a**



Una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (1,6 g, 8,80 mmol) e hidróxido de amonio (9 ml) en THF (3 ml) se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano. El extracto combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión

reducida para dar **301a** (1,3 g, 93 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 164,1

Ejemplo 301b 5-bromo-1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridazin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **301b**

5 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **301a** (750 mg, 4,6 mmol), XantPhos (532 mg, 0,92 mmol), Pd_2dba_3 (421 mg, 0,46 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (H-001) (1,84 g, 6,9 mmol), Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,2 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 90 °C durante la noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol (30 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión
10 reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **301b** (1,38 g, 89 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 350,8

Ejemplo 301c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **301c**

15 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **301b** (300 mg, 0,86 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (824 mg, 1,72 mmol), CH_3COONa (140 mg, 1,72 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (70 mg, 0,086 mmol), K_3PO_4 (360 mg, 1,72 mmol), acetonitrilo (20 ml) y agua (0,5 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **301c** como un sólido blanco (125 mg, 23 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 622,3

25 **Ejemplo 301** 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **301**

Una mezcla de **301c** (90 mg, 0,14 mmol) e hidróxido de litio (24 mg, 0,56 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (6 ml/4 ml/2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **301c** como un sólido blanco (39 mg, 48 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 580,3. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,57 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98-4,97 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 2H),
35 2,42-2,41 (m, 2H), 1,2 (s, 6H).

Ejemplo 302a N-metil(1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanamina **302a**

40 A una solución agitada de $MeNH_2$ (30 % en peso en agua) (2,5 g, 20 mmol) en acetona (10 ml) a 0 °C (baño de hielo) se le añadió K_2CO_3 (415 mg, 3 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (220 mg, 1 mmol) en acetona (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 X 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar **302a** como un aceite amarillo (170 mg, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: $(M+H)^+$ 171

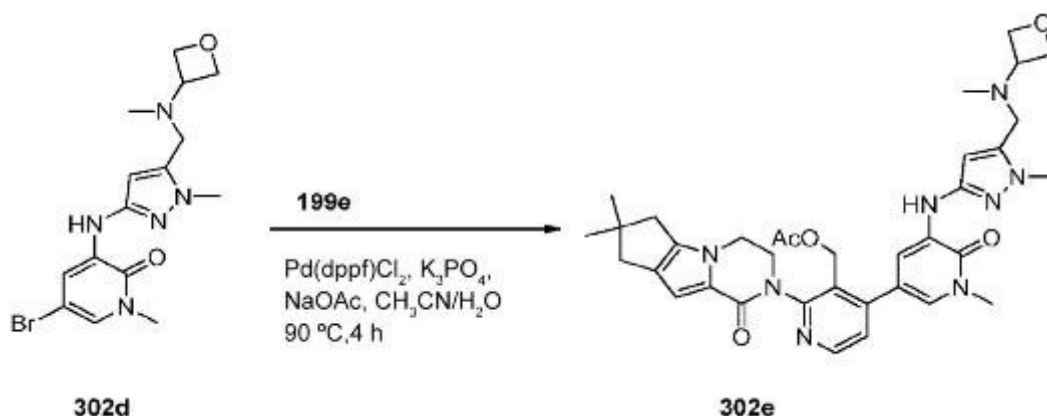
45 **Ejemplo 302b** N-metil-N-((1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metil)oxetan-3-amina **302b**

A una mezcla de **302a** (170 mg, 1 mmol) en metanol (4 ml), se le añadieron $ZnCl_2$ (1 mmol/l en éter dietílico) (2 ml, 2 mmol) y oxetan-3-ona (150 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente bajo protección con nitrógeno, seguido de la adición de $NaBH_3CN$ (130 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se retiró el disolvente. El residuo se purificó en cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 para dar **302b** como un sólido amarillo (180 mg, 80 %, dos etapas). CLEM: $(M+H)^+$ 227. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO$) δ 6,99 (s, 1H), 4,52 (t, $J = 6,5$, 2H), 4,42 (t, $J = 6$, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

55 **Ejemplo 302c** 1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-amina **302c**

A una solución de **302b** (1,8 g, 7,96 mmol) en etanol (20 ml) y agua (20 ml) se le añadieron NH_4Cl (3,3 g, 63,6 mmol) y hierro en polvo (1,80 g, 31,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de esto, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 X 30 ml), se secó Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno/metanol 50:1 que contenía trietilamina al 0,5 % para dar **302c** como un aceite amarillo (1,3 g, 83 %). CLEM: $(M+H)^+$ 197

65 **Ejemplo 302d** 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **302d**



5 Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 292c, y partiendo de **302c** y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona, se dio **302d** en un rendimiento de un 63 %. CLEM: (M+H)⁺ 383. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,5, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,50 (t, *J* = 7, 2H), 4,40 (t, *J* = 6,5, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 302e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2⁶]}dodeca-2(6),7-dien-10-il)-4-{1-metil-5-[(1-metil-5-{[metil(oxetan-3-il)amino]metil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **302e**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **302d** (200 mg, 0,52 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0.2⁶]]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (210 mg, 0,53 mmol), PdCl₂(dppf) (37 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (250 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (8 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y, a continuación, se rellenó con N₂. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **302e** como un sólido amarillo (150 mg, 44 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 655,3.

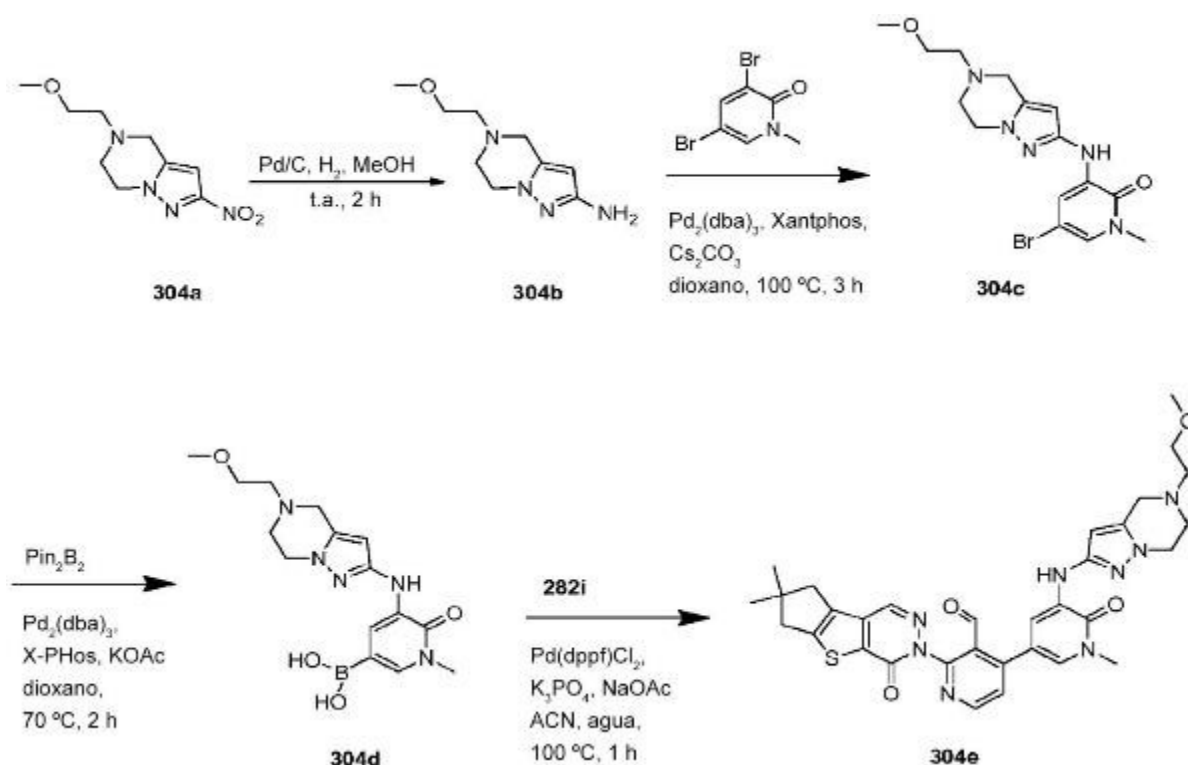
Ejemplo 302 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **302**

Una mezcla de **302e** (150 mg, 0,23 mmol) e hidróxido de litio hidratado (90 mg, 2,3 mmol) en THF (8 ml), *i*-propanol (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (10 ml) y diclorometano (3 X 15 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **302** como un sólido amarillo pálido (105 mg, 75 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 612,8. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 3H), 4,40-4,38 (m, 3H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 303 (S)-10-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(5-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.^{0.2.6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **303**

40 Siguiendo el ejemplo 300, se obtuvo el único enantiómero **303** (28 mg, 15 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 627,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 304a 5-(2-metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **304a**



A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmol) **125i** en acetonitrilo (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (311,9 mg, 2,26 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 h bajo irradiación con microondas. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **304a** como un sólido blanco (230 mg, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 227,0

Ejemplo 304b 5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **304b**

A una solución de **304a** (286 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd/C (28,6 mg). El sistema se evacuó y, a continuación, se rellenoó con H_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **304b** como un sólido amarillo (240 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 197,0

Ejemplo 304c 5-bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **304c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **304b** (230 mg, 1,17 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (468,4 mg, 1,76 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53,5 mg, 0,0585 mmol), Xantphos (67,6 mg, 0,117 mmol), Cs_2CO_3 (762,8 mg, 2,34 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/ N_2 , la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **304c** como un sólido oscuro (380 mg, 85 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 382,2

Ejemplo 304d 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **304d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **304c** (330 mg, 0,86 mmol), Pin_2B_2 (329 mg, 1,30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0,043 mmol), X-phos (41 mg, 0,086 mmol), acetato de potasio (169 mg, 1,726 mmol) y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/ N_2 , la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar **304d** como un aceite oscuro (240 mg, 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 348,3

Ejemplo 304e 2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il]-4-(5-[[5-(2-

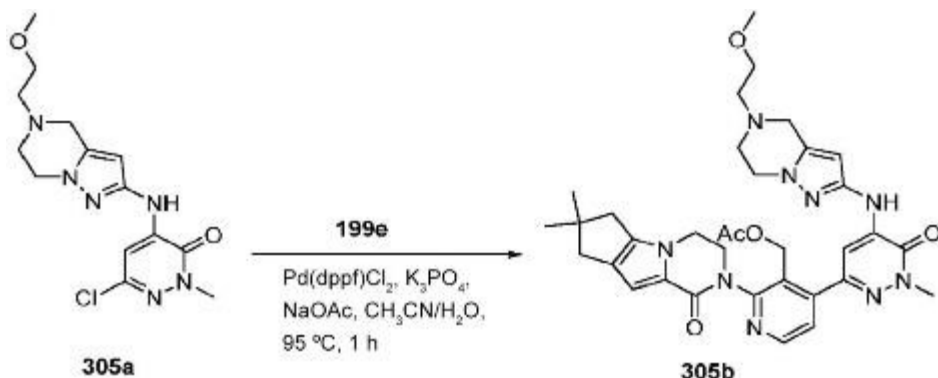
metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-carbaldehído **304e**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridin-3-carbaldehído **282i** (60 mg, 0,167 mmol), **304d** (143,4 mg, 0,334 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6,8 mg, 0,0084 mol), K₃PO₄ (70,8 mg, 0,334 mmol), acetato de sodio (27,4 mg, 0,334 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (3 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1 h bajo protección con N₂. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **304e** (80 mg, 77 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 626,8

Ejemplo 304 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **304**

A una solución de **304e** (80 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (4 ml) y metanol (4 ml) se le añadió NaBH₄ (9,7 mg, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se desactivó con NH₄Cl acuoso (10 ml) y se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **304** (23,5 mg, 29 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 628,8. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo 305a 6-cloro-4-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **305a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amino **304b** (392 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (446 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron xantphos (115 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **305a** (412 mg, 61 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 338,9

Ejemplo 305b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-[[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo **305b**

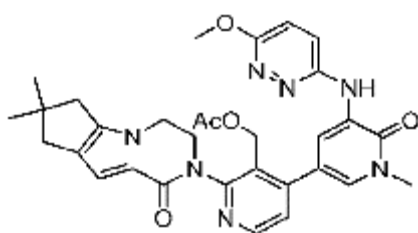
Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **305a** (200 mg, 0,60 mmol), ácido {3-[(acetoximetil)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il]borónico **199e** (238 mg, 0,60 mmol), K₃PO₄ (254 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio (98 mg, 1,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,030 mmol) y acetonitrilo/agua (8/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano (30 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **305b** (169 mg, 43 %) como un sólido amarillo. EM-ESI:

[M+H]⁺ 655,9

Ejemplo 305 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **305**

A una solución de **305b** (160 mg, 0,24 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (6/4/3 ml) se le añadió hidróxido de litio (29 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró a presión. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **305** como un sólido blanco (88 mg, 60%). EM-ESI: [M+H]⁺ 614,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,59-4,57 (m, 3H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H, solapamiento), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 306a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **306a**



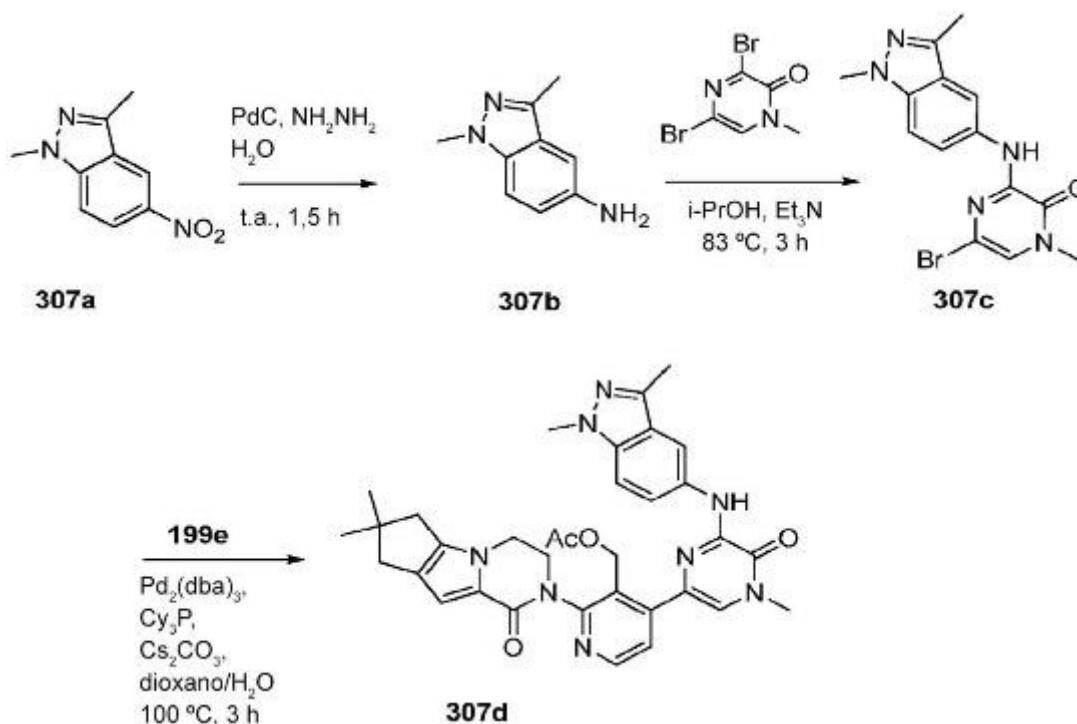
306a

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6-metoxipiridazin-3-amina (65 mg, 0,52 mmol), XantPhos (29 mg, 0,050 mmol), Pd₂dba₃ (45 mg, 0,050 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (281 mg, 0,52 mmol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El acetato de etilo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **306a** (180 mg, 60 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 584,3.

Ejemplo 306 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **306**

Una mezcla de **306a** (180 mg, 0,32 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (84 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El acetato de etilo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **306** (80 mg, 49 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 542,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,94-4,93 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 307a 1,3-dimetil-5-nitro-1*H*-indazol **307a**



A una solución de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)etanona (500 mg, 2,5 mmol) en etanol anhidro (15 ml) se le añadió clorhidrato de 1,1-dimetilhidracina (3,38 g, 35,0 mmol) bajo protección con nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h y se evaporó a presión reducida para dar **307a** bruto (3,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,2

Ejemplo 307b 1,3-dimetil-1H-indazol-5-amina **307b**

A una solución de **307a** (bruto, 2,5 mmol) en etanol (95 %, 30 ml) se le añadió NH_2NH_2 acuosa (1,25 g, 25,0 mmol), Pd/C (100 mg) bajo protección con nitrógeno. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó a partir de etanol anhidro (5 ml) para dar **307b** como un sólido blanco (340 mg, 84 % en dos etapas). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 162,3

Ejemplo 307c 5-bromo-3-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilamino-1-metilpirazin-2(1H)-ona **307c**

A una solución de **307b** (280 mg, 1,74 mmol) en *i*-propanol (7 ml) se le añadió trietilamina (352 mg, 3,48 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (H-005) (700 mg, 2,61 mmol). Después de agitarse a reflujo durante 6 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con *i*-propanol (2 X 2 ml) y se secó a 60 °C a presión reducida para dar **307c** como un sólido marrón (560 mg, 92 %). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,8.

Ejemplo 307d Acetato de (4-{6-[(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **307d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **307c** (300 mg, 0,86 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), agua (1 ml), acetato de [4-(dihidroxiboranil)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **199e** (512 mg, 1,28 mmol) y carbonato de cesio (560 mg, 1,72 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Cy_3P (96 mg, 0,34 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (79 mg, 0,086 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 X 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **307d** (230 mg, 43 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 620,9

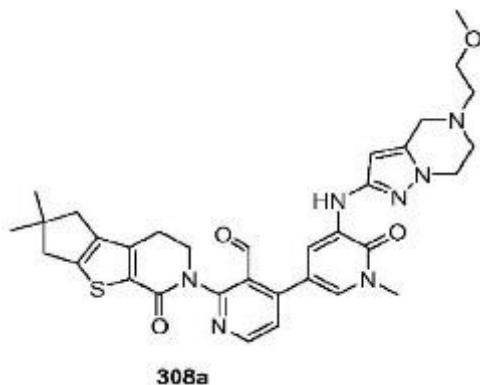
Ejemplo 307 3-[4-{6-[(1,3-dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il}-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **307**

Una mezcla de **307d** (230 mg, 0,37 mmol), hidróxido de litio (89 mg, 3,7 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **307** (41 mg, 19 %) como un sólido blanco. EM-

ESI: $[M+H]^+$ 578,4. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 2,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92-3,70 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

5

Ejemplo 308a 2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-carbaldehído **308a**



10

Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 304 y partiendo de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **109a** (250 mg, 0,693 mmol) y 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **304d** (595 mg, 0,1,386 mmol), se obtuvo **308a** como un sólido amarillo (250 mg, 57 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 628,3

15

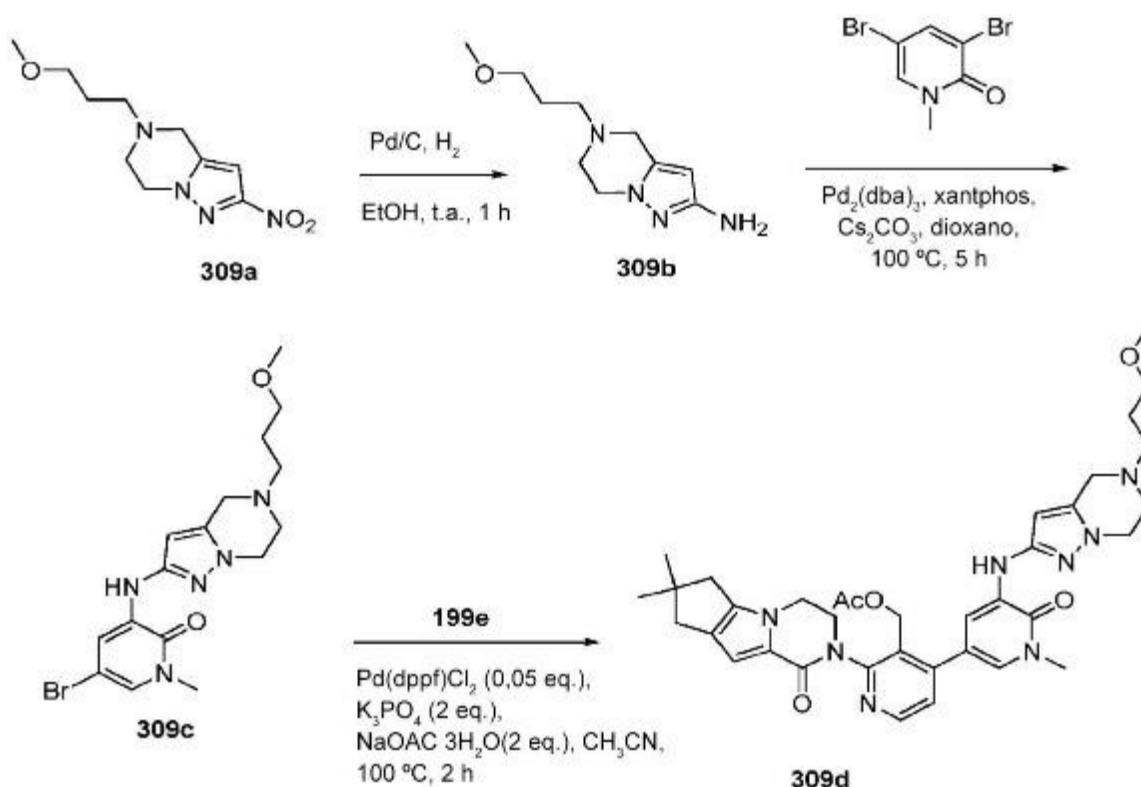
Ejemplo 308 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **308**

20

Siguiendo los procedimientos en el ejemplo 304 y partiendo de **308a** (230 mg, 0,366 mmol) y $NaBH_4$ (27,7 mg, 0,732 mmol), se obtuvo **308** como un sólido blanco (53,2 mg, 23 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 629,8. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,68-2,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

25

Ejemplo 309a 5-(3-metoxipropil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **309a**



Un frasco de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(3-metoxipropil)-3-nitro-1H-pirazolo **296c** (600 mg, 2,2 mmol), 3-metoxipropil-1-amina (595 mg, 6,6 mmol) y DMSO (6 ml). Se calentó a 120°C bajo irradiación con microondas durante 0,5 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 X 10 ml). La capa orgánica se secó y filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **309a** (350 mg, 66 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241,1

Ejemplo 309b 5-(3-metoxipropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **309b**

A una solución de **309a** (300 mg, 1,25 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 30 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (por medio de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se filtró a través de un tapón de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **309b** como un sólido amarillo (250 mg, 92 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 211,3

Ejemplo 309c 5-bromo-3-(5-(3-metoxipropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **309c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), **309b** (250 mg, 1,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (55 mg, 0,060 mmol), xantphos (70 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (782 mg, 2,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a 100°C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1) para dar **309c** (200 mg, 42 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396,2

Ejemplo 309d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[[5-(3-metoxipropil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **309d**

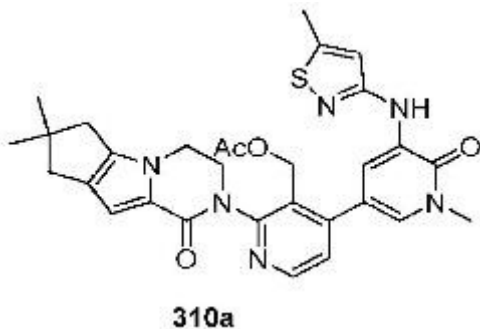
Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **309c** (120 mg, 0,30 mmol), ácido {3-[(acetoximetil)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridin-4-il]borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio monohidratado (82 mg, 0,60 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12 mg, 0,015 mmol) y acetonitrilo/agua (8/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100°C bajo protección con N_2 durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió

a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 10 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1) para dar **309d** (150 mg, 74 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 668,9

Ejemplo 309 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **309**

A una solución de **309d** (120 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (5/3/3 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (76 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **309** como un sólido blanco (85 mg, 76%). EM-ESI: [M+H]⁺ 627,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,64 (m, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 310a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-tiazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **310a**

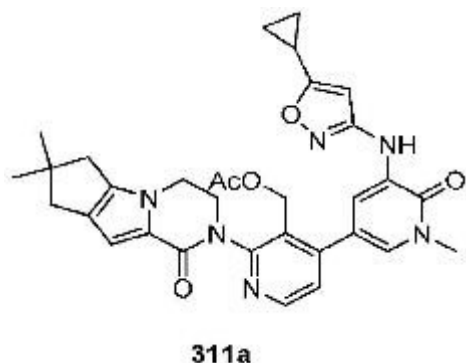


Un tubo sellado de 25 ml se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (150 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 5-metilisotiazol-3-amina (55 mg, 0,33 mmol), Cs₂CO₃ (183 mg, 0,56 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,030 mmol), XantPhos (35 mg, 0,060 mmol) y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 110 °C bajo irradiación con microondas durante 0,5 horas. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol 20:1 para dar **310a** como un sólido amarillo (50 mg, 31 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 573,2.

Ejemplo 310 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **310**

A una solución de **310a** (50 mg, 0,090 mmol) en THF/ *i*-propanol/agua (4 ml/4 ml/1 ml) se le añadió hidróxido de litio (21 mg, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar a un sólido amarillo, que se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **310** como un sólido amarillo (20 mg, 43 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 530,8. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,66-4,47 (m, 2H), 4,28-4,27 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,52-2,50 (m, solapamiento, 5H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 311a Acetato de (4-{5-[(5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **311a**

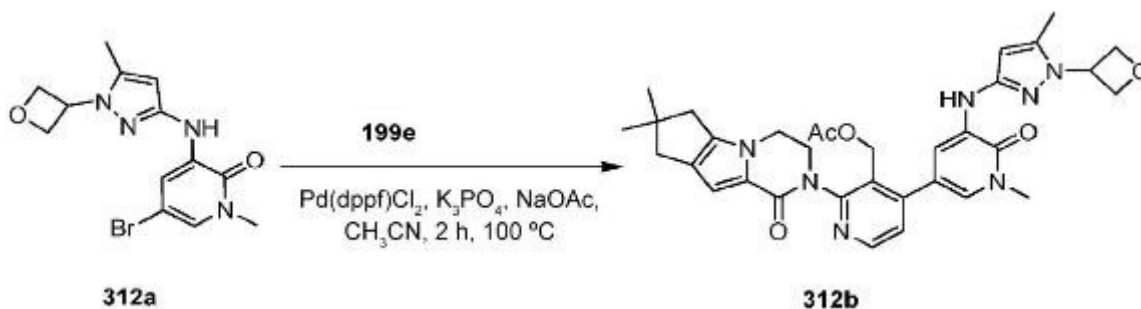


Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-ciclopropilisoxazol-3-amina (80 mg, 0,65 mmol), XantPhos (29 mg, 0,050 mmol), Pd₂dba₃ (45 mg, 0,050 mmol), acetato de 4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **273a** (350 mg, 0,65 mmol), Cs₂CO₃ (390 mg, 1,2 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **311a** (120 mg, 32 %) como un sólido marrón. EM-ESI: [M+H]⁺ 583,2.

Ejemplo 311 3-[4-[5-[(5-ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidroclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **311**

Una mezcla de **311a** (120 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (80 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **311** (65 mg, 58 %) como un sólido amarillo pálido. EM-ESI: [M+H]⁺ 541,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,03-0,99 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 2H).

Ejemplo 312a 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **312a**



Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a** (200 mg, 0,71 mmol), 3-yodooxetano (647 mg, 3,53 mmol), Cs₂CO₃ (1150 mg, 3,53 mmol) y acetonitrilo (5 ml) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar el **312a** como un sólido amarillo (120 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 339,1

Ejemplo 312b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il}metilo) **312b**

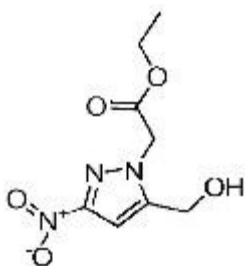
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **312a** (170 mg, 0,50 mmol), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il)borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), CH₃COONa (82 mg, 1,00 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con

diclorometano/metanol 50:1 para dar **312b** como un sólido blanco (172 mg, 56 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 612,4

Ejemplo 312 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **312**

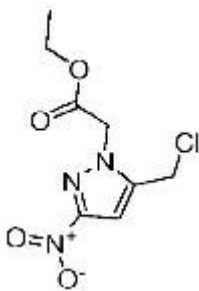
Una mezcla de **312b** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (14 mg, 0,60 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (6/4/2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (10 ml) y diclorometano (3 X 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **312** como un sólido blanco (54 mg, 64 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 569,9. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 3H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Ejemplo 313a 2-(5-(hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo **313a**



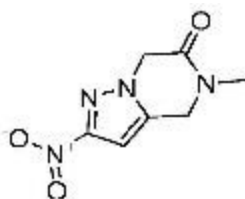
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetonitrilo (30 ml), (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (1,43 g, 10,0 mmol), Cs_2CO_3 (490 mg, 1,5 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (2,00 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **313a** (1,65 g, 72 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 229,9

Ejemplo 313b 2-(5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo **313b**



A una mezcla de **313a** (1,50 g, 6,55 mmol) en $CHCl_3$ (60 ml) enfriada a 0 °C se le añadió lentamente $SOCl_2$ (2,34 g, 19,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. Esta mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. A continuación, se enfrió a 0 °C y se desactivó con agua. La capa orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **313b** (1,1 g, 68 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 247,9

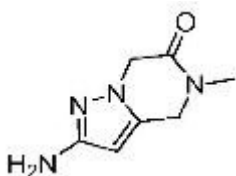
Ejemplo 313c 5-metil-2-nitro-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313c**



A una solución de **313b** (1,0 g, 4,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió una solución de CH_3NH_2 (1,07 g,

12,0 mmol, 35 % en metanol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **313c** (450 mg, 57 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 196,9

Ejemplo 313d 2-amino-5-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313d**

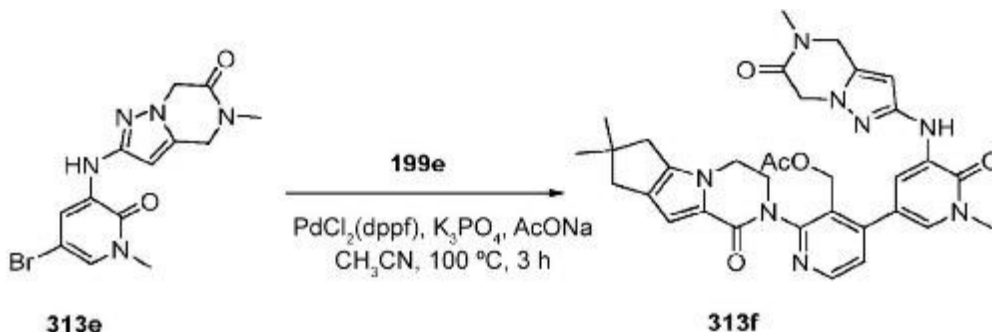


A una solución de **313c** (450 mg, 2,3 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 400 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (por medio de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se filtró a través de un tapón de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **313d** como un sólido amarillo (320 mg, 84 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM-ESI: [M+H]⁺ 167,1

Ejemplo 313e 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313e**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **313d** (300 mg, 1,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (482 mg, 1,8 mmol), carbonato de cesio (1,17 g, 3,6 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron xantphos (104 mg, 0,18 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (82 mg, 0,090 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1) para dar **313e** (390 mg, 61 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 313f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-((5-metil-6-oxo-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **313f**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **313e** (150 mg, 0,43 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (170 mg, 0,43 mmol), K₃PO₄ (183 mg, 0,86 mmol), acetato de sodio (71 mg, 0,86 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **313f** (131 mg, 49 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 625,3.

Ejemplo 313 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **313**

Una mezcla de **313f** (130 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 7 ml) y agua (2 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (3 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **313** (60 mg, 49 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 582,8. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* =

2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,95 (s.a., 1H), 4,62-4,54 (m, 4H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 314a 1-(6-nitropiridin-3-il)azetidín-3-ol **314a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (50 ml), 5-fluoro-2-nitropiridina (1,2 g, 7,9 mmol), K_2CO_3 (2,1 g, 15,8 mmol) y clorhidrato de azetidín-3-ol (1,3 g, 11,9 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1) para dar **314a** (1,1 g, 73 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 196,0.

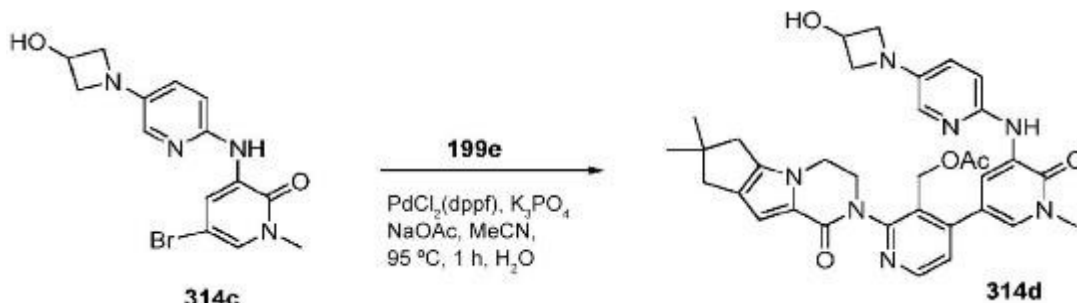
Ejemplo 314b 1-(6-aminopiridin-3-il)azetidín-3-ol **314b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **314a** (1,0 g, 5,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 10 % humedecido, 100 mg) y etanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **314b** como un sólido amarillo (792 mg, 85 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 166,1.

Ejemplo 314c 5-bromo-3-(5-(3-hidroxiazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **314c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **314b** (792 mg, 4,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (440 mg, 0,48 mmol), XantPhos (555 mg, 0,96 mmol), Cs_2CO_3 (3,1 g, 9,6 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 3,0 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1) para dar **314c** como un sólido amarillo (1,5 g, 89 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 351,1.

Ejemplo 314d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-[[5-(3-hidroxiazetidín-1-il)piridin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)piridin-3-il)metilo **314d**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **314c** (176 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (198 mg, 0,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (212,0 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio (82,0 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 hora. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **314d** bruto como un sólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 623,8.

Ejemplo 314 3-[4-[5-[[5-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **314**

Una mezcla de **314d** (producto bruto 311,5 mg, 0,50 mmol) e hidróxido de litio hidratado (300 mg, 12,5 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (10 ml) y diclorometano (3 X 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **314** (46 mg, dos etapas: 16 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 581,9. RMN de ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 4H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 2H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,31-2,30 (m, 1H), 1,27 (s, 6H).

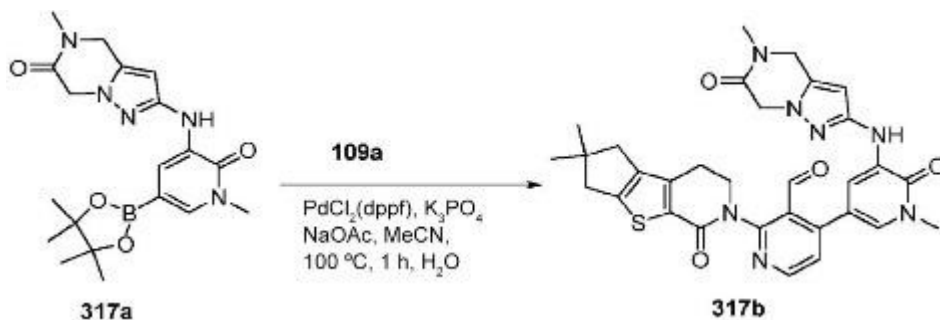
Ejemplo 315 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidin-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **315**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona con 2-aminopiridina, se preparó **315**. 27,3 mg, rendimiento de un 60 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,95 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,47 (m, 1H), 4,17 - 4,21 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (dt, J = 11,1, 6,6 Hz, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 3H), 1,22 (s, 6H). ES-EM m/z 611,4 [$M+1$].

Ejemplo 316 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **316**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina con 2-aminopiridina, se preparó **316**. 43,2 mg, rendimiento de un 84 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,19 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 3,82 - 3,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H). ES-EM m/z 558,3 [$M+1$].

Ejemplo 317a 5-metil-2-(1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **317a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313e** (270 mg, 1,0 eq., 0,68 mmol), Pin2B2 (863,6 mg, 5,0 eq., 3,4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62,4 mg, 0,1 eq., 0,068 mmol), X-Phos (64,8 mg, 0,2 eq., 0,14 mmol), acetato de potasio (200 mg, 3,0 eq., 2,04 mmol) y dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **317a** bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [$M+H$] $^+$ 399,9.

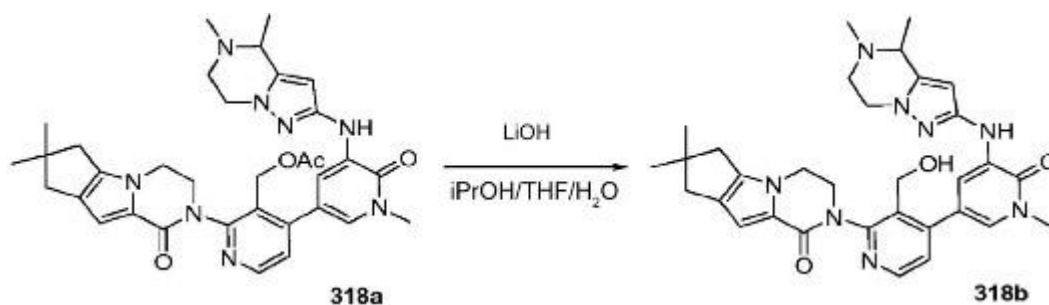
Ejemplo 317b 2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il]-4-[1-metil-5-((5-metil-6-oxo-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-carbaldehído **317b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **317a** (100 mg, 0,28 mmol), 4-cloro-2-[4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il]piridin-3-carbaldehído **109a** (112 mg, 0,28 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22,9 mg, 0,028 mmol), K_3PO_4 (118,7 mg, 0,56 mmol), acetato de sodio (45,9 mg, 0,56 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1) para dar **317b** como un sólido amarillo (60 mg, 36 %). EM-ESI: [$M+H$] $^+$ 597,8.

Ejemplo 317 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **317**

Una mezcla de **317b** (60 mg, 0,10 mmol) y NaBH_4 (11,3 mg, 0,30 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se desactivó con agua (15 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **317** (15 mg, 25 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [$M+H$] $^+$ 599,8. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,82-4,66 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,42-4,33 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 318a Acetato de {4-[5-({4,5-dimetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-il}metilo **318a**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **287i** (123 mg, 1,0 eq., 0,74 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]piridin-3-il]metilo **273a** (400 mg, 1,0 eq., 0,74 mmol), Pd₂(dba)₃ (68 mg, 0,1 eq., 0,074 mmol), Xantphos (86 mg, 0,2 eq., 0,148 mmol), Cs₂CO₃ (487 mg, 2,0 eq., 1,48 mmol) y dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 20:1 para dar **318a** como un sólido marrón (221 mg, 48 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 624,9

Ejemplo 318b 10-{4-[5-({4,5-dimetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piridin-2-il}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **318b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **318a** (200 mg, 1,0 eq., 0,32 mmol), hidróxido de litio (38 mg, 5,0 eq., 1,60 mmol), *i*-propanol/THF (8/8 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. Se añadió el residuo dividido entre agua y diclorometano. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar la mezcla racémica **318b** como un sólido amarillo (91 mg, 43 %).

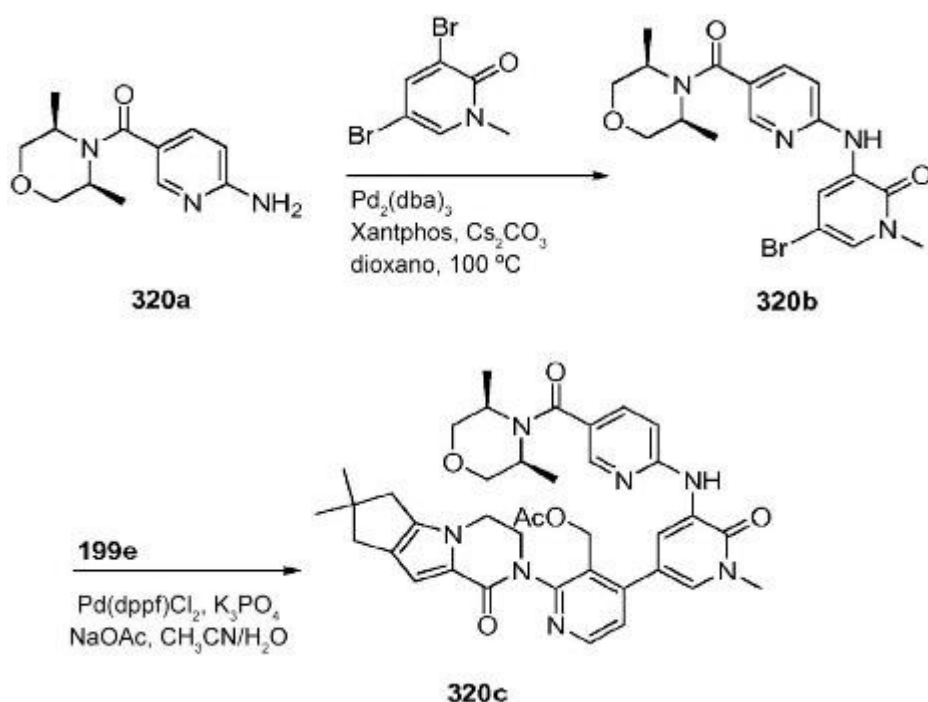
Ejemplo 318 (R)-2-(5-((4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **318**

La resolución de HPLC quiral (columna: OZ-H, metanol al 100 % (acetato de etilo al 0,1 %)) de **318b** separó los enantiómeros **318** y **319**. **318**: EM-ESI: [M+H]⁺ 582,8. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, solapamiento, 4H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 319 (S)-2-(5-((4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **319**

La resolución de HPLC quiral (columna: OZ-H, metanol al 100 % (acetato de etilo al 0,1 %)) de **318b** racémico separó los enantiómeros **318** y **319**. **319**: EM-ESI: [M+H]⁺ 582,8. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, solapamiento, 4H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 320a (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a**



A una solución de (3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolina (1,15 g, 10 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió HATU (3,8 g, 10 mmol), DIPEA (2,6 g, 20 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (1,38 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. A continuación, se filtró y el filtrado se purificó con Combiflash (A: NH_4HCO_3 al 1 %/agua, B: acetonitrilo) para dar **320a** (650 mg, 27 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,1.

Ejemplo 320b 5-bromo-3-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **320b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **320a** (160 mg, 1,0 eq., 0,68 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (273 mg, 1,5 eq., 1,02 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64 mg, 0,1 eq., 0,070 mmol), Xantphos (79 mg, 0,2 eq., 0,14 mmol), Cs_2CO_3 (444 mg, 2,0 eq., 1,36 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar **320b** (190 mg, 66 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,8.

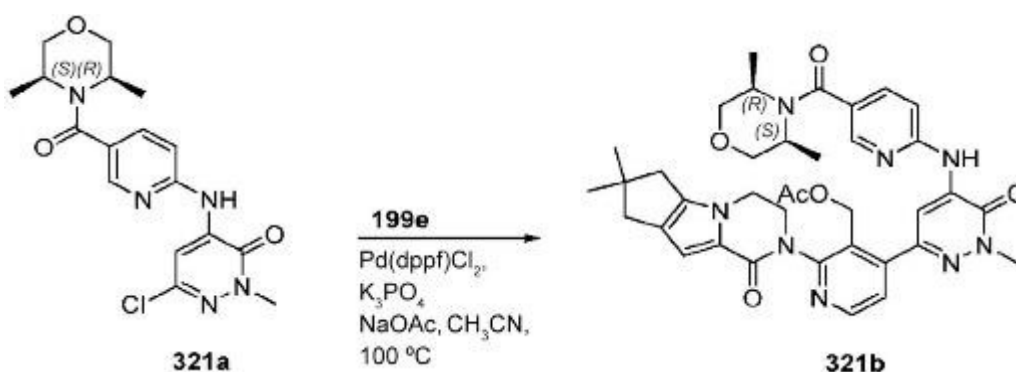
Ejemplo 320c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **320c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **320b** (150 mg, 1,0 eq., 0,36 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (286 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (29 mg, 0,10 eq., 0,040 mmol), K_3PO_4 (153 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), acetato de sodio (59 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 90°C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **320c** (161 mg, 64 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 693,8

Ejemplo 320 3-[4-[5-[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **320**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **320b** (145 mg, 1,0 eq., 0,21 mmol), hidróxido de litio (26 mg, 5,0 eq., 1,05 mmol), THF (4,0 ml), *i*-propanol (4,0 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 15 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **320** (35 mg, 26 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 651,9

Ejemplo 321a 6-cloro-4-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3 (2H)-ona **321a**



Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a** (235 mg, 1,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona (232 mg, 1,05 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (6,0 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (116 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (70 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 X 10 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:10) para dar **321a** (140 mg, 37 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 378,3

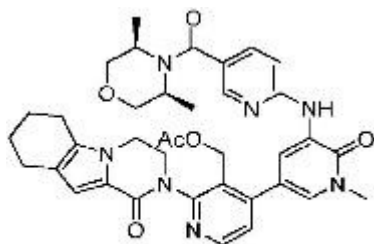
Ejemplo 321b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo **321b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **321a** (140 mg, 0,37 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il}piridin-3-il)metilo **199e** (355 mg, 0,74 mmol), K₃PO₄ (157 mg, 0,74 mmol), acetato de sodio (61 mg, 0,74 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (36 mg, 0,040 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1,5 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **320b** (105 mg, 41 %) como un sólido negro. EM-ESI: [M+H]⁺ 695,3

Ejemplo 321 3-[4-[5-[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **321**

A una solución de **321b** (105 mg, 0,15 mmol) en THF/-propanol/agua (2/1/0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa (A: NH₄HCO₃ al 1 %/agua, B: acetonitrilo) para dar **321** (100 mg, 95 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 652,8. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,01-4,00 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,21 (s, 6H)

Ejemplo 322a Acetato de (4-(5-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)piridin-3-il)metilo **322a**

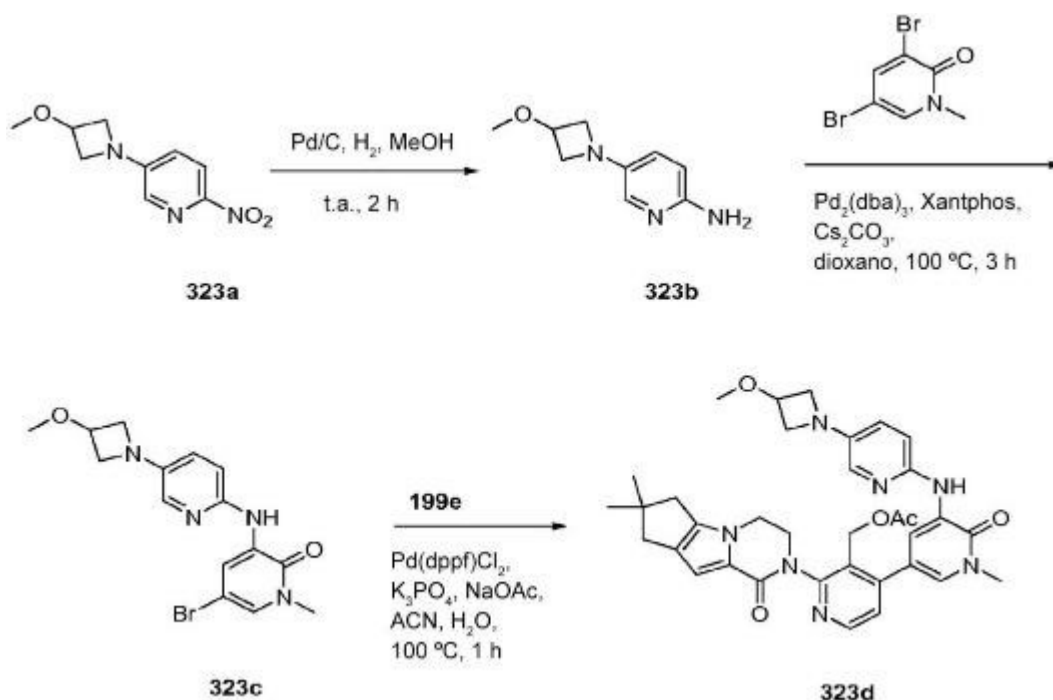
**322a**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a** (120 mg, 0,50 mmol), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)piridin-3-il)metilo **217a** (262 mg, 0,50 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (45 mg, 0,050 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 X 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80/1 a 50/1) para dar **322a** (200 mg, 59%) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 680,3

Ejemplo 322 2-[4-[5-[[5-[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1-ona **322**

A una solución de **322a** (136 mg, 0,20 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (4/2/1 ml) se le añadió hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 2 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa (A: NH_4HCO_3 al 1 %/agua, B: acetonitrilo) para dar **322** (50 mg, 40 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 638,3. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,94 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,95 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,23-3,99 (m, 5H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, solapamiento, 5H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H)

Ejemplo 323a 5-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-nitropiridina **323a**



30

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se equipó con un condensador de reflujo se cargó con clorhidrato de 3-metoxiazetidina (1,0 g, 8,09 mmol), 5-bromo-2-nitropiridina (1,97 g, 9,71 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (370,1 mg, 0,404 mmol),

5 Xantphos (467,6 mg, 0,809 mmol), Cs₂CO₃ (7,9 g, 24,3 mmol) y dioxano (50 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **323a** como un sólido amarillo (1,63 g, 96 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 210,2

Ejemplo 323b 5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-2-amina **323b**

10 A una solución de **323a** (1,5 g, 7,17 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (150 mg). El sistema se evacuó y, a continuación, se rellenó con H₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **323b** como un aceite amarillo (1,2 g, 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 180,1

15 Ejemplo 323c 5-bromo-3-(5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **323c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se equipó con un condensador de reflujo se cargó con **323b** (1,2 g, 6,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,14 g, 8,04 mmol), Pd₂(dba)₃ (306,5 mg, 0,335 mmol), Xantphos (387,3 mg, 0,67 mmol), Cs₂CO₃ (4,37 g, 13,4 mmol) y dioxano (50 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar **323c** como un sólido marrón (1,16 g, 47 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 364,8.

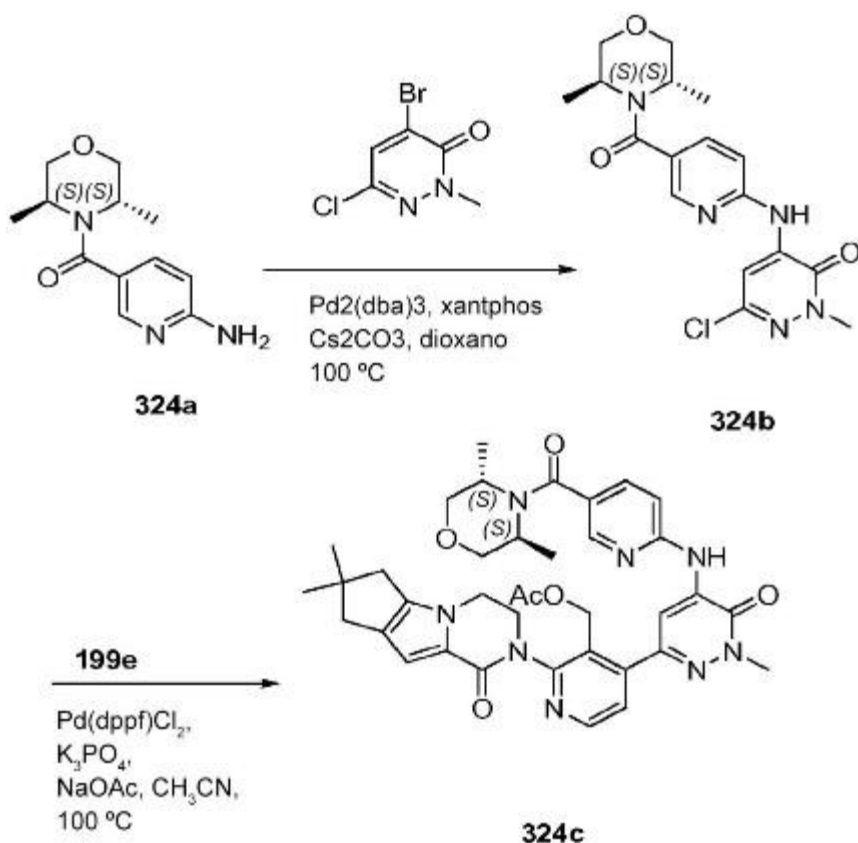
25 Ejemplo 323d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **323d**

30 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se equipó con un condensador de reflujo se cargó con **323c** (150 mg, 0,411 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (326,5 mg, 0,822 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (16,8 mg, 0,0205 mmol), K₃PO₄ (174,3 mg, 0,822 mmol), acetato de sodio (67,5 mg, 0,822 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (5 gotas). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **323d** como un aceite amarillo (180 mg, 68,7 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 637,8

40 Ejemplo 323 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(3-metoxiazetidín-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **323**

A una solución de **323d** (160 mg, 0,251 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (95 mg, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. A continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **323** (33,8 mg, 23%) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 595,8. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,31-4,19 (m, 4H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 324a (6-aminopiridin-3-il)((3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **324a**



A una solución de (3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina (115 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (380 mg, 1,0 mmol), DIPEA (260 mg, 2,0 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (138 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se filtró y purificó con Combiflash (A: NH_4HCO_3 al 1 %/agua, B: acetonitrilo) para dar **324a** (80 mg, 34 %) como un sólido amarillo. EM (ESI): 236,1 (M+H).

Ejemplo 324b 6-cloro-4-(5-((3S,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **324b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (8 ml), carbonato de cesio (221 mg, 0,68 mmol), **324a** (80 mg, 0,34 mmol) y 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (80 mg, 0,36 mmol). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos, se añadieron Xantphos (40 mg, 0,068 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (24 mg, 0,034 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 X 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 para acetato de etilo al 100 %) para dar **324b** (40 mg, 31 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378,3

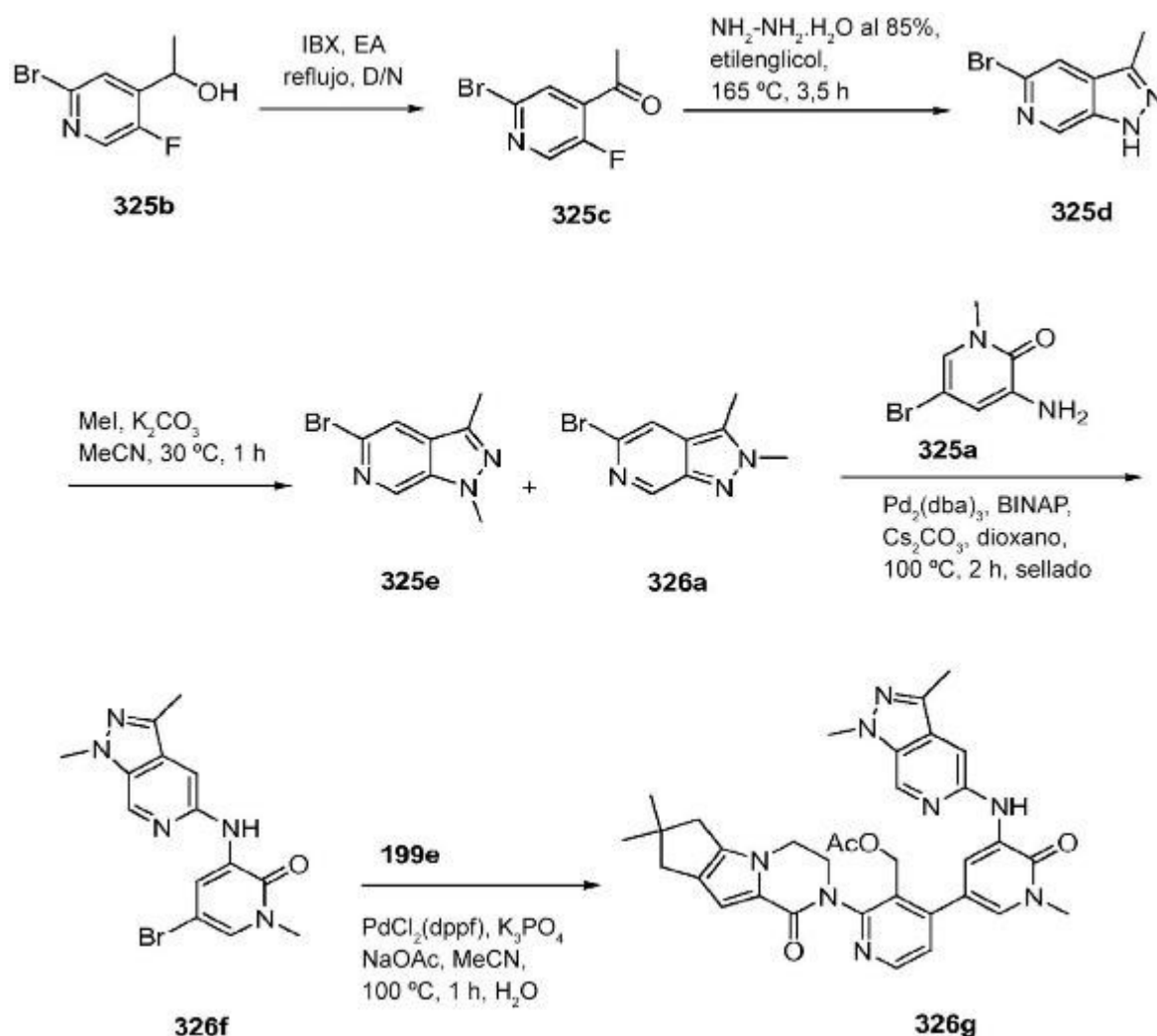
Ejemplo 324c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(3S,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo **324c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **324b** (40 mg, 0,11 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il}piridin-3-il)metilo **199e** (105 mg, 0,22 mmol), K_3PO_4 (47 mg, 0,22 mmol), acetato de sodio (18 mg, 0,22 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (20 mg, 0,022 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (6 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100°C bajo protección con N_2 durante 1,5 h. El análisis mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **324c** (40 mg, 52 %) como un sólido negro. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 695,3

Ejemplo 324 3-[4-[5-[(3S,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **324**

A una solución de **324c** (40 mg, 0,057 mmol) en THF/ *i*-propanol/agua (1/1/0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (14 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa (A: NH₄HCO₃ al 1 %/agua, B: acetonitrilo) para dar **324** (10 mg, 27,7 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 653,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,21 (s, 6H)

Ejemplo 325a 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325a**



15

A una solución de 5-bromo-3-(difenilmetilenoamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (**325a**) (3,82 g, 10,4 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (7,8 ml, 31,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter metil-*tert*-butílico y se filtró. El sólido se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). El pH de la mezcla resultante se ajustó a entre 7 y 8 añadiendo gradualmente K₂CO₃. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar **325a** como un sólido amarillo (1,1 g, 52 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 202,9.

20

Ejemplo 325b 1-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)etanol **325b**

25

A un matraz de 3 bocas de 250 ml se le añadió una solución (20 ml) de 2-bromo-5-fluoropiridina (8,80 g, 50 mmol) en THF. A -78 °C, a la solución se le añadió gota a gota LDA (25,0 ml, 50 mmol, 2,5 M en THF). Después de agitar durante 5 min, se añadió gota a gota diisopropilamina (7,0 ml, 50 mmol) por medio de una jeringa y la mezcla se agitó a -78 °C durante 4 h. Se añadió gota a gota una solución de acetaldehído (11 ml, 55 mmol, 5 M en THF) en THF por

medio de una jeringa. Los contenidos se retiraron del baño frío y se agitaron con calentamiento a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se agitó vigorosamente durante 5 min. Los contenidos se concentraron a presión reducida y el residuo se extrajo con éter etílico (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 5:1) para dar **325b** (8,0 g, 72,7 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 220,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 325c 1-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)etanona **325c**

Una mezcla de **325b** (7,5 g, 34,2 mmol) y ácido 2-yodooxibenzoico (38,4 g, 137 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se agitó a 85 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 20:1 a 10:1) para dar **325c** (6,8 g, 92 %) como un aceite amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 217,9.

Ejemplo 325d 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina **325d**

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadió etilenglicol seco (30 ml) y **325c** (4,3 g, 20 mmol). A continuación, se añadió gota a gota hidracina hidratada (5,0 ml, 4,8 g, 81,6 mmol) por medio de una jeringa. La mezcla se calentó a 165 °C durante 3,5 h. La mezcla marrón anaranjada resultante se enfrió a temperatura ambiente y los contenidos se vertieron sobre una mezcla en agitación de 100 ml de hielo/agua (1:1), con lo que se produjo la precipitación. Después de agitar durante 10 min, se recogió el precipitado blanquecino, que se secó a vacío para dar **325d** como un sólido blanquecino (3,1 g, 74 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 211,9.

Ejemplo 325e 5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina **325e** y 5-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina **326a**

Una mezcla de **325d** (3,0 g, 14,2 mmol), CH₃I (2,40 g, 17,0 mmol) y K₂CO₃ (2,9 g, 21,3 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 8:1 para dar **325e** (920 mg, 29,0 %) como un sólido blanco y eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 para dar **326a** (390 mg, 12,0 %) como un sólido gris. EM-ESI: [M+H]⁺ 226,1.

Ejemplo 325f 5-bromo-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325f**

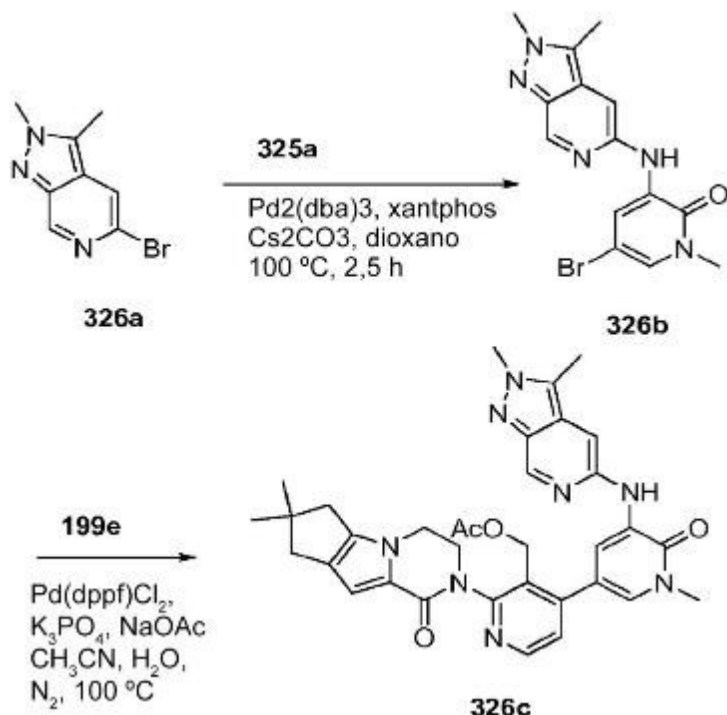
Un tubo sellado se cargó con **325e** (202 mg, 1,0 mmol), **325a** (337,5 mg, 1,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (91,7 mg, 0,10 mmol), BINAP (124,6 mg, 0,20 mmol), carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, el tubo sellado se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) para dar **325f** (140 mg, 40 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 348,2.

Ejemplo 325g Acetato de {4-[5-({1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **325g**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **325f** (120 mg, 0,35 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (417 mg, 1,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,035 mmol), K₃PO₄ (148,0 mg, 0,70 mmol), acetato de sodio (57,4 mg, 0,70 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **325g** como un sólido amarillo (70 mg, 33 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 620,8.

Ejemplo 325 3-[4-[5-({1,3-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il}amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **325**

Una mezcla de **325g** (60 mg, 0,10 mmol) e hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **325** como un sólido amarillo (20 mg, 31 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 578,8. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, solapamiento, 5H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 326b 5-bromo-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **326b**

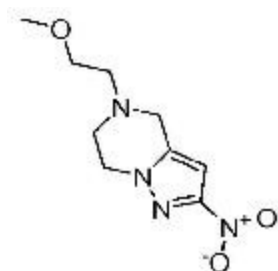
5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina **326a** from Ejemplo 325 (452 mg, 2,0 mmol), 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325a** (400 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos, se añadieron BINAP (124 mg, 0,2 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (140 mg, 0,2 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 X 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 para acetato de etilo al 100 %) para dar **326b** (160 mg, 23 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 348,3

15 **Ejemplo 326c** Acetato de {4-[5-((2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridin-3-il}metilo **326c**

20 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **326b** (160 mg, 0,46 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (300 mg, 0,69 mmol), K₃PO₄ (195 mg, 0,92 mmol), acetato de sodio (75 mg, 0,92 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (42 mg, 0,046 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (6 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1,5 h. El análisis mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 60:1 para dar **326c** (130 mg, 45 %) como un sólido negro. EM-ESI: $[M+H]^+$ 621,3

30 **Ejemplo 326** 3-[4-[5-[(2,3-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **326**

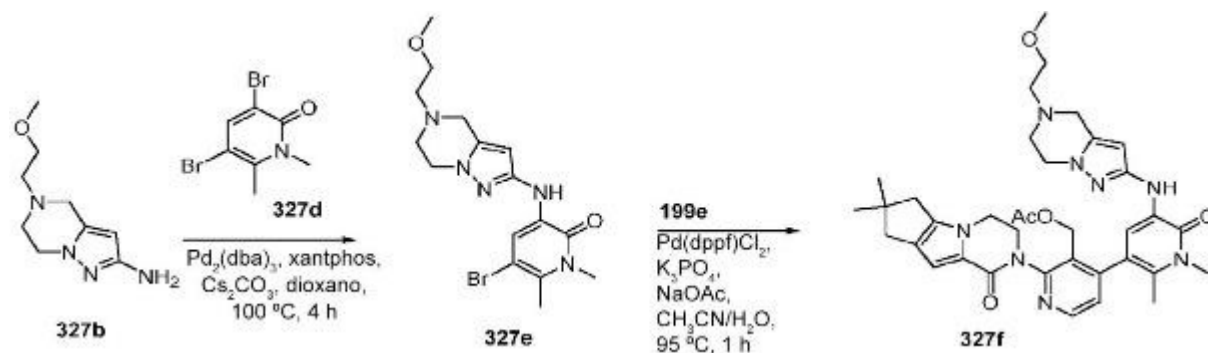
35 A una solución de **326c** (130 mg, 0,21 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (4/2/1 ml) se le añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, CLEM indicó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa (A: NH₄HCO₃ al 1 %/agua, B: acetonitrilo) para dar **326** (60 mg, 50 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 579,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, solapamiento, 5H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H)

Ejemplo 327a 5-(2-metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **327a**

5

10

A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmol) **209a** en acetonitrilo (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (311,9 mg, 2,26 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 h bajo irradiación con microondas. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **327a** como un sólido blanco (230 mg, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 227,0

Ejemplo 327b 5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **327b**

15

20

A una solución de **327a** (286 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd/C (28,6 mg). El sistema se evacuó y, a continuación, se rellenó con H_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **327b** como un sólido amarillo (240 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 197,0

Ejemplo 327c 3,5-dibromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona **327c**

25

Se suspendió 6-metil-piridin-2-ol (10,9 g, 0,10 mol) en diclorometano anhidro (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con un baño de enfriamiento de hielo/agua, se añadió lentamente en porciones N-bromosuccinimida (NBS) (11,4 g, 0,20 mol) durante un intervalo de tiempo de 5 minutos. La suspensión se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de esto, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó exhaustivamente con metanol y se secó a vacío para dar **327c** como un sólido blanco (22,7 g, 85 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 266.

30

Ejemplo 327d 3,5-dibromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona **327d**

35

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con DMF (50 ml), **327c** (10,0 g, 37,5 mmol), CH_3I (5,3 g, 37,5 mmol) y K_2CO_3 (7,8 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua (100 ml) y el sólido blanco resultante se recogió para dar **327d** (8,2 g, 78 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 280.

Ejemplo 327e 5-bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona **327e**

40

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **327b** (392 mg, 2,0 mmol), **327d** (562 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron xantphos (115 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 X 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

45

mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1) para dar **327e** (490 mg, 62 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 396,2

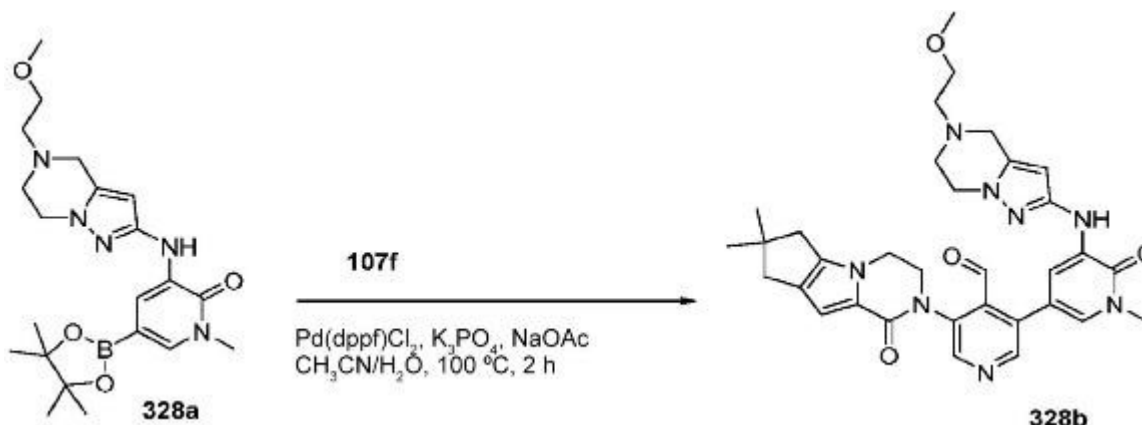
Ejemplo 327f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **327f**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **327e** (158 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il)borónico **199e** (159 mg, 0,40 mmol), K₃PO₄ (170 mg, 0,80 mmol), acetato de sodio (66 mg, 0,80 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,020 mmol) y acetonitrilo/agua (7/0,5 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. El análisis mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1) para dar **327f** (120 mg, 45 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 668,8

Ejemplo 327 3-[3-(hidroximetil)-4-{5-[(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **327**

A una solución de **327f** (120 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (6/4/3 ml) se le añadió hidróxido de litio (22 mg, 0,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (15 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **327** como un sólido blanco (55 mg, 49%). EM-ESI: $[M+H]^+$ 626,9. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,61 (s.a., 1H), 4,53-4,45 (m, 3H), 4,26-4,16 (m, 3H), 4,03-3,97 (m, 3H), 3,71-3,69 (m, 5H, solapamiento), 3,58 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 328a 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **328a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **296f** (330 mg, 0,86 mmol), Pin₂B₂ (329 mg, 1,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,043 mmol), X-phos (41 mg, 0,086 mmol), acetato de potasio (169 mg, 1,726 mmol) y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/N₂, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar **328a** como un aceite oscuro (240 mg, 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 348,3

Ejemplo 328b 3-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-{5-[(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-carbaldehído **328b**

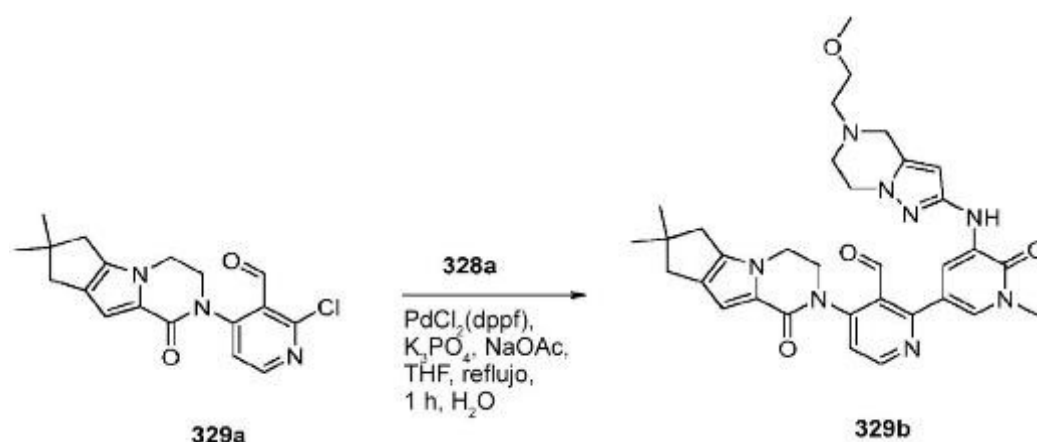
Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-carbaldehído **107f** (100 mg, 0,26 mmol), **328a** (110 mg, 0,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,026 mmol), acetato de sodio (50 mg, 0,50 mmol), K₃PO₄ (100 mg, 0,50 mmol) y acetonitrilo/agua (5 ml/1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 10:1 para dar **328b** (50 mg, 32 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 611,3.

Ejemplo 328 3-[4-(hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **328**

Una mezcla de **328b** (50 mg, 0,08 mmol) y NaBH_4 (8,0 mg, 0,20 mmol) en metanol (4 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. Se añadió el residuo extraído con diclorometano (2 X 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **328** (13 mg, 25 %) como un sólido amarillo pálido. EM-ESI: $[M+H]^+$ 613,3. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 3H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,71-3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,99 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 329a 2-cloro-4-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **329a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (612 mg, 3,0 mmol), 4-bromo-2-cloronicotinaldehído (2,0 g, 9,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (275 mg, 0,30 mmol), XantPhos (347 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (1,95 g, 6,0 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 97 °C durante la noche. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:2 para dar **329a** como un sólido amarillo (660 mg, 65 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 344,1.

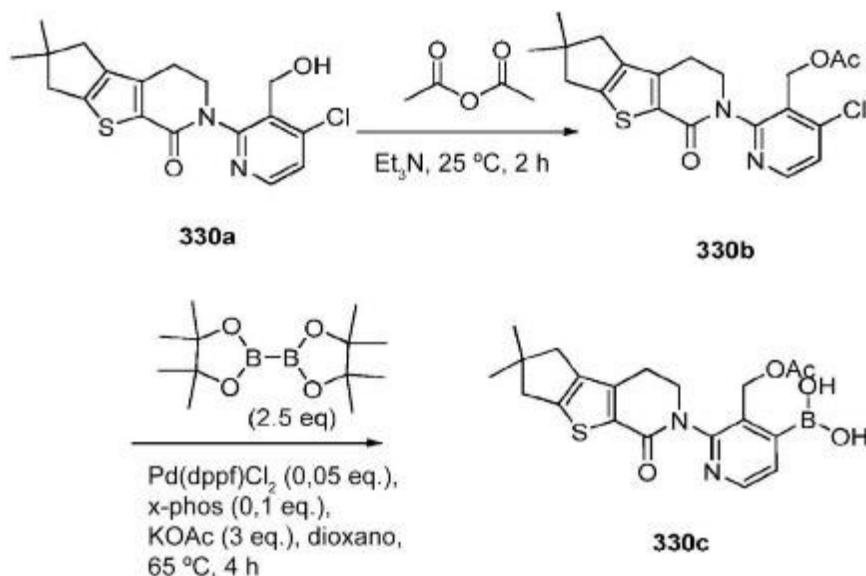
Ejemplo 329b 4-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-2-(5-{[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-carbaldehído **329b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **329a** (100 mg, 0,30 mmol), 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **328a** (257 mg, 0,60 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (49 mg, 0,60 mmol), agua (0,50 ml) y THF (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **329b** como un sólido marrón (60 mg, 34 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 611,3.

Ejemplo 329 3-[3-(hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **329**

Una mezcla de **329b** (50 mg, 0,080 mmol) y NaBH_4 (9,1 mg, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se desactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **329** (15 mg, 30 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 613,3. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,24-4,23 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 330a 10-[4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **330a**



Una mezcla de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-carbaldehído **109a** (1,2 g, 3,3 mmol), NaBH₄ (228 mg, 6,0 mmol) y metanol (10 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 X 15 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida para dar **330a** como un sólido amarillo pálido (1,0 g, 84 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 362,9

Ejemplo 330b Acetato de (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **330b**

Una mezcla de **330a** (1,0 g, 2,76 mmol), trietilamina (610 mg, 6,0 mmol) y anhídrido acético (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y el pH se ajustó a alrededor de 8 con NaHCO₃ (aq.). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 15 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 para dar **330b** como un sólido amarillo pálido (1,0 g, 90 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 405,2

Ejemplo 330c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **330c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **330b** (1,0 g, 2,47 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,87 g, 7,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,13 mmol), X-phos (125 mg, 0,25 mmol), acetato de potasio (500 mg, 5,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar **330c** (1,0 g, 98 %) como un aceite marrón sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 415,2.

Ejemplo 330d (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **330d**

Una mezcla de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (4,71 g, 30 mmol), BH₃/THF (75 ml, 1 mol/l, 75 mmol) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 4 M (19 ml, 75 mmol). Se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera (100:100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 X 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 1:1) para dar **330d** (3,5 g, 79 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 144,2

Ejemplo 330e 1-(5-(hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol **330e**

Un tubo sellado se cargó con **330d** (2,145 g, 15 mmol), Cs₂CO₃ (978 mg, 3,0 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (15 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 1:1) para dar **330e** (1,2 g, 38 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 216,2

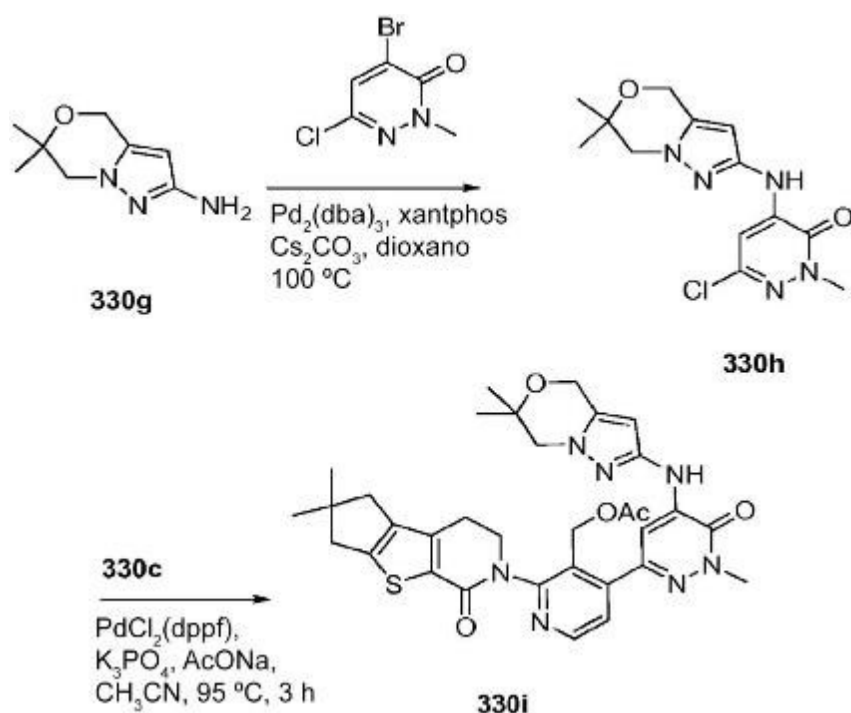
Ejemplo 330f 6,6-dimetil-2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina **330f**

A una solución de **330e** (1,1 g, 5,1 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite de vaselina, 246 mg, 6,14 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó durante 30 min, seguido de la adición de cloruro de *p*-toluensulfonilo (1169 mg, 6,14 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (de 9:1 a 2:1) para dar **330f** (228 mg, 22 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 198,3

Ejemplo 330g 6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **330g**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **330f** (0,21 g, 1,25 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 125 mg) y metanol (10 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **330g** (167 mg, 93 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 168,1

Ejemplo 330h 6-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **330h**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **330g** (250 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (669 mg, 3,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 mg, 0,15 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se lavó con acetato de etilo para dar **330h** como un sólido amarillo (209 mg, 45 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 310,1.

Ejemplo 330i Acetato de {4-[5-((6,6-dimetil-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **330i**

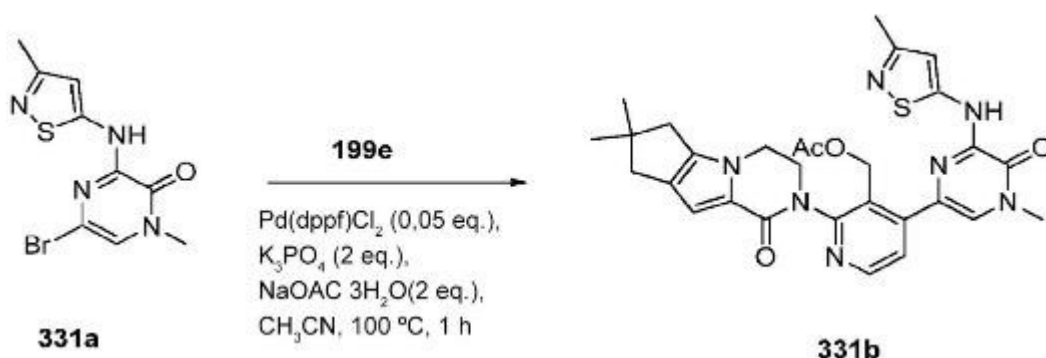
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **330h** (133 mg, 0,43 mmol), **330c** (178 mg, 0,43 mmol), acetato de sodio (71 mg, 0,86 mmol), K_3PO_4 (182 mg, 0,86 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35 mg, 0,043 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (0,5 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 95 °C

durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **330i** como un sólido amarillo (69 mg, 25 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 644,3.

5 Ejemplo 330 3-[4-[5-[(6,6-dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **330**

10 Una mezcla de **330i** (69 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 3,5 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). Se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar **330** (30 mg, 47 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 602,5. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,60-4,58 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

15 Ejemplo 331a 5-bromo-1-metil-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **331a**



20 Un tubo sellado equipado con un agitador magnético se cargó con 3-metilisotiazol-5-amina (170 mg, 1,5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (400 mg, 1,5 mmol), Pd(OAc)₂ (84 mg, 0,375 mmol), BINAP (116 mg, 0,188 mmol), K₂CO₃ (450 mg, 4,5 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 18 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 100:1 a 25:1) para dar **331a** (220 mg, 50 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 301,0.

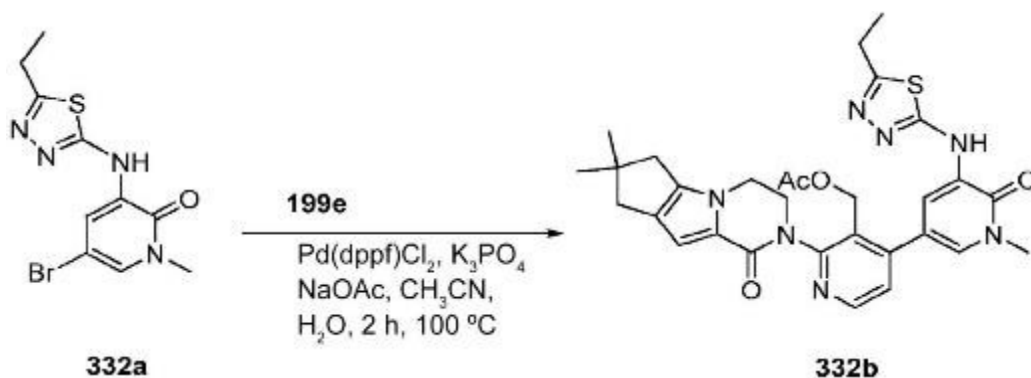
30 Ejemplo 331b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{4-metil-6-[(3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}piridin-3-il)metilo **331b**

35 Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **331a** (150 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoximetil)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il]borónico **199e** (400 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,025 mmol), K₃PO₄ (220 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio trihidratado (136 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 100/1 a 25/1) para dar **331b** (200 mg, 70 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 574,2.

40 Ejemplo 331 3-[3-(hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **331**

45 Una mezcla de **331b** (120 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (88 mg, 2,1 mmol) en THF/*i*-propanol (4:2, 6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **331** (50 mg, 45 %) como un sólido blanco. EM-ESI: $[M+H]^+$ 532,2. RMN de ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,32-5,39 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

50 Ejemplo 332a 5-bromo-3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **332a**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (500 mg, 3,88 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,55 g, 5,81 mmol), Pd₂(dba)₃ (357 mg, 0,39 mmol), XantPhos (451 mg, 0,78 mmol), Cs₂CO₃ (2,5 g, 7,67 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 90 °C y se filtró. El filtrado se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se filtró de nuevo para dar **332a** (574 mg, 47 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 315,1

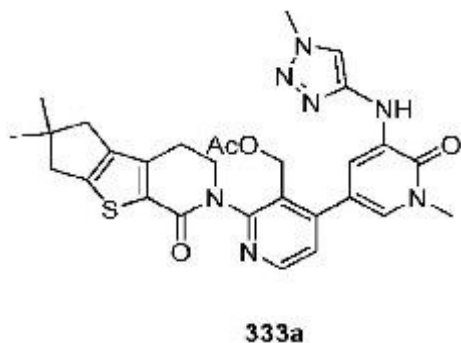
Ejemplo 332b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **332b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **332a** (200 mg, 0,63 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (754 mg, 1,89 mmol), PdCl₂(dppf) (51 mg, 0,063 mmol), K₃PO₄ (267 mg, 1,26 mmol), CH₃COONa (103 mg, 1,26 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (0,5 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **332b** como un sólido marrón (178 mg, 48 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 588,2

Ejemplo 332 3-[4-{5-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **332**

Una mezcla de **332b** (158 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (19 mg, 0,81 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (9 ml/6 ml/6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **332** como un sólido blanco (80 mg, 54 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 546,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,27-1,22 (m, solapamiento, 9H).

Ejemplo 333a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **333a**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **330c** (180 mg, 0,37 mmol), 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **292c** (125 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,025 mmol), acetato de potasio (80 mg,

0,80 mmol), K_3PO_4 (165 mg, 0,80 mmol) y acetonitrilo/agua (10 ml/1 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **333a** (150 mg, 71 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 574,1

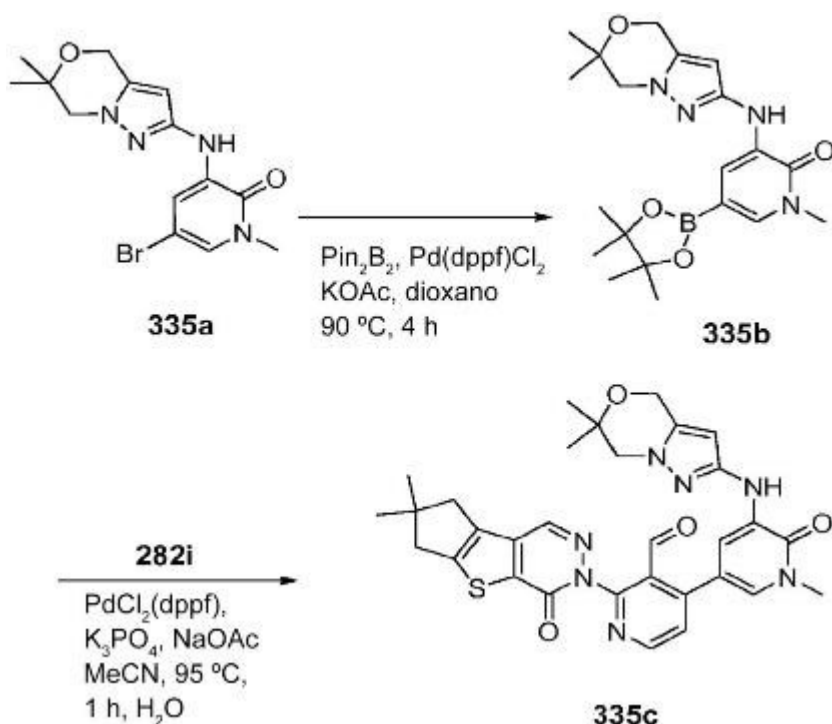
Ejemplo 333 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metil-1,2,4-triazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **333**

Una mezcla de **333a** (150 mg, 0,26 mmol) e hidróxido de litio hidratado (84 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación, se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **333** (52 mg, 38 %) como un sólido amarillo pálido. EM-ESI: $[M+H]^+$ 532,3. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48-8,47 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 4,97-4,95 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo 334 3-[4-[5-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **334**

Siguiendo los procedimientos del ejemplo 273, y sustituyendo 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina con 2-amino piridina, se dio **334** (8,7 mg, rendimiento de un 22 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,95 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,48 (dt, $J = 12,3, 5,2$ Hz, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 3H), 1,23 (s, 6H). ES-EM m/z 531,3 $[M+1]$.

Ejemplo 335a 5-bromo-3-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **335a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), 6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **330g** (167 mg, 1,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,10 mmol), XantPhos (116 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 100:1 para dar **335a** (210 mg, 60 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: $[M+H]^+$ 352,9

Ejemplo 335b 3-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **335b**

A una mezcla de **335a** (160 mg, 0,45 mmol) y 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (572 g, 2,25 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió PdCl₂(dppf) (36,8 mg, 0,045 mmol) y acetato de potasio (88,2 mg, 0,90 mmol). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar **335b**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 401,3.

Ejemplo 335c 4-[5-({6,6-dimetil-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridin-3-carbaldehído **335c**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **335b** (240 mg, 0,60 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridin-3-carbaldehído **282i** (107,7 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24,5 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (127,2 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (49,2 mg, 0,60 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 30:1 para dar **335c** como un sólido marrón (60 mg, 22 %, dos etapas). EM-ESI: [M+H]⁺ 598,2.

Ejemplo 335 3-[4-[5-[(6,6-dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **335**

Una mezcla de **335c** (50 mg, 0,080 mmol) y NaBH₄ (9,1 mg, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se desactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **335** (15 mg, 30 %) como un sólido amarillo. EM-ESI: [M+H]⁺ 600,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,92-2,91 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

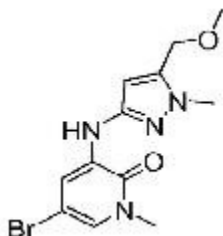
Ejemplo 336a 5-(metoximetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol **336a**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (8,8 g, 40 mmol), metóxido de sodio (4,3 g, 80 mmol) y metanol (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **336a** como un aceite amarillo (6,1 g, 90 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 172.

Ejemplo 336b 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina **336b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **336a** (4,0 g, 23 mmol), Pd/C (1,0 g) y etanol (100 ml). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **336b** como un aceite amarillo (3,3 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 142.

Ejemplo 336c 5-bromo-3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **336c**

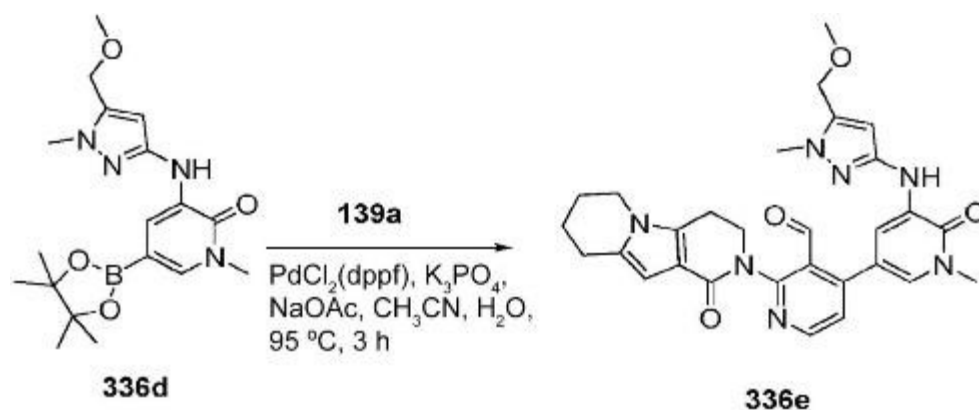


Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 335a, y partiendo de **335b** (1,7 g, 12 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,2 g, 12 mmol), se dio **336c** como un sólido amarillo (2,8 g, 71 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 327. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Ejemplo 336d 3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **336d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **336c** (600 mg, 1,83 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,39 g, 5,49 mmol), Pd₂(dba)₃ (183 mg, 0,20 mmol), X-phos (190 mg, 0,40 mmol), acetato de potasio (392 mg, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **336d** bruto como un aceite negro (400 mg, 75 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM-ESI: [M+H]⁺ 293,1

Ejemplo 336e 4-(5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **336e**

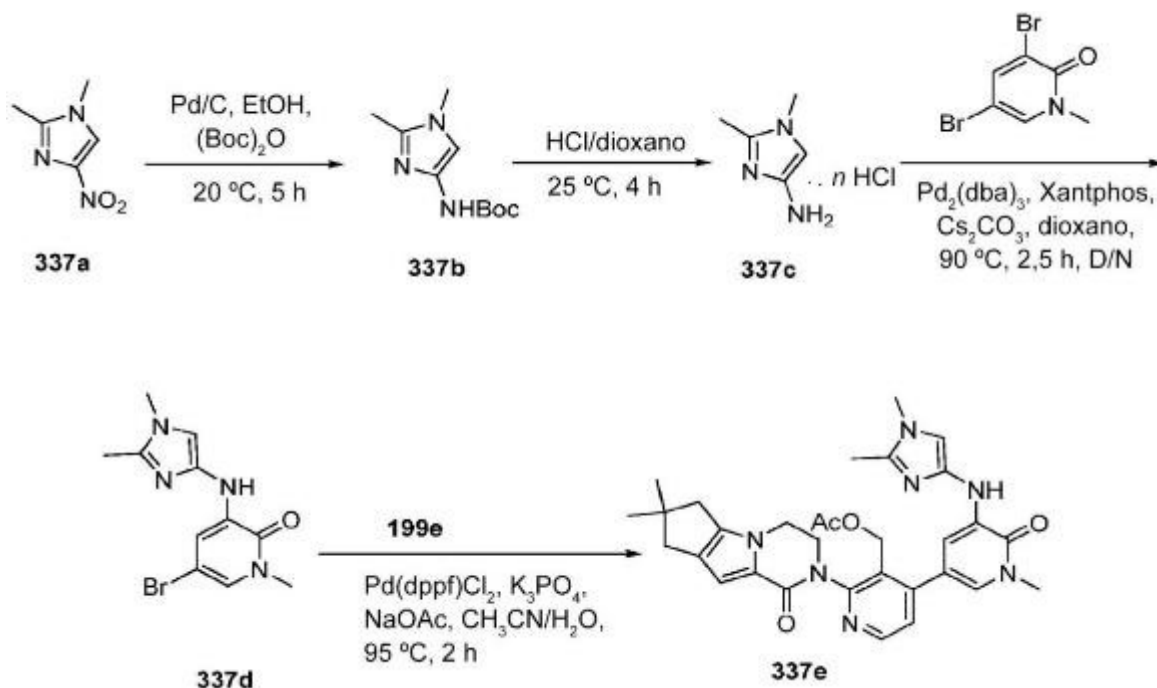


Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **336d** (368 mg, 0,98 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (270 mg, 0,82 mmol), PdCl₂(dppf) (60 mg, 0,082 mmol), K₃PO₄ (348 mg, 1,64 mmol), acetato de sodio (135 mg, 1,65 mmol), acetonitrilo (15 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 95 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 20:1 para dar **336e** (100 mg, 22 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 542,2

Ejemplo 336 2-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **336**

A una solución de **336e** (100 mg, 0,18 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió NaBH₄ (41 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y CLEM mostró que el material de partida había desaparecido. La reacción se desactivó con solución de HCl 1,0 M (10 ml) y se evaporó a presión reducida hasta que se destiló la mayor parte del metanol. El residuo se extrajo con diclorometano (3 X 15 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **336** como un sólido blanco (41 mg, 41%). EM-ESI: [M+H]⁺ 544,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 3H), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 337a 1,2-dimetil-4-nitro-1H-imidazol **337a**



A una mezcla de 2-metil-4-nitro-1H-imidazol (10,0 g, 78,7 mmol) y K_2CO_3 (21,7 g, 160 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió gota a gota CH_3I (13,4 g, 94 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. A continuación se añadió agua (200 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar **337a** como un sólido blanco (5,0 g, 45 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 142,1.

Ejemplo 337b 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **337b**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **337a** (2,0 g, 14,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 400 mg), $(Boc)_2O$ (9,22 g, 43,3 mmol), trietilamina (2,85 g, 28,2 mmol) y etanol (20 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 40:1 para dar **337b** (1,2 g, 40 %) como un sólido marrón. EM-ESI: $[M+H]^+$ 212,1

Ejemplo 337c Clorhidrato de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-amina **337c**

A una solución de **337b** (1,2 g, 5,68 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se le añadió HCl 3 M en dioxano (5,0 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se lavó mediante acetato de etilo para dar **337c** (450 mg, 55 %) como un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 112,2

Ejemplo 337d 5-bromo-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **337d**

Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **337c** (400 mg, 3,60 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (960 mg, 3,60 mmol), XantPhos (240 mg, 0,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (360 mg, 0,40 mmol), Cs_2CO_3 (4,69 g, 14,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (de 30:1 a 20:1) para dar **337d** como un sólido amarillo pálido (350 mg, 33 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 297,1.

Ejemplo 337e Acetato de (4-{5-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **337e**

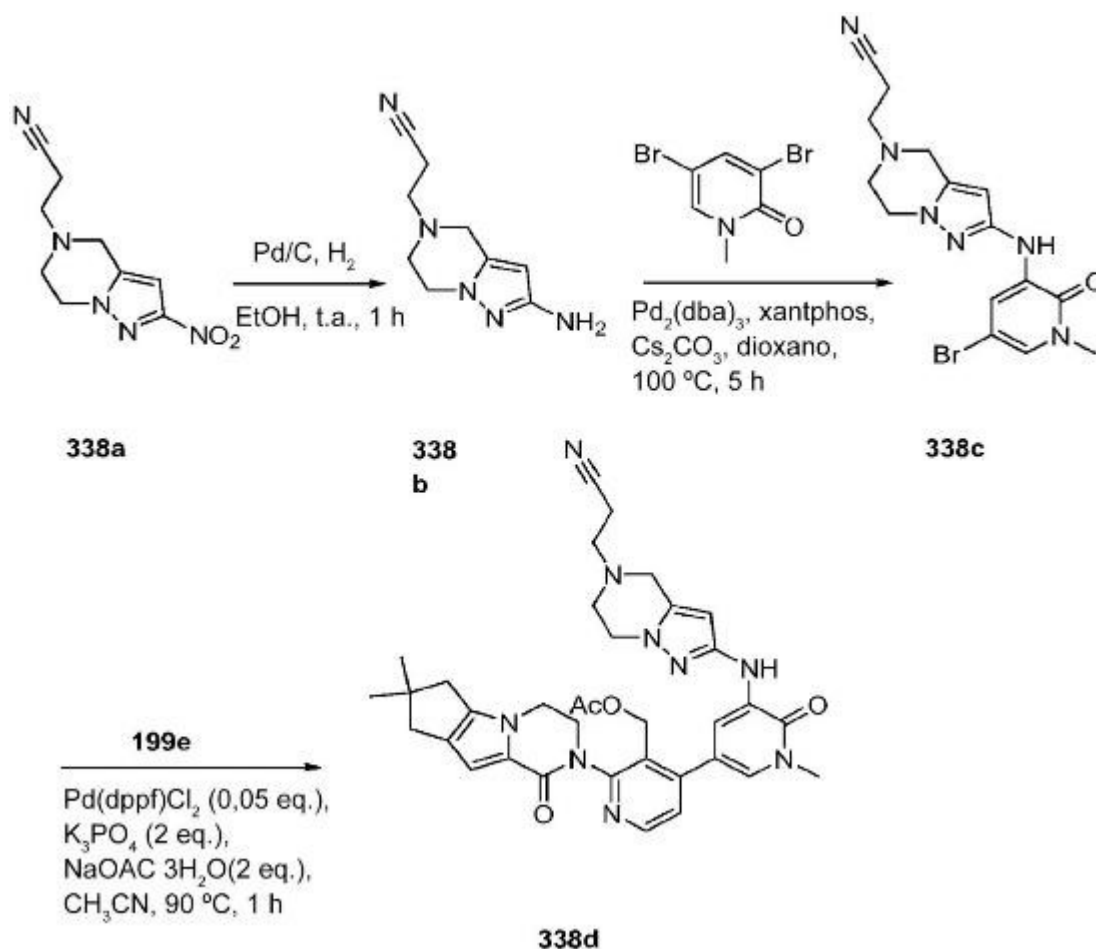
Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **337d** (20 mg, 0,67 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (270 mg, 0,67 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (42 mg, 0,050 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 trihidratado (266 mg, 1,0 mmol), agua (6 gotas) y acetonitrilo (6 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h. A

continuación, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 25:1 para dar **337e** (200 mg, 50 %) como un sólido marrón. CLEM-ESI: $[M+H]^+$ 570,3

5 **Ejemplo 337** 3-[4-[5-[(1,2-dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **337**

Una mezcla de **337e** (100 mg, 0,19 mmol) e hidróxido de litio (34 mg, 1,4 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **337** (35 mg, 40 %) como un sólido blanco. CLEM-ESI: $[M+H]^+$ 528,3. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,62-4,40 (m, 3H), 4,15-4,14 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

15 **Ejemplo 338a** 3-(2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo **338a**



20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 296d, y partiendo de 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296d** (268 mg, 1,00 mmol) y 3-aminopropanonitrilo (210 mg, 3,00 mmol), se dio **338a** como un sólido blanco (180 mg, 81 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 222,1

25 **Ejemplo 338b** 3-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo **338b**

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 296e, y partiendo de **338a** (180 mg, 0,81 mmol), se dio **338b** como un sólido amarillo (120 mg, 77 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 192,2

30 **Ejemplo 338c** 3-(2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo **338c**

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 309c, y partiendo de **338b** (120 mg, 0,63 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (169 mg, 0,63 mmol), se dio **338c** como un sólido amarillo (150 mg, 63 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 377,2

Ejemplo 338d Acetato de [4-(5-[[5-(2-cianoetil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **338d**

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 309d, y partiendo de **338c** (150 mg, 0,45 mmol) y ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (358 mg, 0,90 mmol), se dio **338d** como un sólido amarillo (150 mg, 52 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 650,3

10 **Ejemplo 338** 3-[2-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo **338**

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 309, y partiendo de **338e** (150 mg, 0,23 mmol), se dio **338** como un sólido blanco (55 mg, 40 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 608,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,05 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 4H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 339a 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **339a**

20 A una solución de 5-bromo-2-nitropiridin (30,0 g, 148 mmol) en DMSO (1 l) se le añadieron K₂CO₃ (40,0 g, 296 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (28,0 g, 148 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar, se vertió en agua (2 l). El sólido precipitado se recogió y se secó a vacío. A continuación, se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 20:1 y, a continuación, con diclorometano para dar **339a** como un sólido amarillo (17,0 g, 37 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 309.

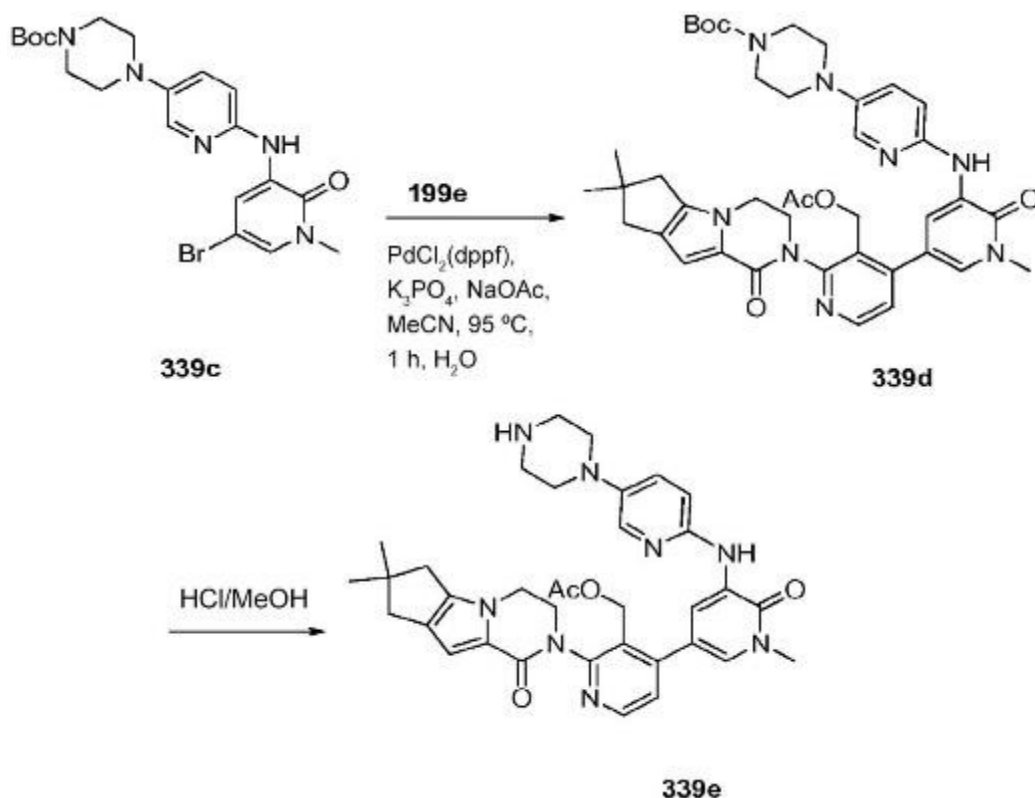
25 **Ejemplo 339b** 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **339b**

30 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **339a** (3,1 g, 10 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (un 50 % humedecido, 1,0 g) y etanol (100 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno por medio de un globo y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **339b** (2,7 g, 97 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 279

35 **Ejemplo 339c** 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **339c**

40 Un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **339b** (1,3 g, 4,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmol), carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron XantPhos (272 mg, 0,47 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (430 mg, 0,47 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/argón y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 50:1 para dar **339c** (1,3 g, 59 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 464.

50 **Ejemplo 339d** 4-{6-[[5-{3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]amino]piridin-3-il}piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **339d**



Un matraz de fondo redondo de una única boca de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (287,4 mg, 0,60 mmol), **339c** (145 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24,5 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (127,2 mg, 0,60 mmol), acetato de sodio (49,2 mg, 0,60 mmol), agua (0,50 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar **339d** como un sólido amarillo (140 mg, 61 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 737,3.

Ejemplo 339c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-6-oxo-5-[[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **339e**

Una mezcla de **339d** (130 mg, 0,18 mmol) y HCl/metanol (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se concentró a presión reducida para dar **339e** bruto (100 mg, 87 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: [M+H]⁺ 637,3.

Ejemplo 339 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **339**

Una mezcla de **339e** (100 mg, 0,18 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (24,8 mg, 0,18 mmol) y K₂CO₃ (49,7 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) en un sellado se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **339** como un sólido amarillo (31,1 mg, 30%). EM-ESI: [M+H]⁺ 653,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, solapamiento, 8H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 340a (3S)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **340a**

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 323a, y partiendo de (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 50 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol), se dio **340a** como un sólido amarillo (8,05 g, 50 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 323

Ejemplo 340b (3S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **340b**

Seguendo el procedimiento del ejemplo 323b, y partiendo de **340a** (5,8 g, 18 mmol), se dio **340b** como un sólido marrón (4,9 g, 93 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 293

5 **Ejemplo 340c** (3S)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **340c**

Seguendo los procedimientos del ejemplo 323c, y partiendo de **340b** (4,0 g, 13,7 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g, 20,6 mmol), se dio **340c** como un sólido amarillo (5,4 g, 83 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 478

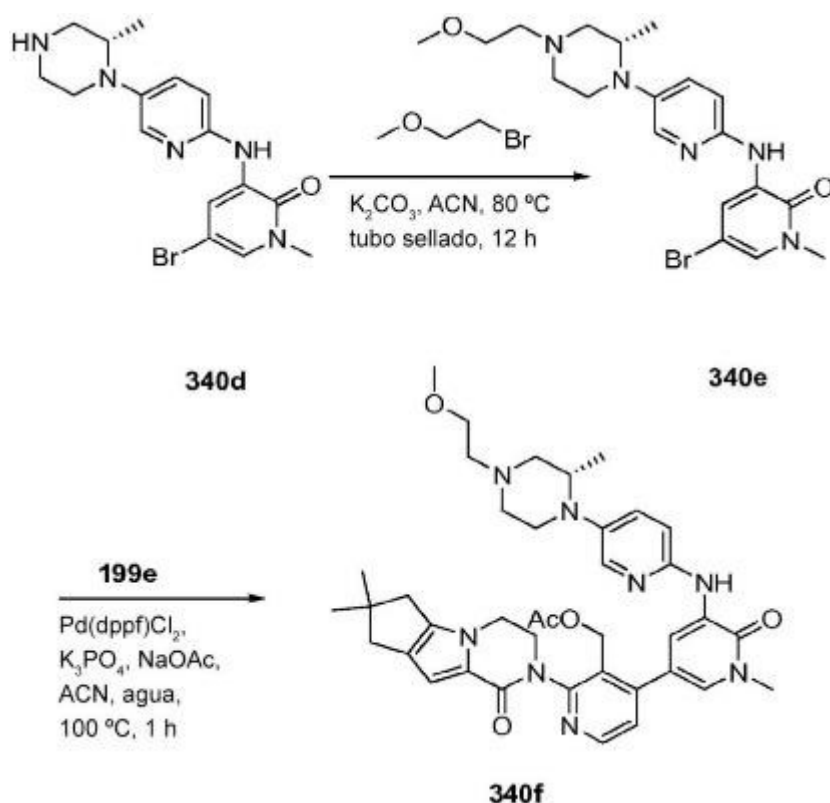
10

Ejemplo 340d (3S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **340d**

Seguendo el procedimiento del ejemplo 271c, y partiendo de **340c** (3,1 g, 6,5 mmol), se dio **340d** como un sólido amarillo (2,3 g, 94 %). EM-ESI: $[M+H]^+$ 378.

15

Ejemplo 340e (S)-5-bromo-3-(5-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **340e**



20 Una mezcla de **340d** (500 mg, 1,32 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (239,1 mg, 1,72 mmol), K₂CO₃ (364 mg, 2,64 mmol) y acetonitrilo (6 ml) en un tubo sellado se calentó a 80 °C durante 12 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para dar **340e** bruto como un aceite oscuro (600 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI: $[M+H]^+$ 436,1

25

Ejemplo 340f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il}metilo) **340f**

30

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **340e** (180 mg, 0,412 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (327,3 mg, 0,824 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (16,8 mg, 0,0206 mmol), K₃PO₄ (174,7 mg, 0,824 mmol), acetato de sodio (67,6 mg, 0,824 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (3 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de descarga de vacío/nitrógeno y se calentó a 100 °C bajo protección con N₂ durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mediante CLEM mostró una conversión completa en el producto deseado. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 para dar **340f** como un aceite

35

amarillo (190 mg, 65 %). EM-ESI: [M+H]⁺ 709,4

Ejemplo 340 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **340**

A una solución de **340f** (170 mg, 0,24 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (6 ml) y agua (6 ml) se le añadió hidróxido de litio (57,6 mg, 2,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa para dar **340** (48,5 mg, 30 %) como un sólido blanco. EM-ESI: [M+H]⁺ 667,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,62-2,32 (m, solapamiento, 9H), 1,22 (s, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 901 Ensayo de Btk bioquímico

Un procedimiento generalizado para un ensayo de cinasa Btk bioquímico estándar que se puede usar para someter a prueba los compuestos de fórmula I es como sigue. Se prepara una mezcla maestra menos enzima Btk que contiene 1X tampón cinasa de señalización de células (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotretol 2 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM), sustrato de péptido biotinilado para PTK 2 de Promega 0,5 μM y BSA al 0,01 %. Se prepara una mezcla maestra más enzima Btk que contiene 1X tampón cinasa de señalización de células, sustrato de péptido biotinilado para PTK 2 0,5 μM, BSA al 0,01 % y 100 ng/pocillo (0,06 mU/pocillo) de enzima Btk. Se prepara la enzima Btk como sigue: se subclonó una Btk natural humana de longitud completa (número de acceso NM-000061) con una marca His V5 y 6x c terminal en el vector pFastBac para preparar el baculovirus que porta esta Btk con marca de epítipo. La generación de baculovirus se realiza en base a las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (n.º de cat. 10359-016 y 10608-016). Se usa el virus del paso 3 para infectar a células Sf9 para sobreexpresar la proteína Btk recombinante. A continuación, se purifica la proteína Btk hasta homogeneidad usando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación de proteínas es mayor de un 95 % en base a la tinción con Sypro-Ruby sensible. Se prepara una solución de ATP 200 μM en agua y se ajusta a pH 7,4 con NaOH 1 N. Una cantidad de 1,25 μl de los compuestos en DMSO al 5 % se transfiere a una placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos. Los compuestos se someten a prueba individualmente y con una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos (la concentración de partida es 10 μM; dilución 1:2). Una cantidad de 18,75 μl de la mezcla maestra menos enzima (como control negativo) y mezcla maestra más enzima se transfiere a pocillos apropiados en una placa de poliestireno costar de ½ área de 96 pocillos. Se añaden 5 μl de ATP 200 μM a esta mezcla en la placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos para una concentración de ATP final de 40 μM. Se deja que la reacción incube durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene con 1X tampón de detección de Perkin Elmer que contiene EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y Ab PT66 1 nM. La placa se lee usando fluorescencia resuelta en el tiempo con un Perkin Elmer Envision usando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm y un 2.º filtro de emisión de 615 nm. Los valores de Cl₅₀ se calculan posteriormente. De forma alternativa, se puede usar el ensayo Lanthascreen para evaluar la actividad Btk a través de la cuantificación de su producto peptídico fosforilado. La FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) que se produce entre la fluorescencia en el producto peptídico y el terbio en el anticuerpo de detección disminuye con la adición de inhibidores de Btk que reducen la fosforilación del péptido. En un volumen de reacción final de 25 μl, se incubaba Btk (h) (reacción con 0,1 ng/25 ul) con Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 2 mM, NaVO₄ 0,2 mM, BSA al 0,01 % y fluoresceína-poli-GAT 0,4 uM. La reacción se inicia mediante la adición de ATP a 0 25 uM (Km de ATP). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una concentración final de 2 nM de anticuerpo de detección Tb-PY20 en EDTA 60 mM durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se determina la detección en un Perkin Elmer Envision con excitación de 340 nm y emisión a 495 nm y 520 nm. Los valores de Cl₅₀ en la inhibición de Btk ejemplares aparecen en las tablas 1, 2 y 3.

Ejemplo 902 Ensayo de Btk para células Ramos

Otro procedimiento generalizado para un ensayo de cinasa Btk celular estándar que se puede usar para someter a prueba los compuestos de fórmula I es como sigue. Se incuban células Ramos a una densidad de 0,5 × 10⁷ células/ml en presencia del compuesto de prueba durante 1 h a 37 °C. A continuación, las células se estimulan incubando con 10 μg/ml de F(ab)₂ de anti-IgM humana durante 5 minutos a 37 °C. Las células se sedimentan, se lisan y se realiza un ensayo de proteínas en el lisado limpio. Se someten cantidades iguales de proteínas de cada muestra a SDS-PAGE e inmunoelectrotransferencia con anticuerpo anti-phosphoBtk (Tyr223) (Cell Signaling Technology n.º 3531; Epitomes, n.º de cat. 2207-1) o bien anticuerpo phosphoBtk (Tyr551) (BD Transduction Labs n.º 558034) para evaluar la autofosforilación de Btk o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs n.º 611116) para controlar las cantidades totales de Btk en cada lisado.

Ejemplo 903 Ensayo de proliferación de linfocitos B

Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de linfocitos B celular estándar que se puede usar para someter a prueba los compuestos de fórmula I es como sigue. Los linfocitos B se purifican a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas usando un kit de aislamiento de linfocitos B (Miltenyi Biotech, n.º de cat 130-090-862). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25 % e incuban con $2,5 \times 10^5$ de linfocitos B esplénicos de ratón purificados durante 30 min antes de la adición de 10 µg/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates n.º de cat. 1022-01) en un volumen final de 100 µl. Después de 24 h de incubación, se añade 1 µCi de ^3H -timidina y las placas se incuban unas 36 h adicionales hasta la obtención usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA[^3H]timidina (Amersham Biosciences n.º RPNQ 0130). Se realiza un recuento de la fluorescencia basada en microesferas de SPA en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 904 Ensayo de proliferación de linfocitos T

Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de linfocitos T estándar que se puede usar para someter a prueba los compuestos de fórmula I es como sigue. Los linfocitos T se purifican a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas usando un kit de aislamiento de linfocitos Pan-T (Miltenyi Biotech, n.º de cat 130-090-861). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25 % e incuban con $2,5 \times 10^5$ linfocitos T esplénicos de ratón purificados en un volumen final de 100 µl en placas de fondo transparente y plano recubiertas previamente durante 90 min a 37 °C con 10 µg/ml de cada uno de anticuerpos anti-CD3 (BD, n.º 553057) y anti-CD28 (BD, n.º 553294). Después de 24 h de incubación, se añade 1 µCi de ^3H -timidina y las placas se incuban unas 36 h adicionales hasta la obtención usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA[^3H]timidina (Amersham Biosciences n.º RPNQ 0130). Se realizó un recuento de la fluorescencia basada en microesferas de SPA en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 905 Ensayo de inhibición de CD86

Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar en cuanto a la inhibición de la actividad de los linfocitos B que se puede usar para someter a prueba los compuestos de fórmula I es como sigue. Los esplenocitos de ratón totales se purifican a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas mediante lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen n.º 555899). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,5 % e incuban con $1,25 \times 10^6$ esplenocitos en un volumen final de 200 µl en placas de fondo transparente y plano (Falcon 353072) durante 60 min a 37 °C. A continuación, las células se estimulan con la adición de 15 µg/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) e incuban durante 24 h a 37 °C, un 5 % de CO_2 . Después de 24 h de incubación, las células se transfieren a placas de 96 pocillos transparentes de fondo cónico y se sedimentan mediante centrifugación a 1200 x g x 5 min. Las células se prebloquean mediante CD16/CD32 (BD Pharmingen n.º 553142), seguido de tinción triple con CD19-FITC (BD Pharmingen n.º 553785), CD86-PE (BD Pharmingen n.º 553692) y 7AAD (BD Pharmingen n.º 51-68981E). Las células se clasifican en una BD FACSCalibur y se seleccionan en la población CD19⁺/7AAD⁻. Se miden los niveles de expresión en la superficie de CD86 en la población seleccionada frente a la concentración del compuesto de prueba.

Ejemplo 906 Ensayo de supervivencia de linfocitos B-LLA

Lo siguiente es un procedimiento para un ensayo de supervivencia de linfocitos B-LLA (leucemia linfoblástica aguda) estándar usando una lectura con XTT para medir el número de células viables. Se puede usar este ensayo para someter a prueba los compuestos de fórmula I en cuanto a su capacidad de inhibir la supervivencia de linfocitos B-LLA en cultivo. Una línea de linfocitos B de leucemia linfoblástica aguda humana que se puede usar es SUP-B15, una línea de prelinfocitos B-LLA humana que está disponible de la ATCC.

Los prelinfocitos B-LLA SUP-B15 se siembran en placas de microvaloración de 96 pocillos múltiples en 100 µl de medios de Iscove + FBS al 20 % a una concentración de 5×10^5 células/ml. A continuación, se añaden los compuestos de prueba con una conc. final de DMSO al 0,4 %. Se incuban las a 37 °C con un 5 % de CO_2 durante hasta 3 días. Después de 3 días, las células se dividen 1:3 en placas de 96 pocillos nuevas que contienen el compuesto de prueba y se deja que crezcan hasta unos 3 días adicionales. Después de cada periodo de 24 h, se añaden 50 µl de una solución de XTT a una de las placas de 96 pocillos de muestra y se toman lecturas de la absorbancia a las 2, 4 y 20 horas siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación, se toma la lectura tomada con una DO para células solo tratadas con DMSO en el intervalo lineal del ensayo (0,5-1,5) y se mide el porcentaje de células viables en los pocillos tratados con el compuesto frente a las células solo tratadas con DMSO.

Ejemplo 907 Ensayo de sangre completa para CD69

Se obtiene sangre humana a partir de voluntarios sanos, con las siguientes restricciones: 1 semana libre de fármacos, no fumadores. La sangre se extrae (aproximadamente 20 ml para someter a prueba 8 compuestos) mediante venopunción en tubos de Vacutainer® (Becton, Dickinson y Co.) con heparina de sódica.

Las soluciones de los compuestos de fórmula I a 10 mM en DMSO se diluyen 1:10 en DMSO al 100 %, a continuación se diluyen en diluciones en serie tres veces en DMSO al 100 % para una curva de respuesta a la dosis de diez puntos.

Los compuestos se diluyen adicionalmente 1:10 en PBS y, a continuación, se añade una alícuota de 5,5 µl de cada compuesto por duplicado a una placa de 96 pocillos de 2 ml; se añade 5,5 µl de DMSO al 10 % en PBS como control y pocillos sin estímulo. Se añade sangre completa humana, SCH, (100 µl) a cada pocillo. Después de la mezcla, las placas se incuban a 37 °C, un 5 % de CO₂, humedad de un 100 % durante 30 minutos. Se añade anti-IgM humana con F(ab')₂ de cabra (10 µl de una solución de 500 µg/ml, 50 µg/ml final) a cada pocillo (excepto los pocillos sin estímulo) con mezclado y las placas se incuban durante unas 20 horas adicionales. Al final de la incubación de 20 horas, las muestras se incuban con anticuerpos marcados fluorescentes durante 30 minutos, a 37 °C, un 5 % de CO₂, humedad de un 100 %. Se incluyen las tinciones para el control inducido, no teñidas y únicas en cuanto a los ajustes de compensación y la configuración del voltaje inicial. A continuación, las muestras se lisan con PharM Lyse™ (BD Biosciences Pharmingen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. A continuación, las muestras se transfieren a una placa de 96 pocillos adecuada para usarse en el sistema de 96 pocillos de HTS de BD Biosciences en la máquina LSRII. Se obtuvieron los datos adquiridos y los valores de intensidad de fluorescencia media usando el programa informático DIVA de BD Biosciences. Los resultados se analizan inicialmente mediante el programa informático de análisis de FACS (Flow Jo). Las concentraciones inhibitorias (CI₅₀, CI₇₀, CI₉₀, etc.) para los compuestos de prueba se definen como la concentración que disminuye, por ejemplo, en un 50 %, el porcentaje positivo de células CD69 que también son CD20 positivas estimuladas por anti-IgM (promedio de 8 pocillos de control, después de la sustracción del promedio de 8 pocillos para el caso sin estímulo). Los valores de CI₇₀ se calculan mediante Prism, versión 5, usando un ajuste de curva de regresión y como se muestra en las tablas 1 y 2.

20 Ejemplo 908 Ensayo de proliferación de las células *in vitro*

La eficacia de los compuestos de fórmula I se mide mediante un ensayo de proliferación de las células que emplea el siguiente protocolo (Mendoza *et al.* (2002) Cancer Res. 62:5485-5488). El ensayo de viabilidad de las células luminiscente CellTiter-Glo®, incluyendo los reactivos y el protocolo están disponibles comercialmente (Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin TB288). El ensayo evalúa la capacidad de los compuestos de introducirse en las células e inhibir la proliferación de las células. El principio del ensayo se basa en la determinación del número de células viables presentes determinando cuantitativamente el ATP presente en un ensayo homogéneo donde la adición del reactivo de Cell-Titer Glo da como resultado la lisis de las células y la generación de una señal luminiscente a través de la reacción de la luciferasa. La señal luminiscente es proporcional a la cantidad de ATP presente.

Se siembra un panel de líneas celulares de linfoma de linfocitos B (BJAB, SUDHL-4, TMD8, OCI-Ly10, OCI-Ly3, WSU-DLCL2) en una placa de 384 pocillos en medio de crecimiento normal y se añadieron inhibidores de BTK diluidos en serie o solo DMSO a cada pocillo. Se evalúa la viabilidad de las células después de una incubación de 96 horas mediante CellTiter-Glo® (Promega). Se pueden presentar los datos como viabilidad de las células relativa en células tratadas con inhibidor de BTK con respecto a células de control tratadas con DMSO. Los puntos de datos son la media de 4 muestras en cada nivel de dosis. Las barras de error representan la DE de la media.

Procedimiento: Día 1 - Sembrar placas de células (placas TC negras microtransparentes, de fondo transparente y de 384 pocillos con tapa de Falcon, n.º 353962), obtener células, sembrar células a 1000 células por 54 µl por pocillo en placas de células de 384 pocillos durante un ensayo de 3 días. Medio de cultivo celular: RPMI o DMEM con alto contenido de glucosa, suero fetal bovino al 10 %, L-glutamina 2 mM, P/S. Incubar D/N a 37 °C, un 5 % de CO₂.

Día 2 - Añadir fármaco a las células, dilución del compuesto, placas con DMSO (en serie 1:2 para 9 puntos), añadir 20 µl de compuestos a 10 mM en la 2ª columna de la placa de 96 pocillos. Realizar una dilución en serie 1:2 por toda la placa (10 µl + 20 µl de DMSO al 100 %) para un total de 9 puntos usando Precision. Placas de polipropileno de fondo cónico de 96 pocillos de placas con medios de Nune (n.º de cat. 249946) (dilución 1:50) Añadir 147 µl de medios en todos los pocillos. Transferir 3 µl de DMSO + compuesto de cada pocillo en la placa con DMSO a cada pocillo correspondiente en la placa con medios usando Rapidplate.

Adición de fármaco a las células, placa de células (dilución 1:10), añadir 6 µl de medios + compuesto directamente a las células (54 µl de medios ya en las células). Incubar 3 días a 37 °C y un 5 % de CO₂ en una estufa de incubación que no se abrirá a menudo.

Día 5 - Revelar las placas, descongelar el tampón de Cell Titer Glo a temperatura ambiente. Retirar las placas de células de 37 °C y equilibrar a temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos. Añadir el tampón de Cell Titer Glo al sustrato de Cell Titer Glo (de frasco a frasco). Añadir 30 µl de reactivo de Cell Titer Glo (Promega n.º de cat. G7572) a cada pocillo de células. Disponer en el agitador de placas durante 30 minutos. Leer la luminiscencia en el lector de placas Analyst HT (medio segundo por pocillo).

Ensayos de viabilidad de las células y ensayos de combinación: Se sembraron las células a 1000-2000 células/pocillo en placas de 384 pocillos durante 16 h. En el día dos, se preparan nueve diluciones 1:2 del compuesto en serie en DMSO en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se diluyen adicionalmente en medios de crecimiento usando un robot Rapidplate (Zymark Corp., Hopkinton, MA). A continuación, se añaden los compuestos diluidos a pocillos por cuadruplicado en placas de células de 384 pocillos y se incuban a 37 °C y un 5 % de CO₂. Después de 4 días, se miden los números de células viables relativos mediante luminiscencia usando Cell-Titer Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se leen en un Wallac Multilabel Reader (PerkinElmer, Foster City). Se calculan los

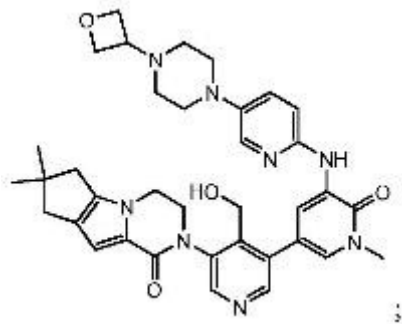
valores de CE50 usando el programa informático Prism® 4.0 (GraphPad, San Diego). Los compuestos de fórmula I y los agentes quimioterápicos se añaden simultáneamente o separados por 4 horas (uno después del otro) en todos los ensayos.

- 5 Un ensayo de proliferación de las células *in vitro* ejemplar adicional incluye las siguientes etapas:
 1. Se deposita una alícuota de 100 µl de cultivo celular que contiene aproximadamente 10⁴ células en el medio en cada pocillo de una placa de paredes opacas de 384 pocillos.
- 10
 2. Se preparan pocillos de control que contienen medio y sin células.
 3. Se añade el compuesto a los pocillos experimentales y se incuba durante 3-5 días.
- 15
 4. Las placas se equilibran hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
 5. Se añade un volumen de reactivo de CellTiter-Glo igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
- 20
 6. El contenido se mezcla durante 2 minutos en un agitador orbital para la inducir la lisis de las células.
 7. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
 8. Se registra la luminiscencia y se presenta en gráficos como URL = unidades relativas de luminiscencia.
- 25 Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, para los propósitos de claridad de comprensión, no se deben interpretar las descripciones y ejemplos como limitantes del alcance de la invención.

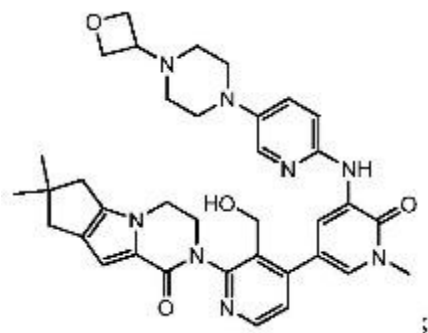
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

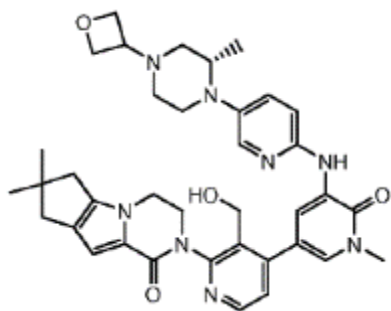
5 2-{4-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



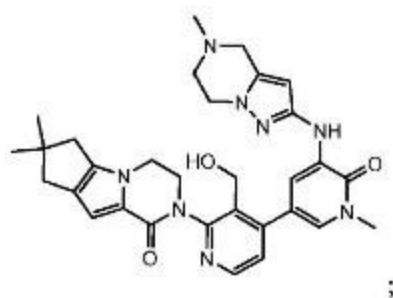
10 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



15 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura

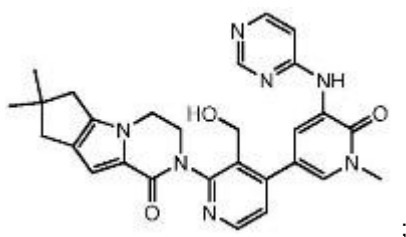


20 2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



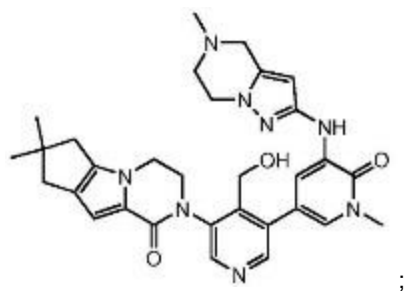
2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura

5



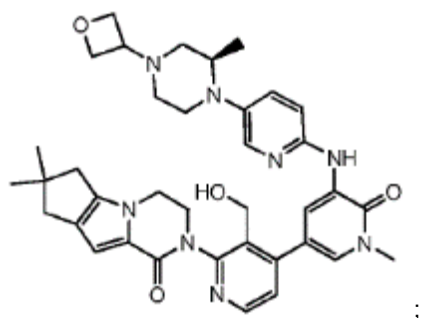
2-[4-hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura

10



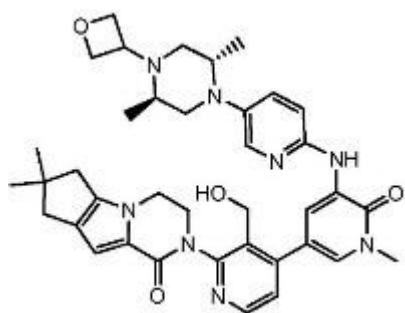
2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura

15

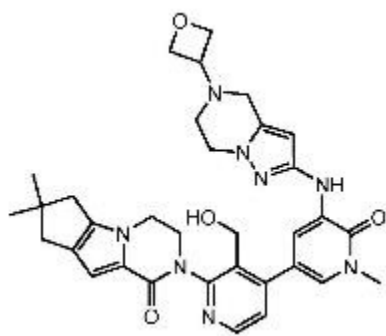


20

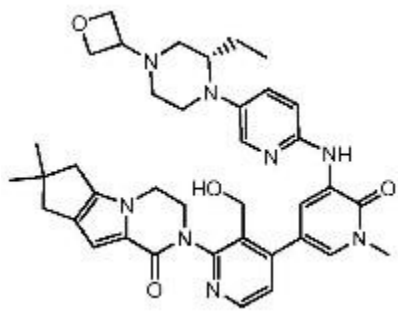
2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



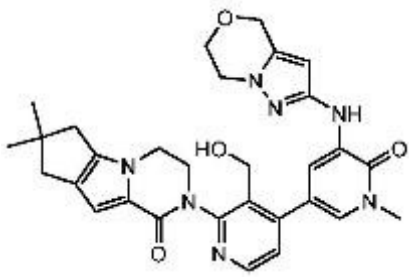
2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



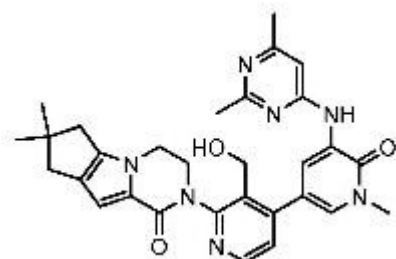
2-{5-[5-((S)-2-etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



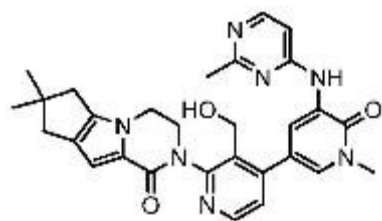
2-[5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



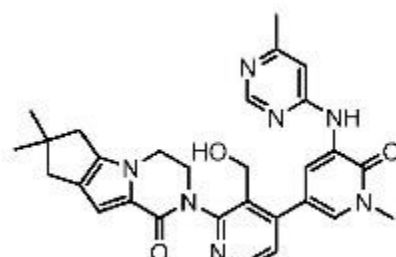
2-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



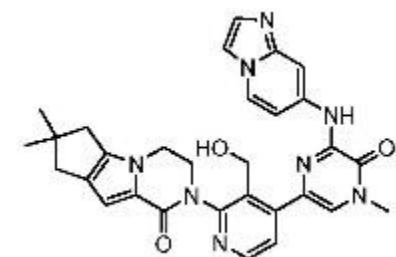
2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona;



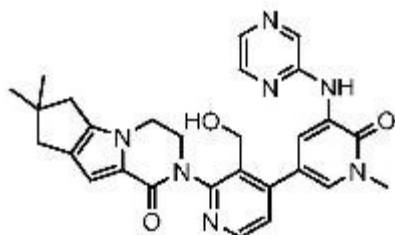
2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



2-{3-hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura

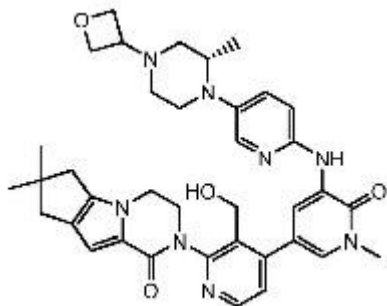


2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso como medicamento.

- 5 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona, que tiene la estructura



10 o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, urticaria y esclerosis múltiple.
- 15 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.
5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de lupus eritematoso diseminado.
- 20 6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de urticaria.
7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.

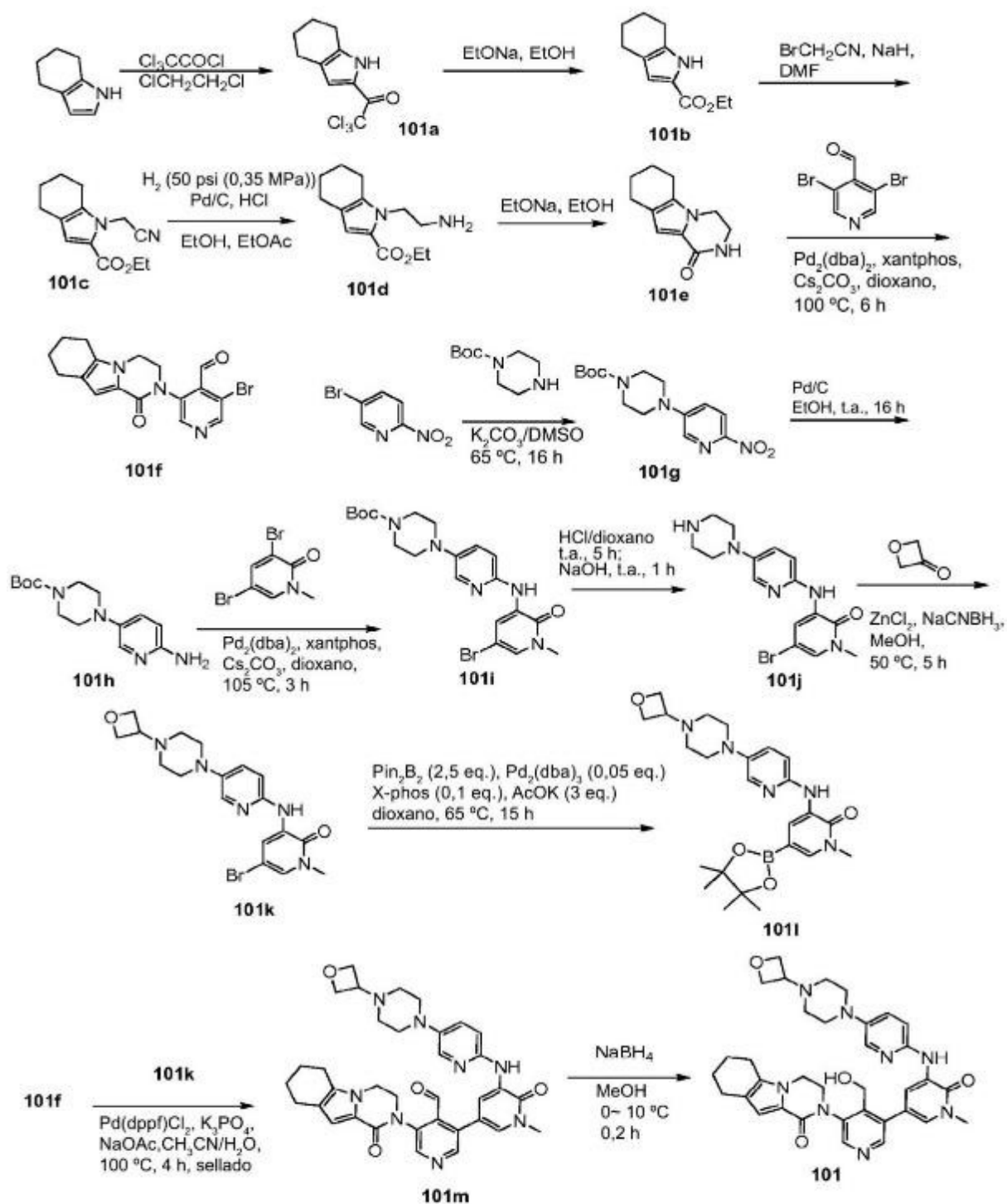


Figura 1

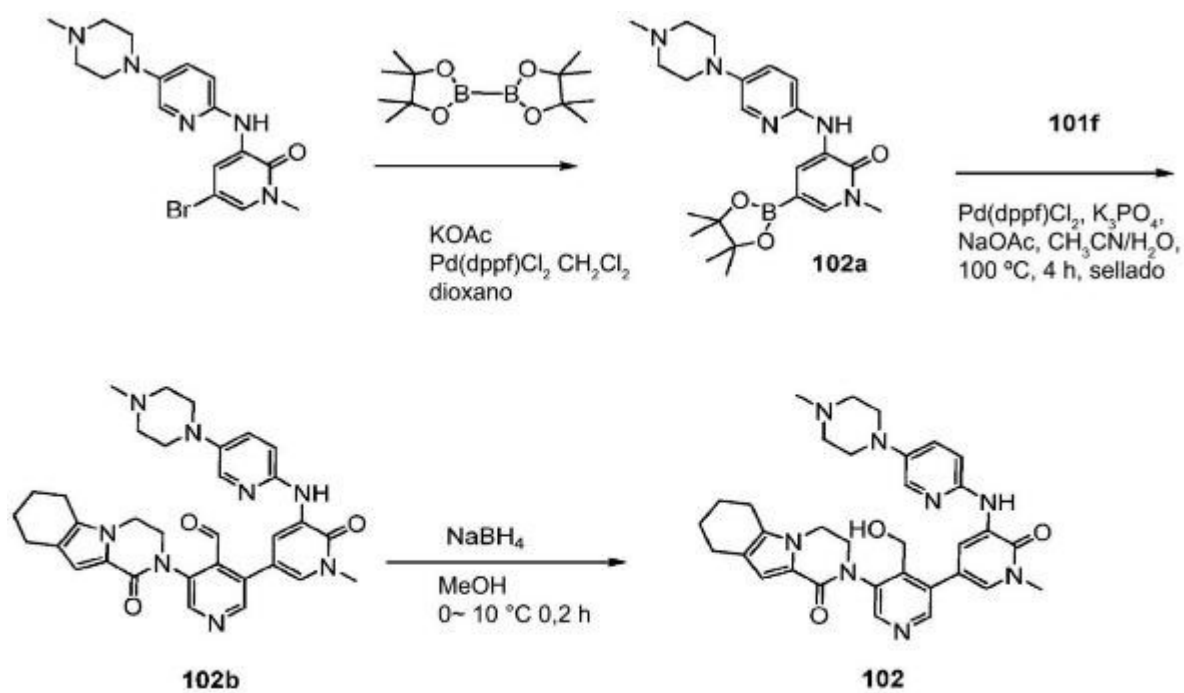


Figura 2

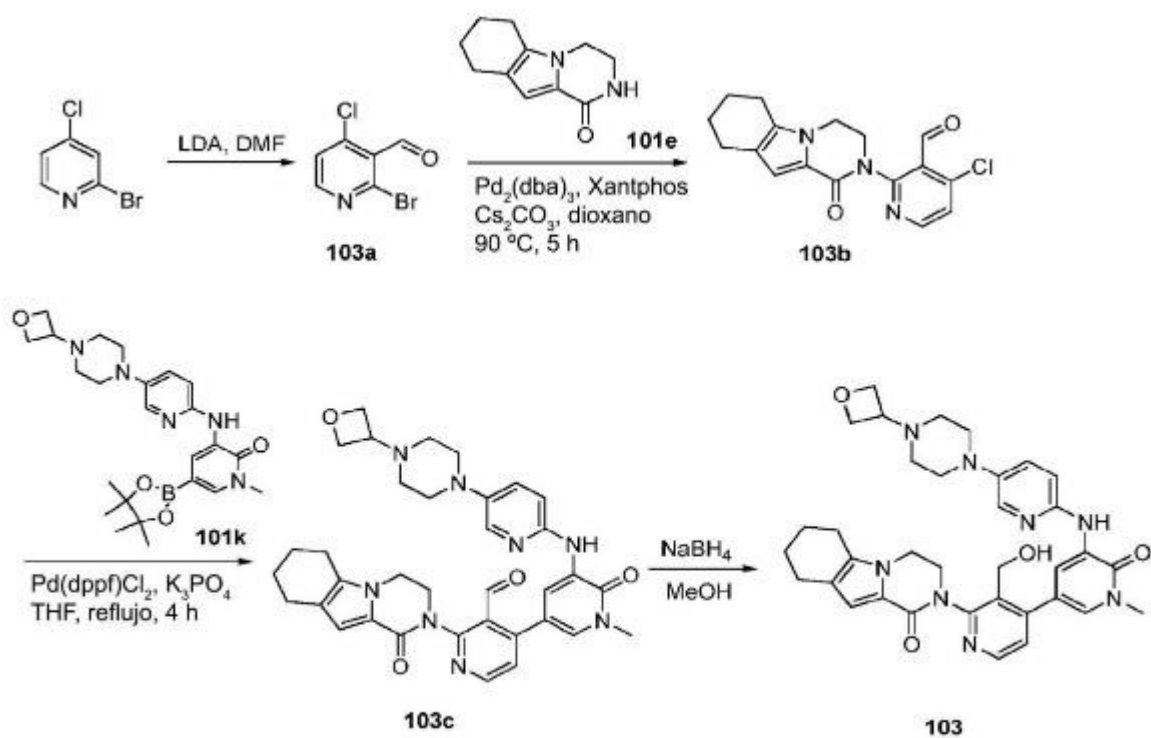


Figura 3

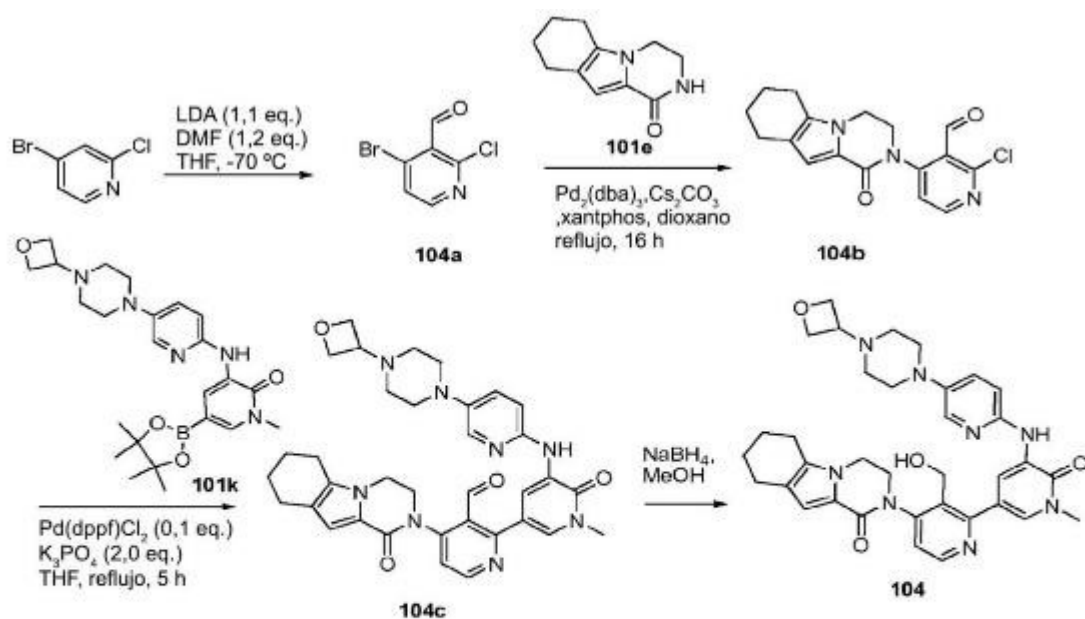


Figura 4

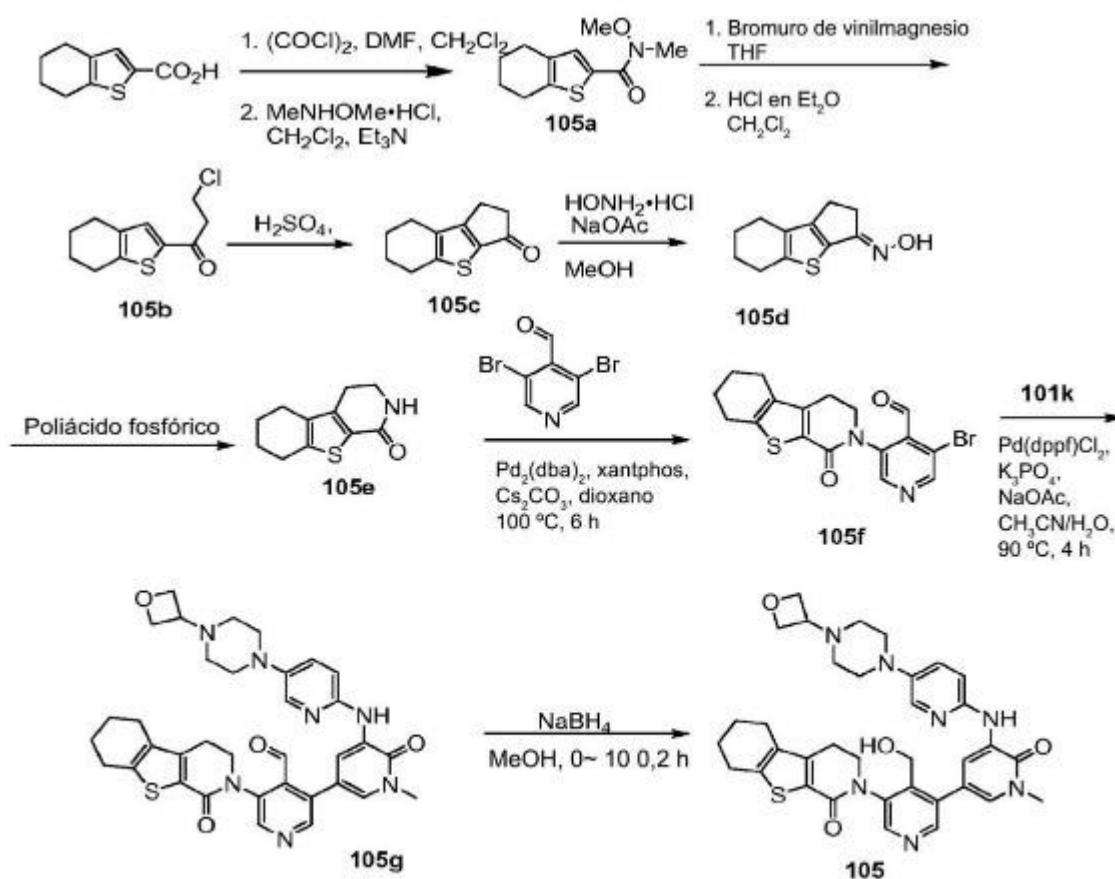


Figura 5

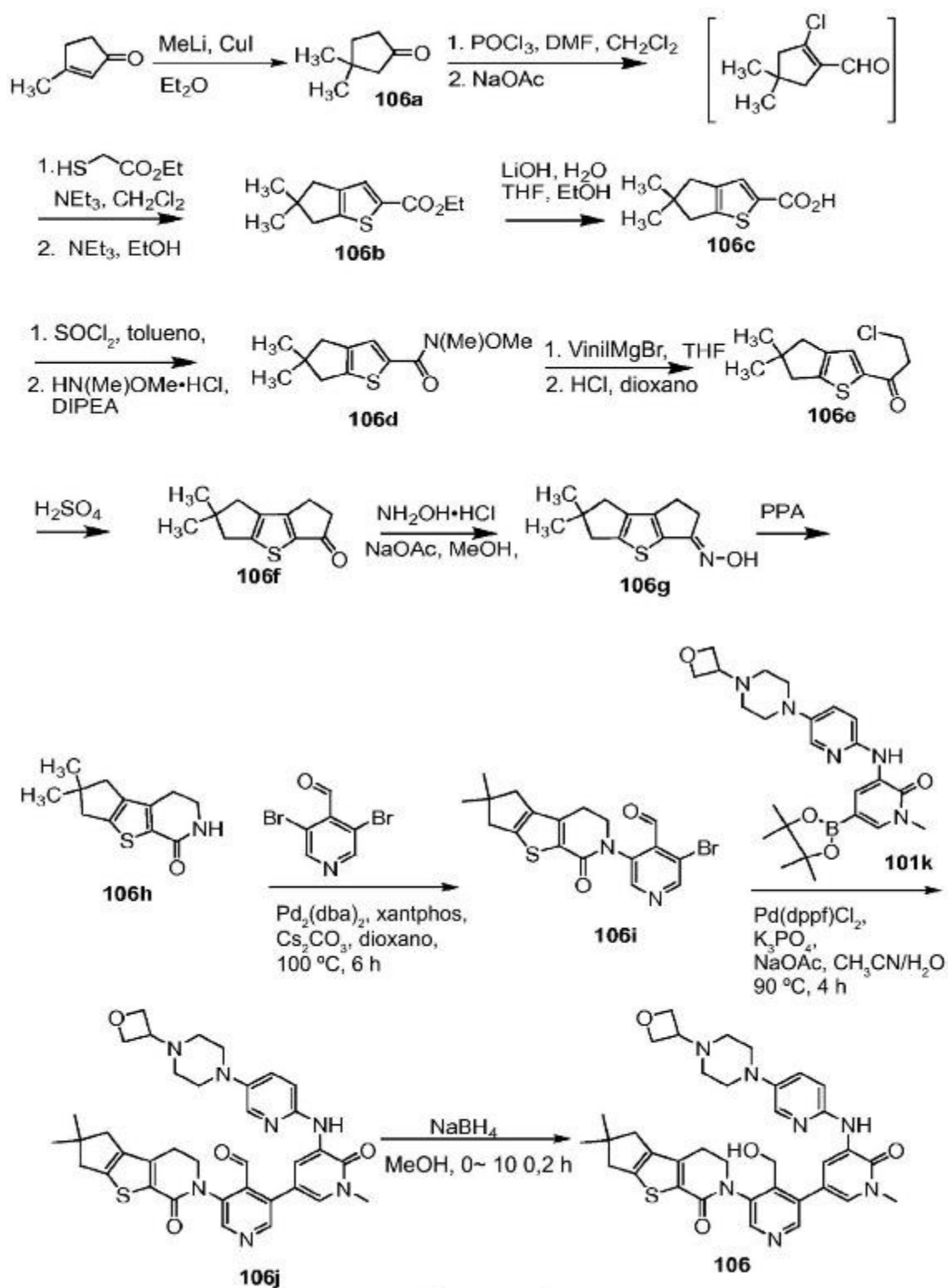


Figura 6

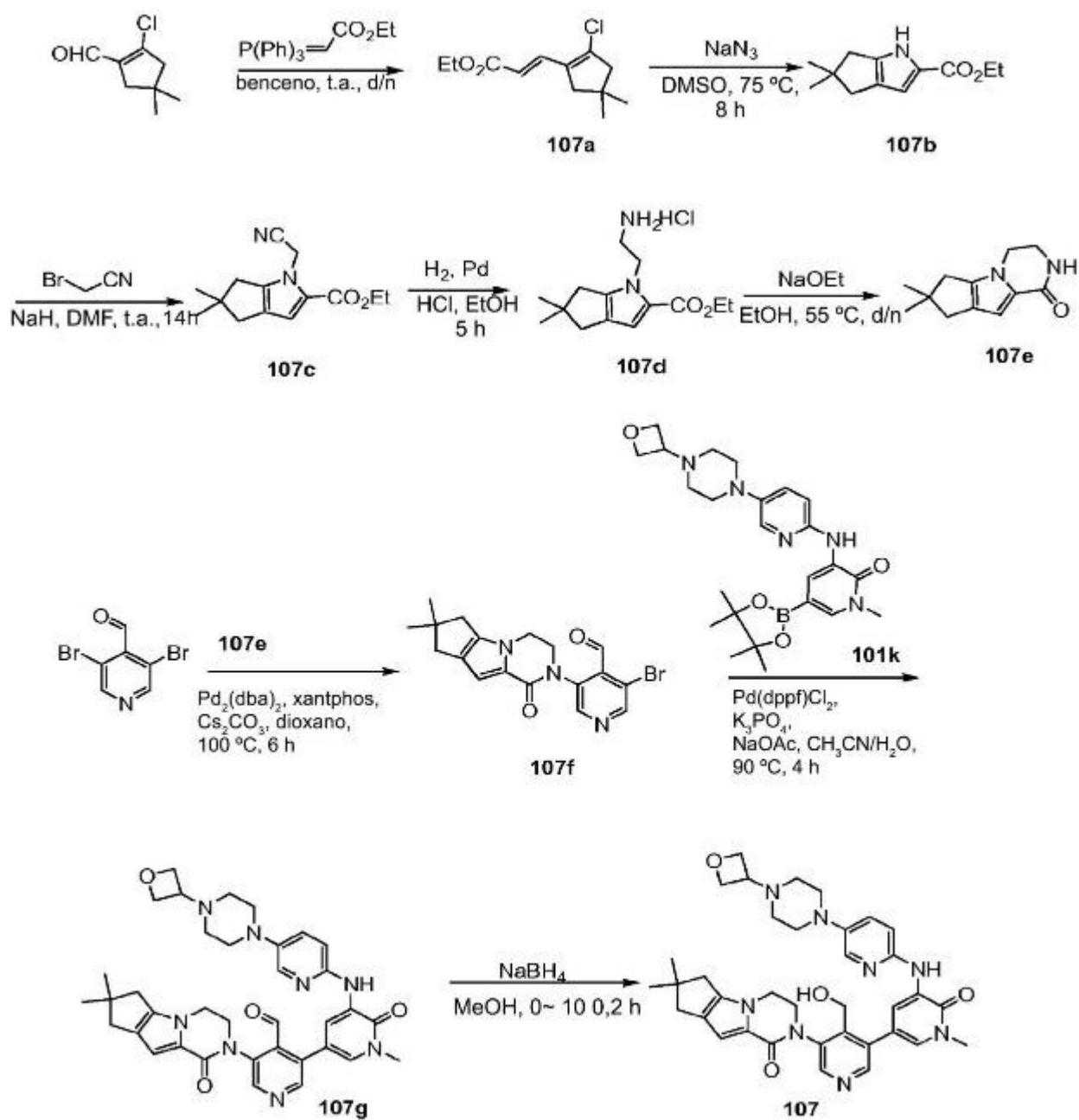


Figura 7

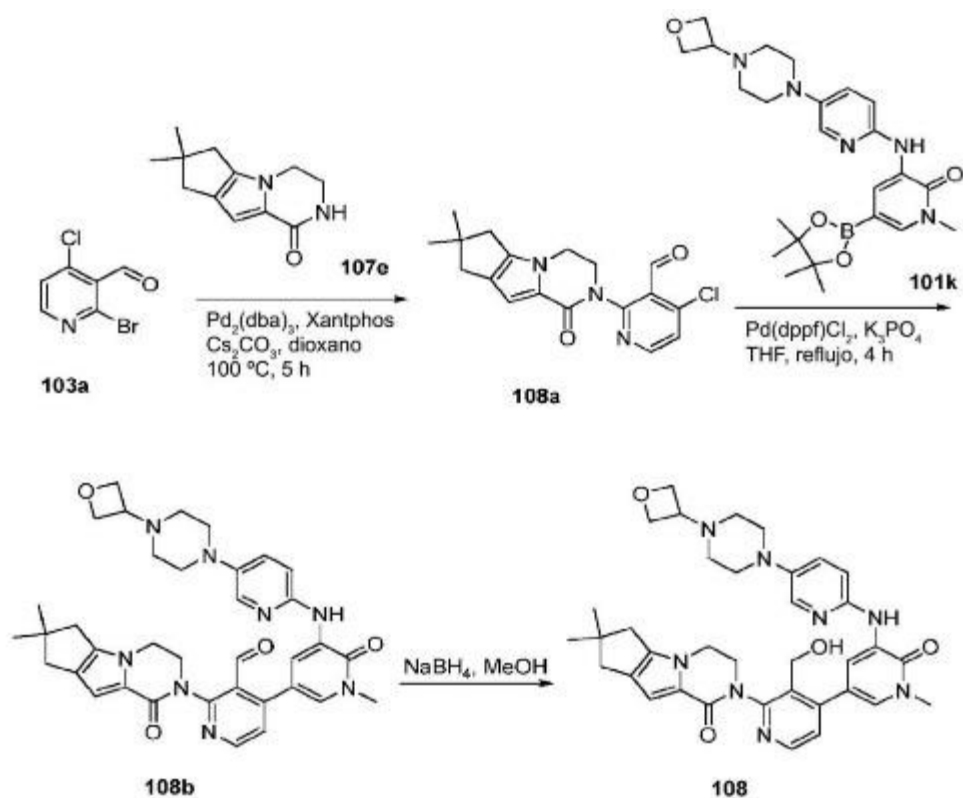


Figura 8

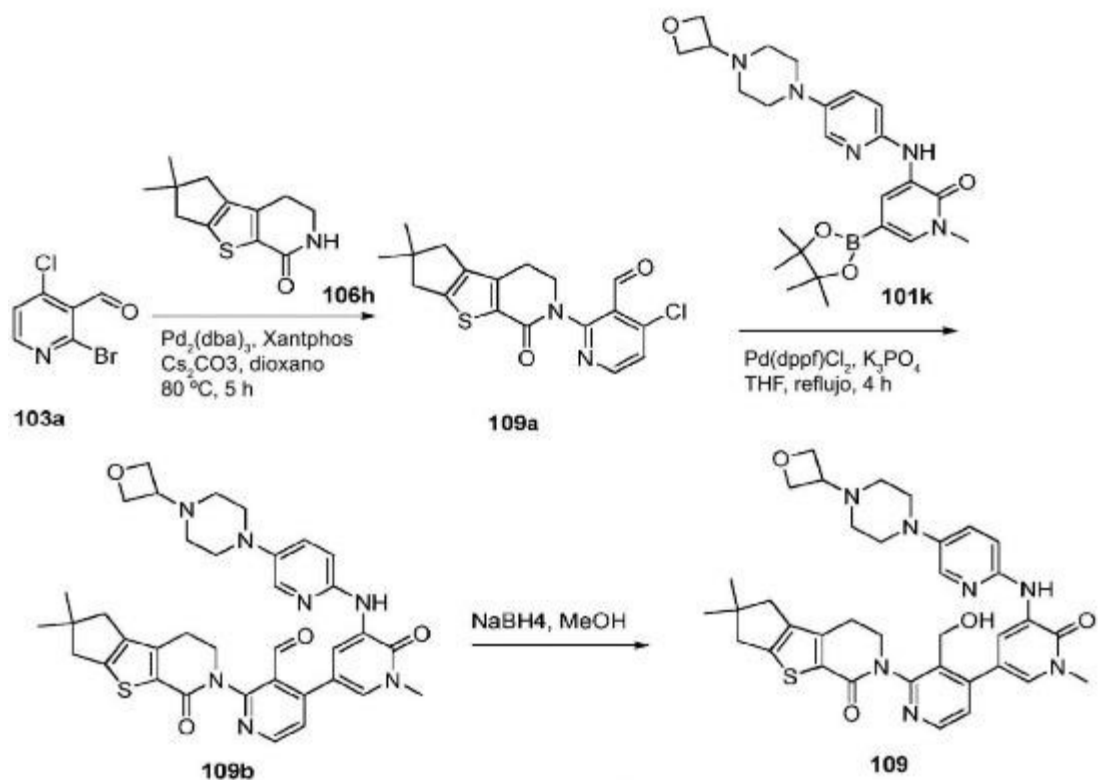


Figura 9

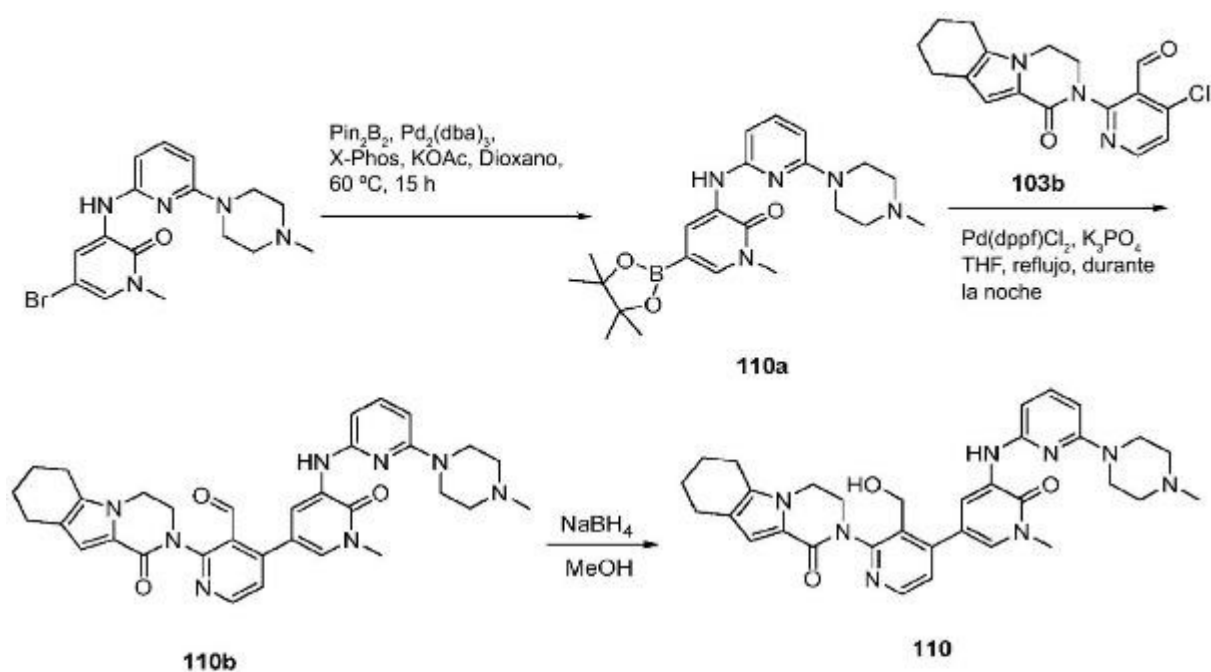


Figura 10

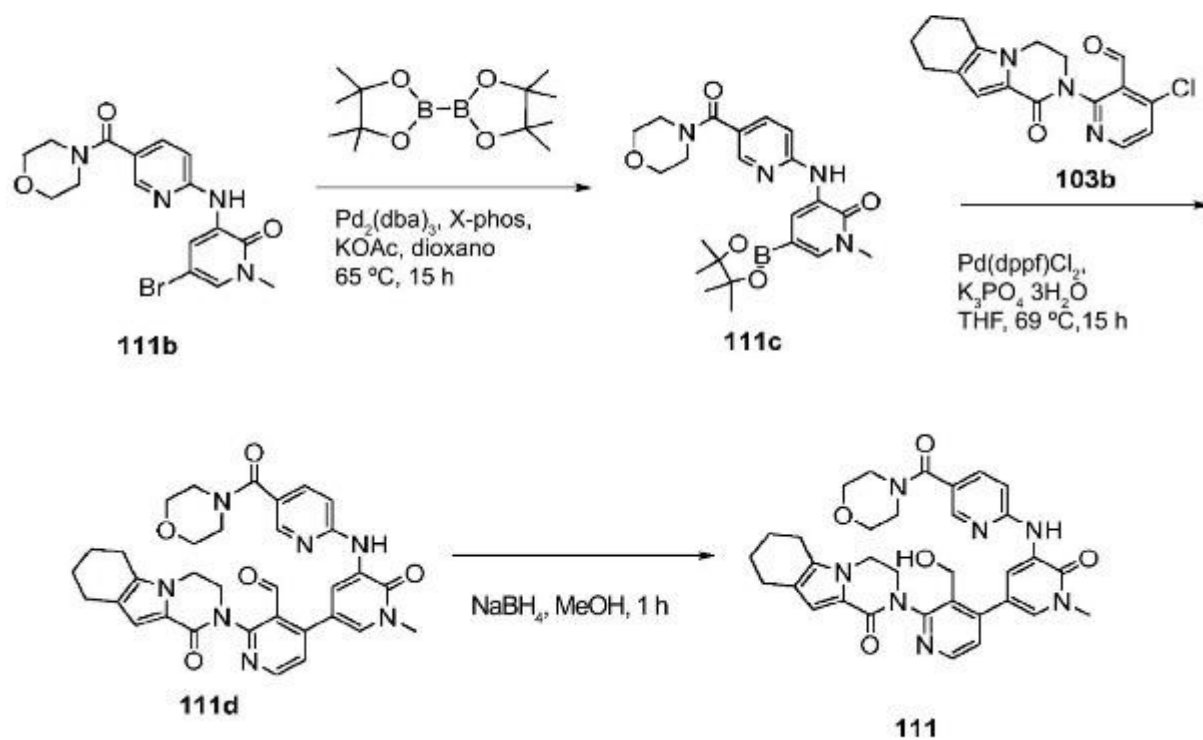
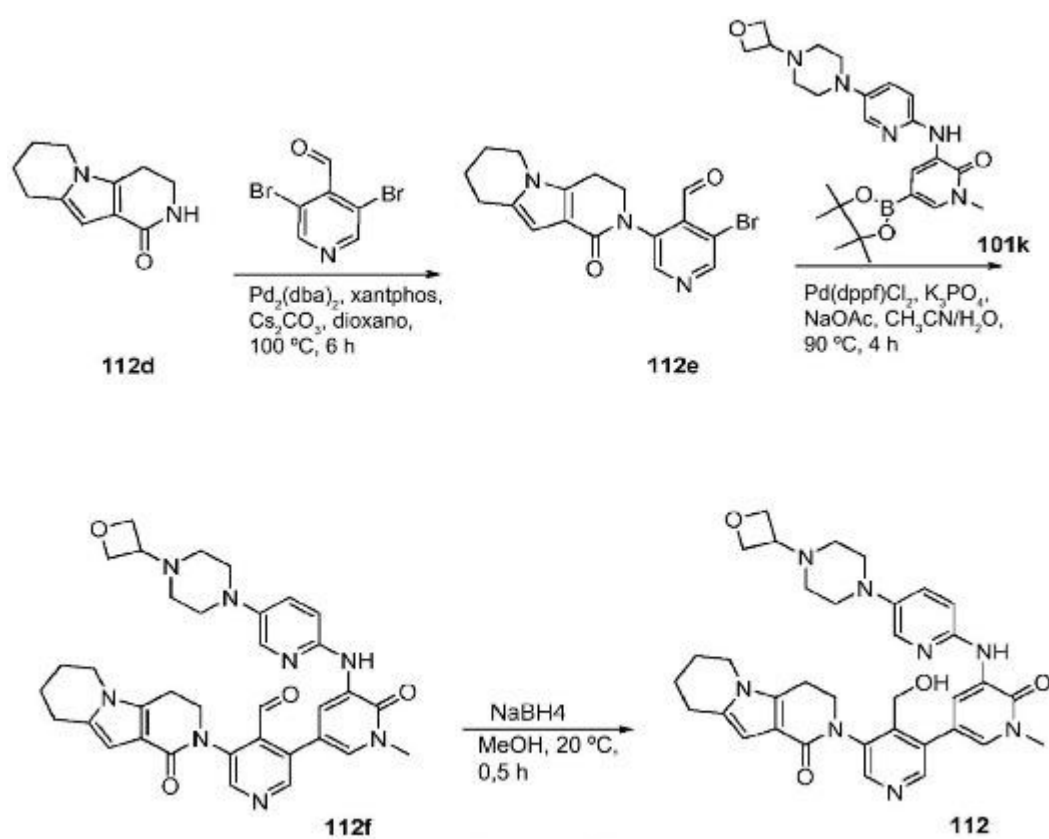


Figura 11

**Figura 12**

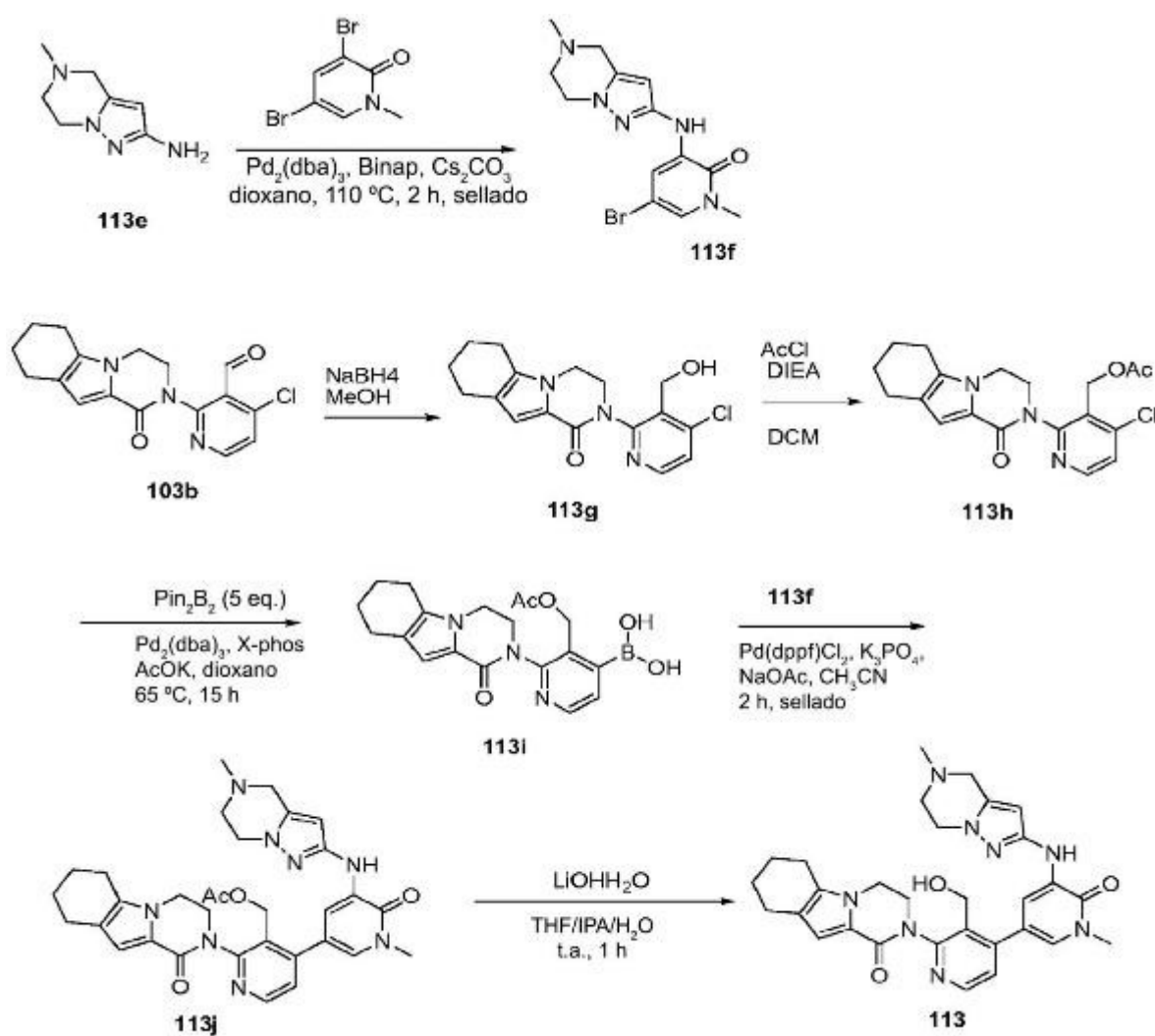


Figura 13

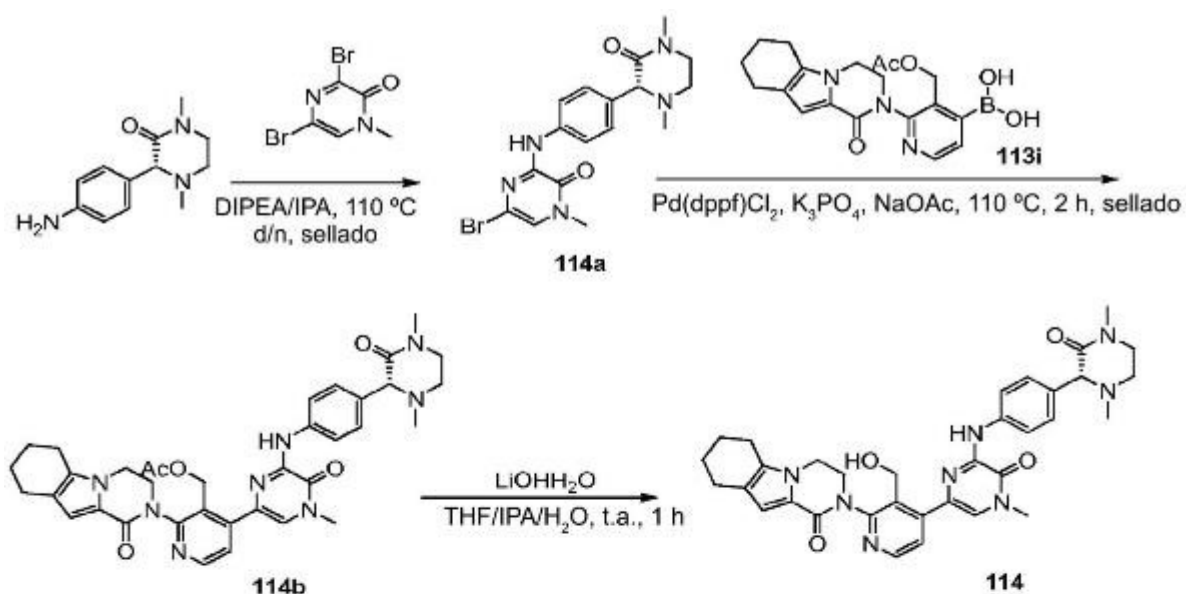


Figura 14

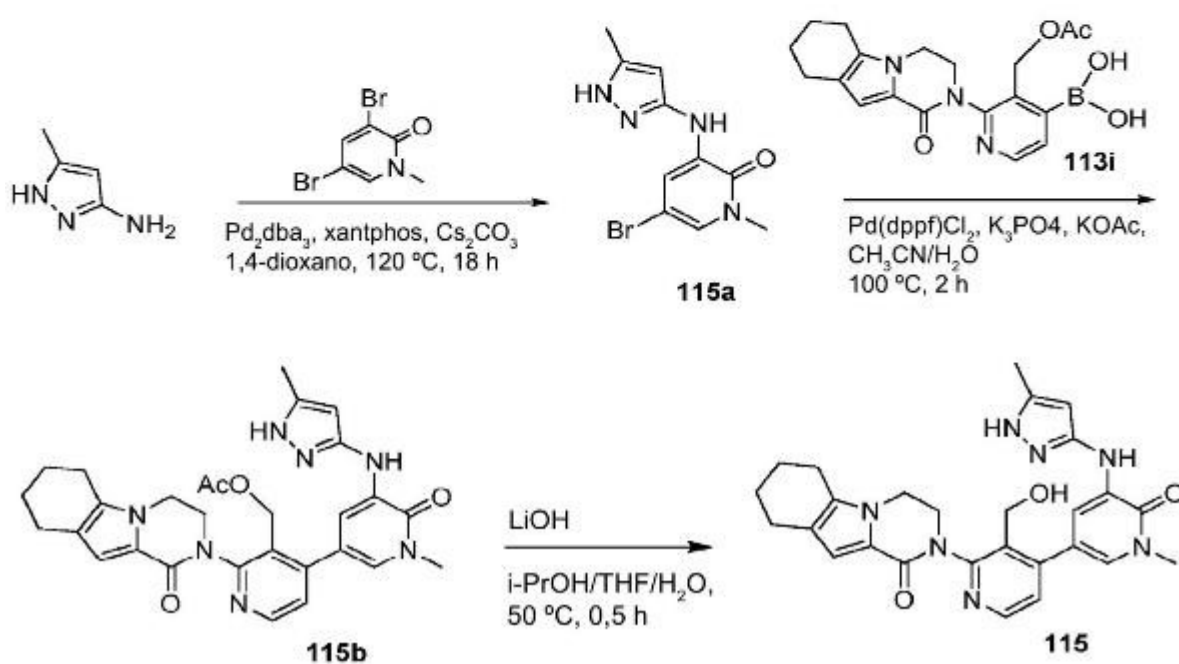
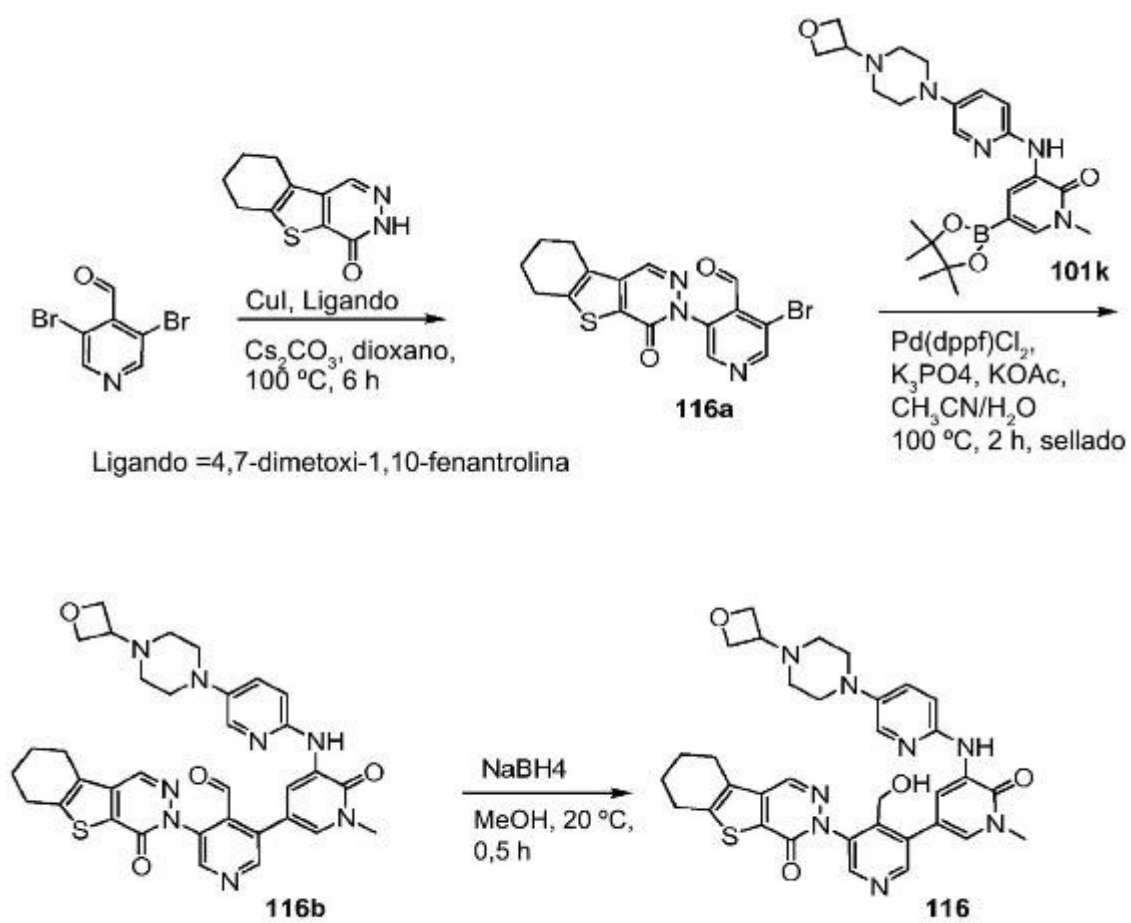


Figura 15

**Figura 16**

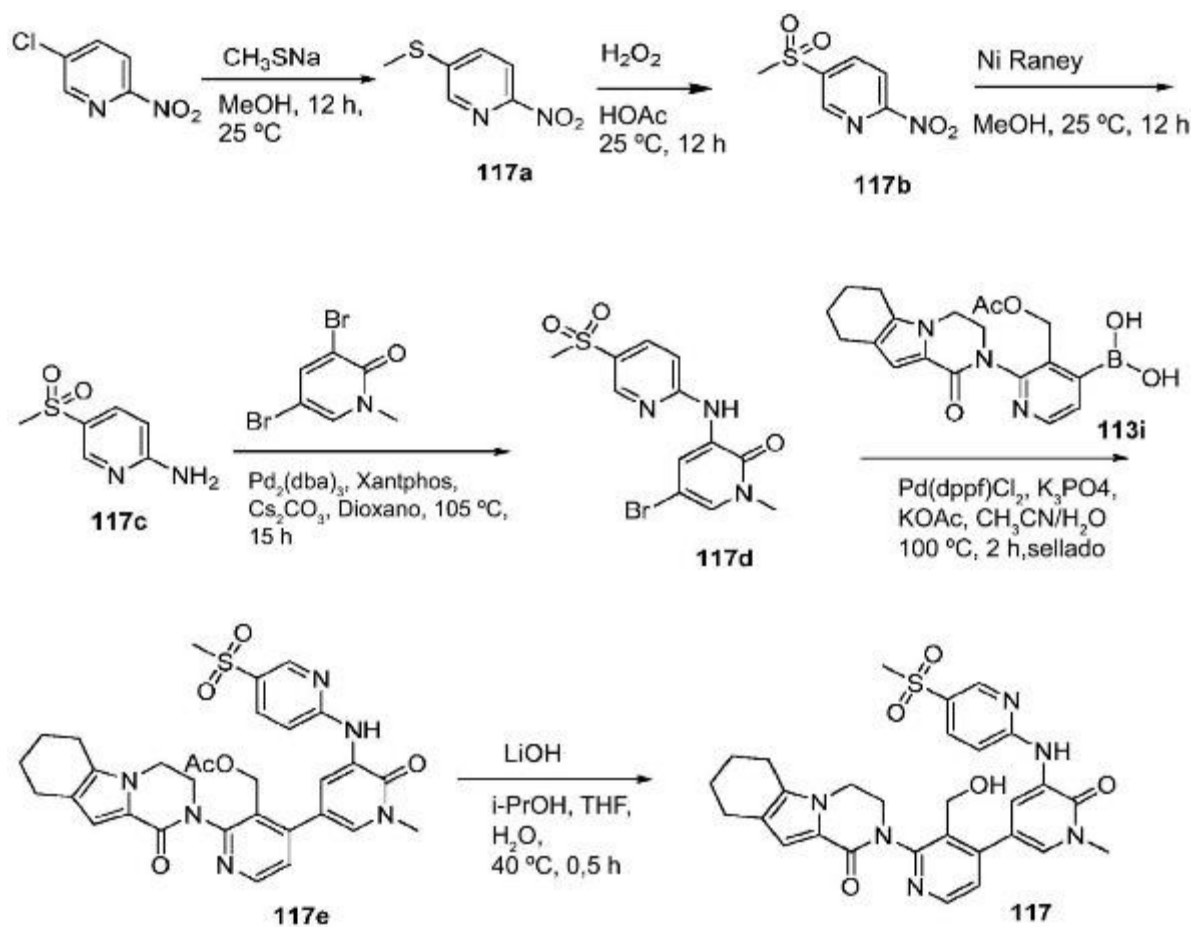


Figura 17

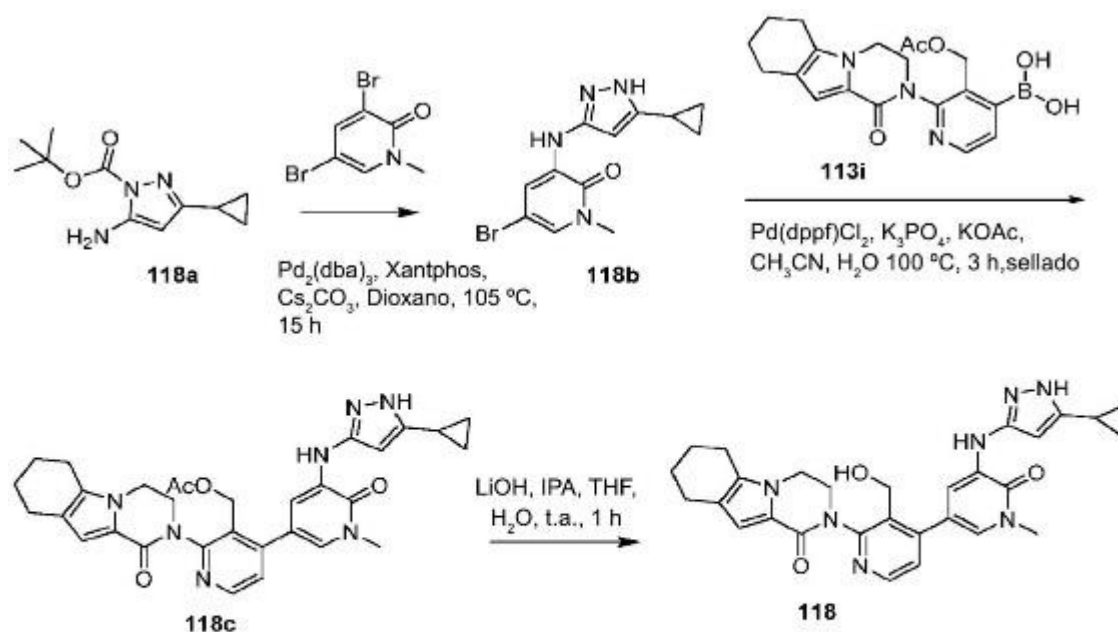


Figura 18

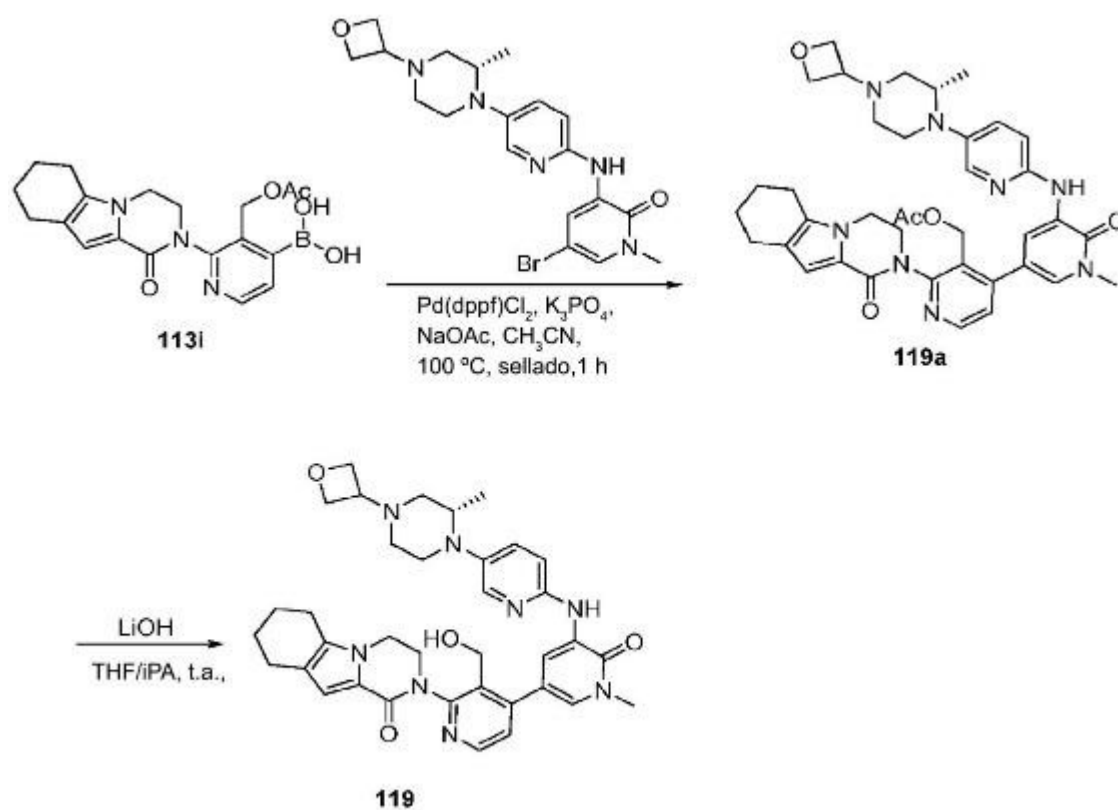
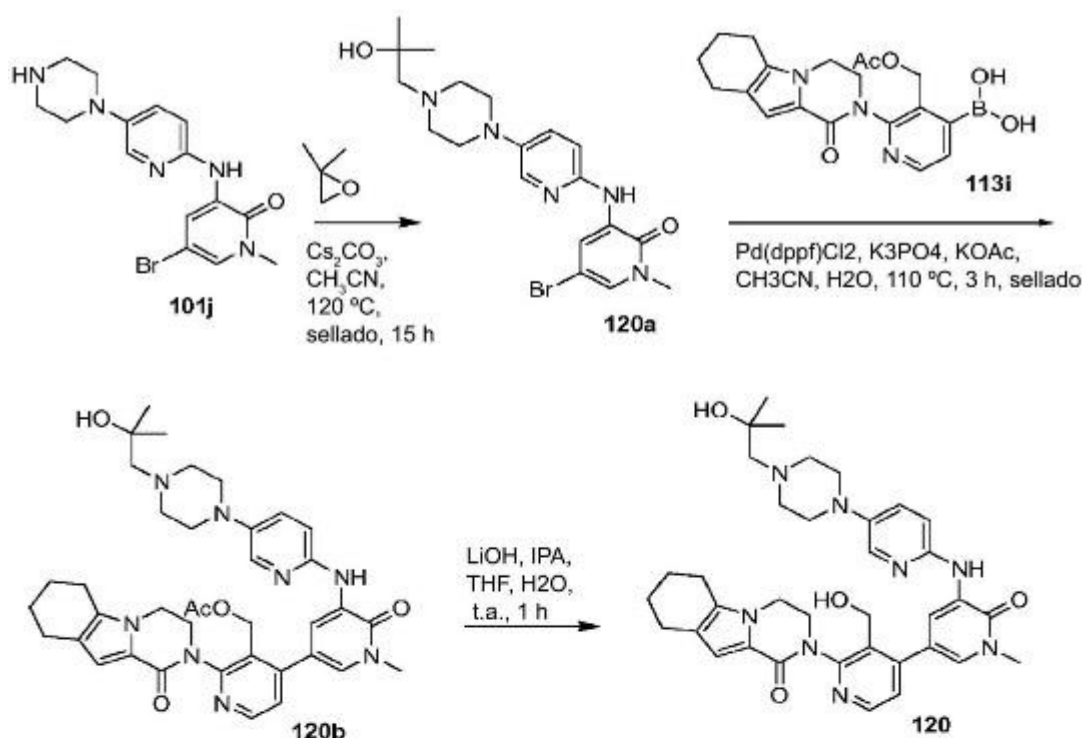
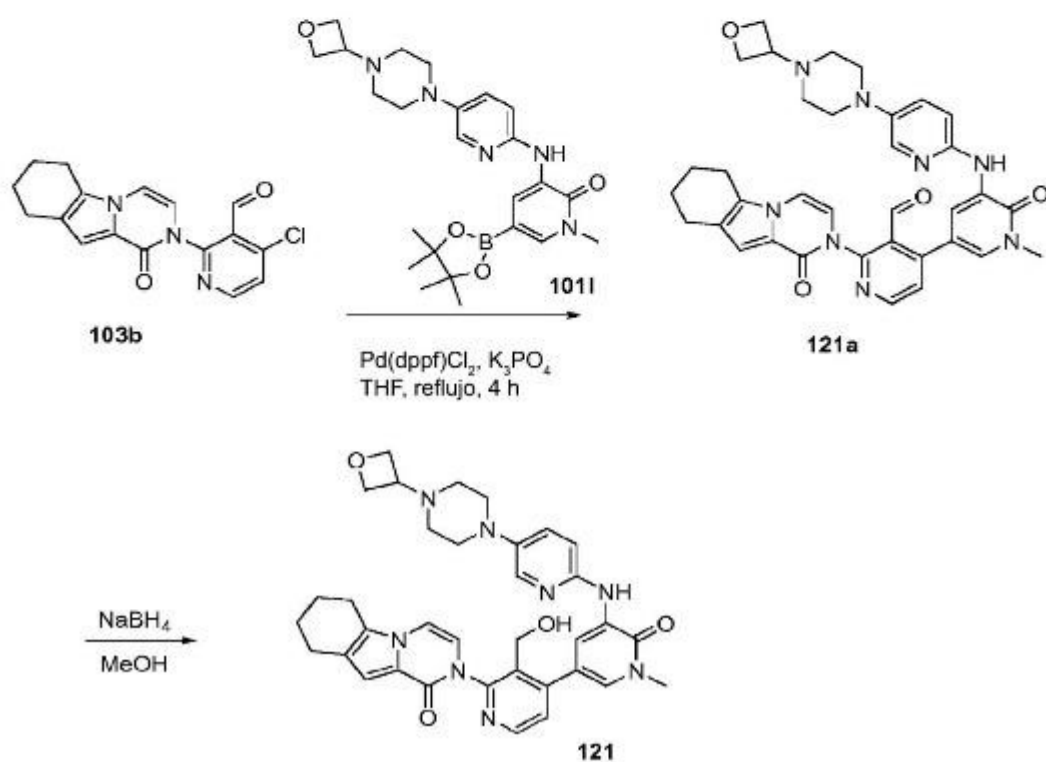


Figura 19

**Figura 20****Figura 21**

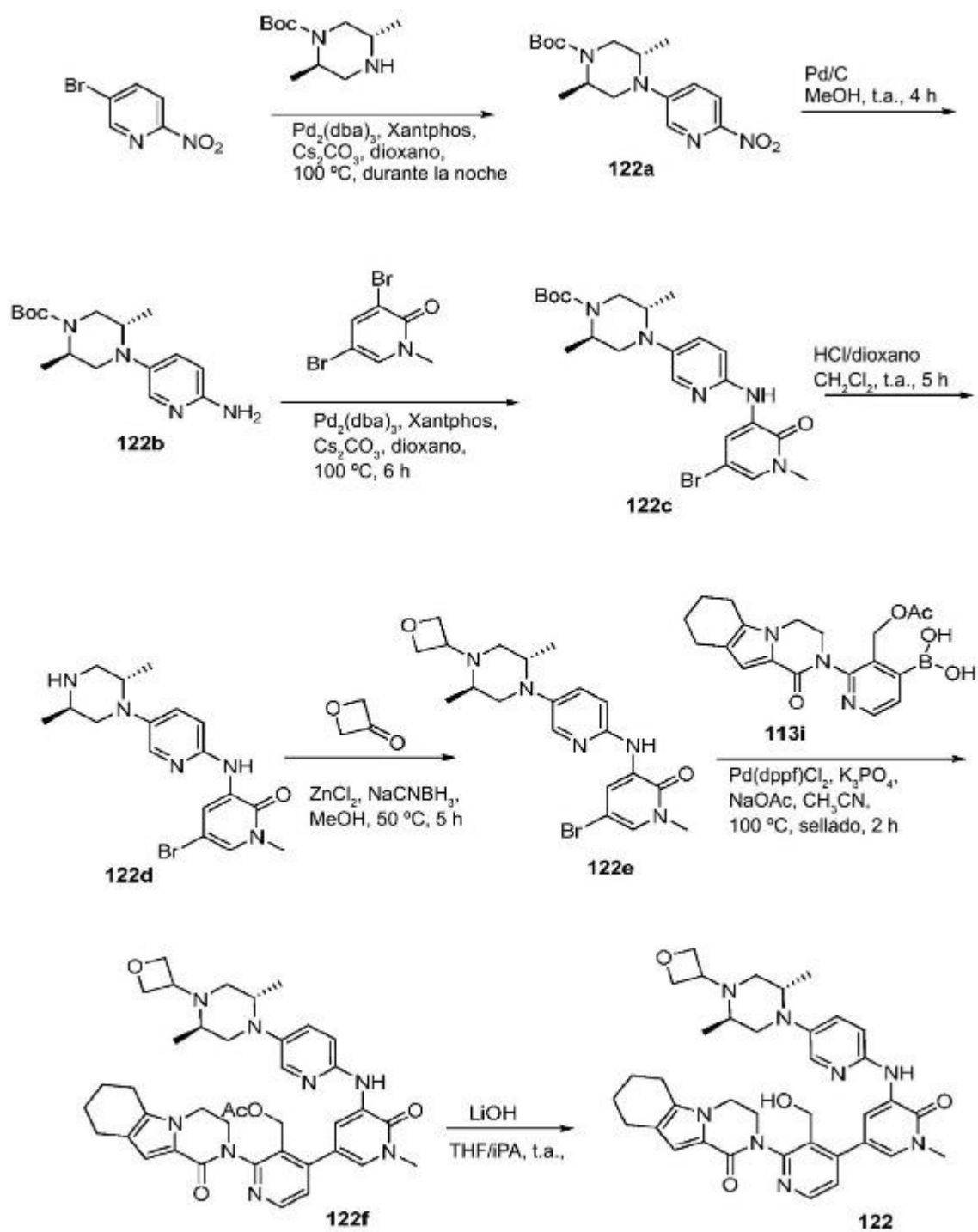


Figura 22

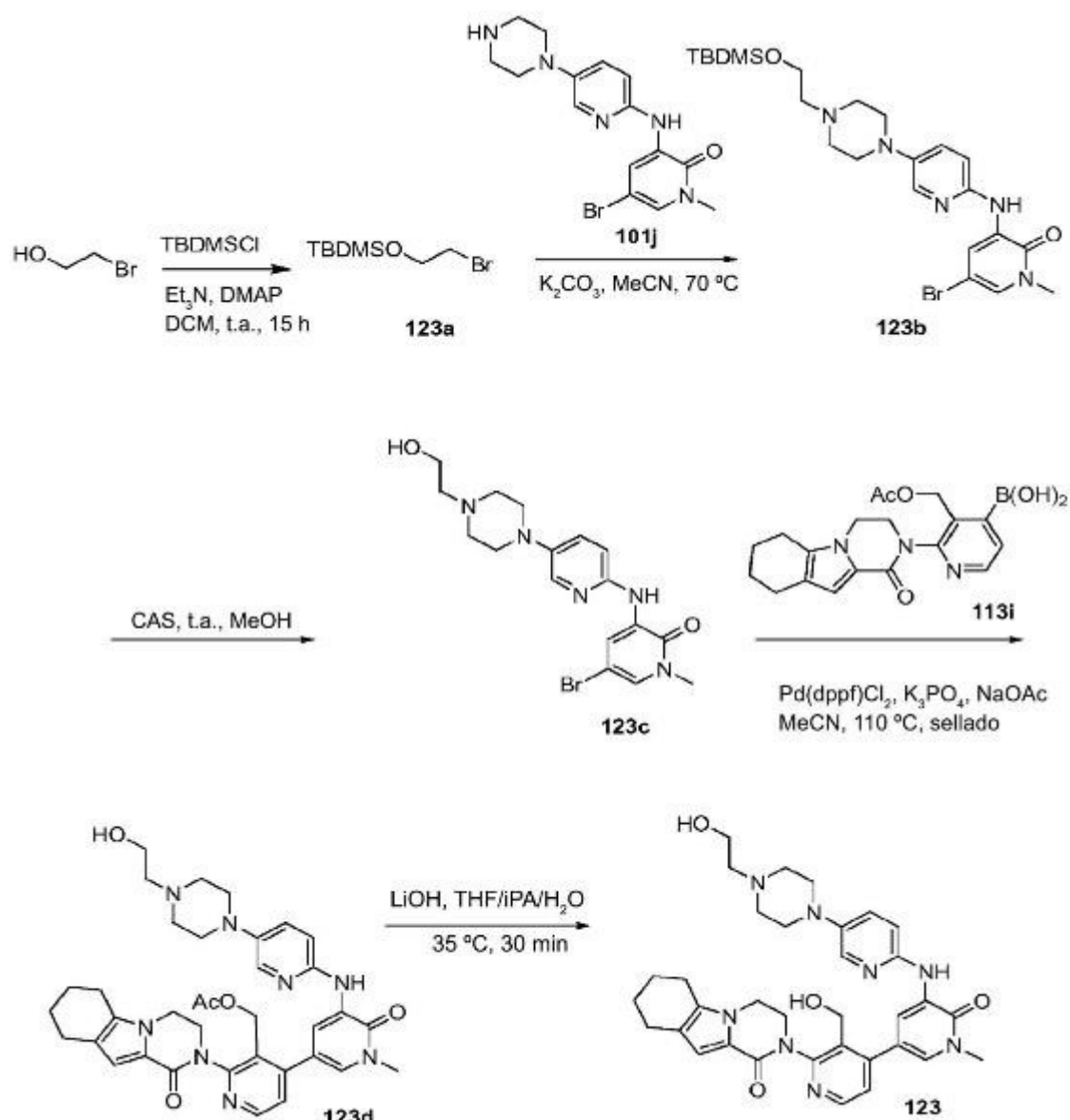
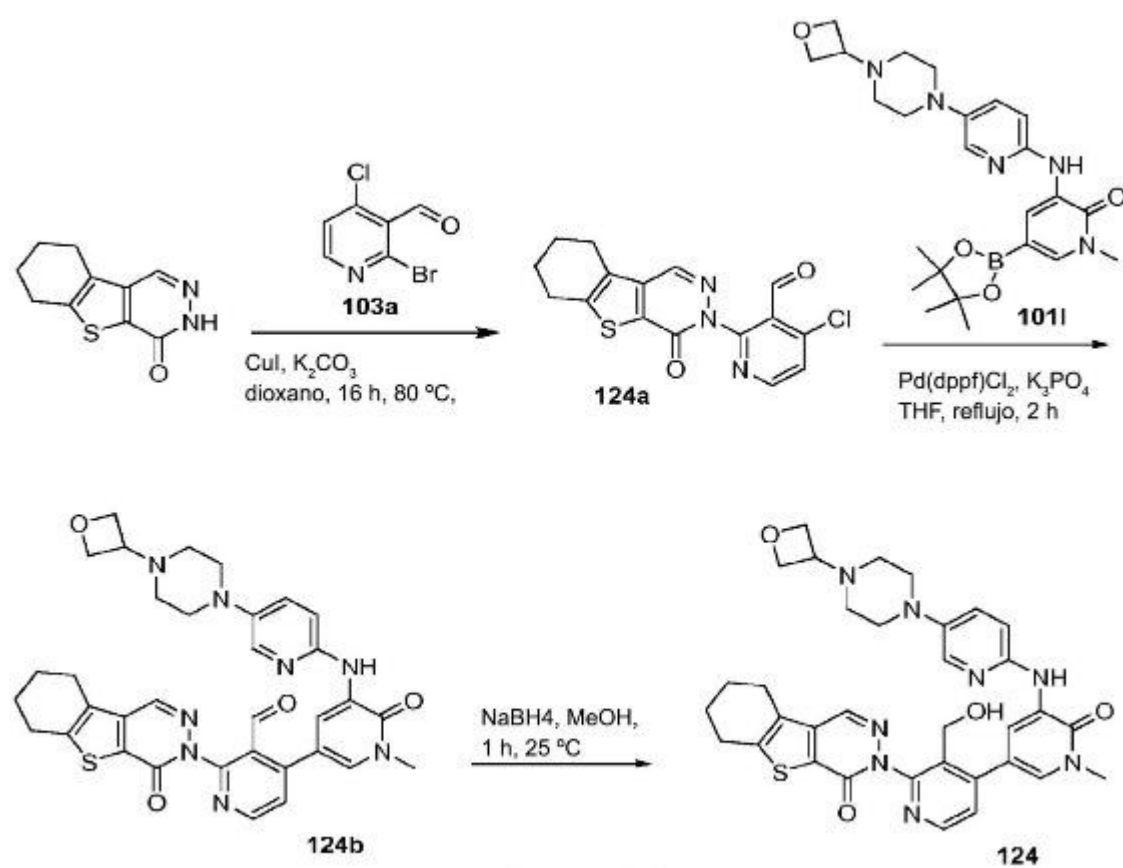


Figura 23

**Figura 24**

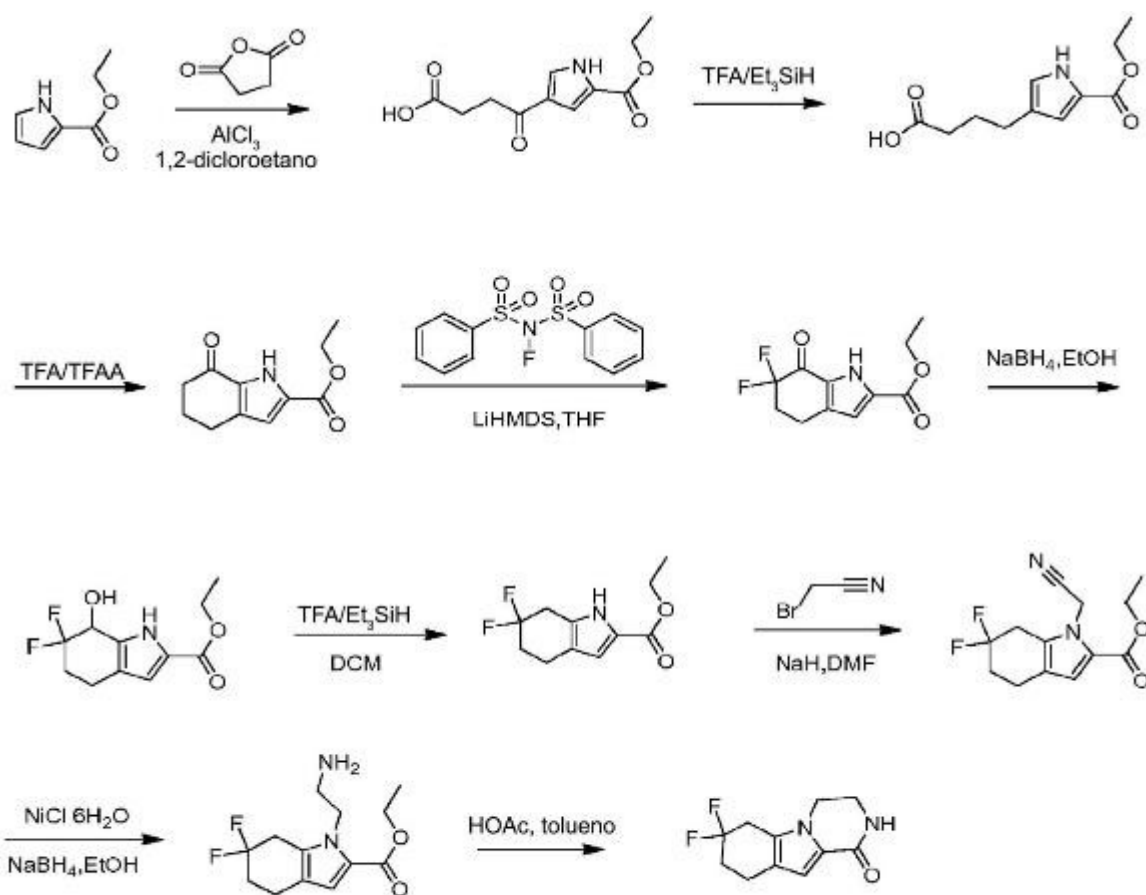


Figura 25

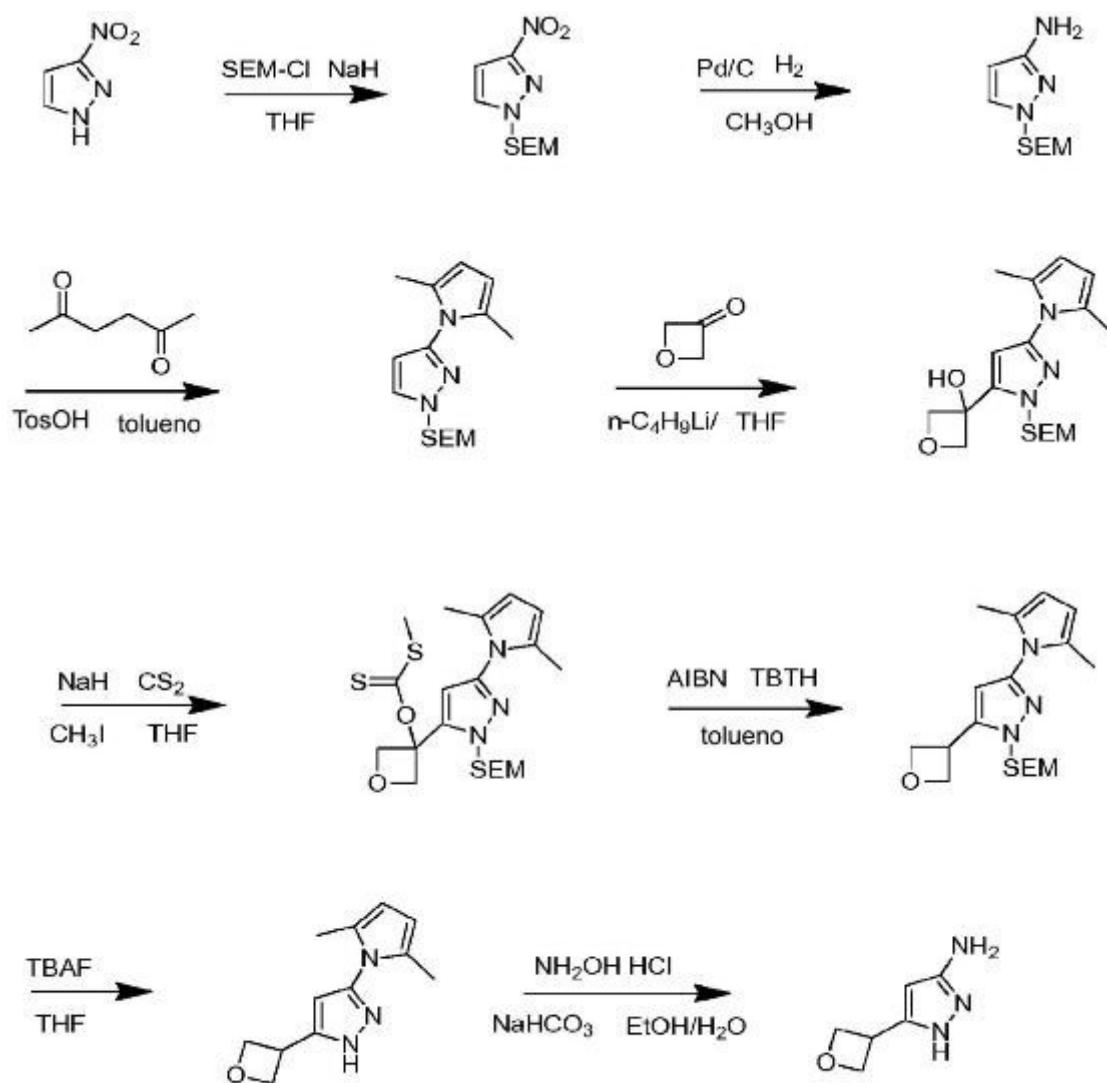


Figura 26