

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 253**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2019 PCT/US2019/048713**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2020 WO20047192**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2019 E 19855183 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023 EP 3844151**

54 Título: **Inhibidores de KRas G12C**

30 Prioridad:

**31.08.2018 US 201862725449 P**

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

**11.03.2024**

73 Titular/es:

**MIRATI THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**  
**9393 Towne Centre Drive, Suite 200**  
**San Diego, CA 92121, US y**  
**ARRAY BIOPHARMA INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MARX, MATTHEW, ARNOLD;**  
**BLAKE, JAMES, F.;**  
**FELL, JAY, BRADFORD;**  
**FISCHER, JOHN, P. y**  
**MEJIA, MACEDONIO, J.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 961 253 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**

Inhibidores de KRas G12C

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben KRas G12C. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben irreversiblemente la actividad de KRas G12C, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de uso de los mismos y usos médicos para los mismos.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata 2 Kirsten ("KRas") es una GTPasa pequeña y miembro de la familia Ras de oncogenes. El KRas funciona como un interruptor molecular que alterna entre los estados inactivo (unido a GDP) y activo (unido a GTP) para transducir señales celulares ascendentes recibidas de múltiples tirosina quinasas a efectores descendentes para regular una amplia variedad de procesos, incluyendo la proliferación celular (por ejemplo, consultar Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401).

15

20

25

El papel del KRas activado en la enfermedad maligna se observó hace más de treinta años (por ejemplo, consultar Santos et al., (1984) Science 223:661-664). La expresión aberrante de KRas representa hasta el 20% de todos los cánceres y se han descrito mutaciones oncogénicas de KRas que estabilizan la unión a GTP y llevan a la activación constitutiva de KRas y la señalización descendente en el 25-30% de los adenocarcinomas de pulmón (por ejemplo, consultar Samatar y Poulidakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Las sustituciones de un solo nucleótido que dan lugar a mutaciones sin sentido en los codones 12 y 13 de la secuencia de aminoácidos primaria de KRas comprenden aproximadamente el 40% de estas mutaciones impulsoras de KRas en el adenocarcinoma de pulmón, siendo una transversión G12C la mutación activadora más común (por ejemplo, consultar Dogan et al., (2012) Clin Cancer Res. 18(22):6169-6177, publicado en línea el 26 de septiembre de 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

30

35

El papel bien conocido de los ARK en la enfermedad maligna y el descubrimiento de estas mutaciones frecuentes en KRas en varios tipos de tumores hicieron de KRas un objetivo muy atractivo de la industria farmacéutica para la terapia contra el cáncer. A pesar de treinta años de esfuerzos de descubrimiento a gran escala para desarrollar inhibidores de KRas para el tratamiento del cáncer, ningún inhibidor de KRas ha demostrado suficiente seguridad y/o eficacia para obtener la aprobación reglamentaria (por ejemplo, consultar McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21(8):1797-1801).

40

45

A pesar de los muchos esfuerzos fallidos por dirigirse a KRas, los compuestos que inhiben la actividad de KRas siguen siendo muy deseables y están bajo investigación, incluyendo los que alteran efectores como los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (por ejemplo, consultar Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358), así como los que dirigen a KRas G12C (por ejemplo, consultar Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551). Es evidente que sigue habiendo un interés y un esfuerzo continuos por desarrollar inhibidores de KRas, en particular inhibidores de mutantes activadores de KRas, incluyendo KRas G12C. La WO 2017/201161 se refiere a compuestos que inhiben KRas G12C, en particular compuestos que inhiben irreversiblemente la actividad de KRas G12C, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los mismos.

50

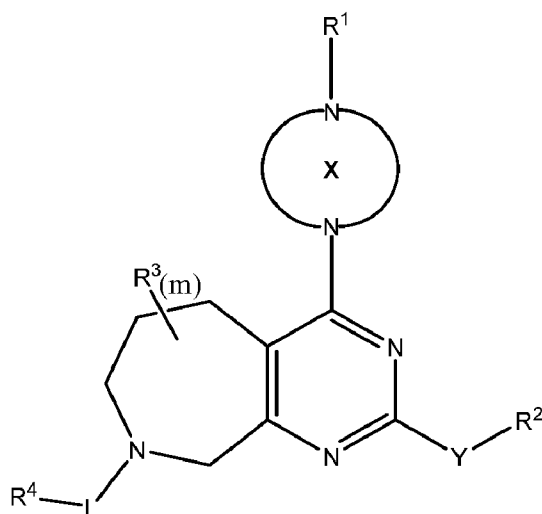
La CN 112430234 se refiere a un inhibidor de la proteína KRAS G12C, un método de preparación y una aplicación del mismo. El compuesto puede usarse como un inhibidor eficaz de la proteína KRAS G12C y tiene varias actividades farmacológicas de resistencia a tumores, enfermedades proliferativas, inflamación, enfermedades autoinmunes y similares.

55

Por tanto, hay una necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de KRas G12C que demuestren suficiente eficacia, estabilidad y/o seguridad para tratar el cáncer mediado por KRas G12C. Los compuestos y composiciones de la presente invención superan ventajosamente una o más de las deficiencias anteriores proporcionando inhibidores selectivos de KRas G12C.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

En un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que inhiben la actividad de KRas G12C. En ciertas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula (I):



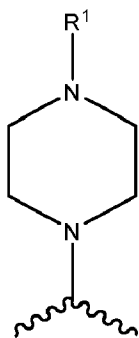
Formula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

25

R<sup>1</sup>-X es:

30



35

40

en donde el anillo de piperazino está opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>;

Y es un enlace, O, S o NR<sup>5</sup>;

45

R<sup>1</sup> es -C(O)C(R<sup>A</sup>)  $\equiv$  C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub> o -SO<sub>2</sub> C(R<sup>A</sup>)  $\equiv$  C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminialquilo, dialquilaminialquilo, -Z-NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroariloalquilo, en donde cada uno de los Z, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroariloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>9</sup>;

50

Z es alquileno C1-C4;

cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo C1-C3, oxo, o haloalquilo;

55

L es un enlace, -C(O)-, o alquileno C1-C3;

R<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup>;

60

cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3;

R<sup>6</sup> es cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno del cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>7</sup>;

65

cada R<sup>7</sup> es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, amino, ciano,

heteroalquilo, hidroxialquilo o Q-haloalquilo, siendo Q O o S;

R<sup>8</sup> es oxo, alquilo C1-C3, alquino C2-C4, heteroalquilo, ciano, -C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, en donde el alquilo C1-C3 puede estar opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o heteroarilo.

cada R<sup>9</sup> es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógeno, alquilo C1-C6, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el alquilo C1-C6 puede estar opcionalmente sustituido con cicloalquilo;

cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, acilo, alquilo C1-C3, heteroalquilo o hidroxialquilo;

R<sup>11</sup> es haloalquilo;

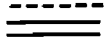
R<sup>A</sup> está ausente, es hidrógeno, deuterio, ciano, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, heteroalquilo, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o hidroxialquilo;

cada R<sup>B</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C1-C3, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxi C1-C3, halógeno, haloalquilo, -ZNR<sup>5</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)alquilo C1-C3, -CH<sub>2</sub>NHC(O)alquilo C1-C3, heteroarilo, heteroarilalquilo, dialquilaminilalquilo, o heterocicliclalquilo en donde la porción de heterociclilo está sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi y alquilo C1-C3, en donde el heteroarilo o la porción de heteroarilo del heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>;

m es 0, 1, 2 o 3;

p es uno o dos; y en donde,

cuando  es un enlace triple, entonces R<sup>A</sup> está ausente, R<sup>B</sup> está presente y p es igual a uno,

o cuando  es un enlace doble, entonces R<sup>A</sup> está presente, R<sup>B</sup> está presente y p es igual a dos, o R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo parcialmente saturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>, en donde

amino es -NH<sub>2</sub>,

acilo es -C(O)CH<sub>3</sub>,

alquilo es un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

haloalquilo es una cadena de alquilo en la que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno,

alcoxi es -Oalquilo C1-C6,

cicloalquilo es un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono,

heteroalquilo es un grupo alquilo en donde uno o más átomos de carbono de la cadena están sustituidos por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S y N,

hidroxialquilo es -alquilo-OH,

dihidroxialquilo es un grupo alquilo en el que dos átomos de carbono están sustituidos cada uno por un grupo hidroxilo,

alquilaminilalquilo es -alquil-NR<sup>x</sup> -alquilo en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno,

dialquilaminilo es N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>y</sup> es alquilo C1-C3,

dialquilaminilalquilo es -alquilo-N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>y</sup> es alquilo C1-C4,

arilo es una fracción aromática C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> que comprende de uno a tres anillos aromáticos,

aralquilo es un grupo que comprende un grupo arilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo,

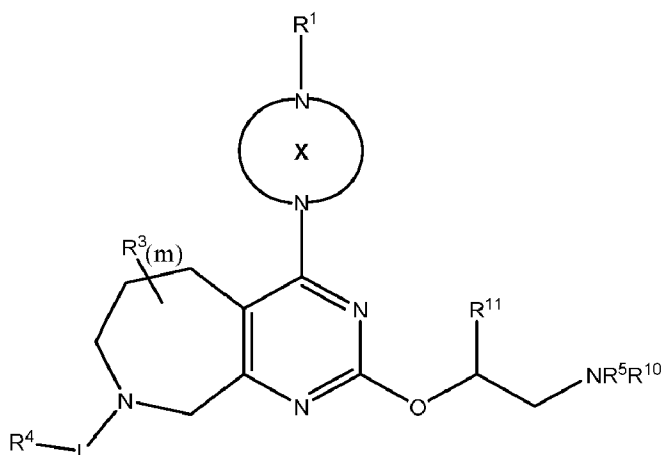
heterociclo es una estructura de anillo que tiene de 3 a 12 átomos en donde uno o más átomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono, y excluyendo los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes,

heterocicloalquilo es un grupo heterociclo enlazado a la parte restante de la molécula mediante un conector alquilo,

heteroarilo es un grupo que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, con 6, 10 o 14 electrones p compartidos en una matriz cíclica, y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y

heteroarilalquilo es un grupo que comprende un grupo heteroarilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo en donde el radical se encuentra en el grupo alquilo, y excluyendo los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

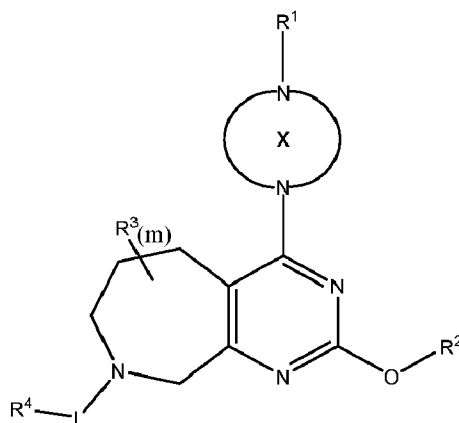
También se incluyen los compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula I-A:



Formula I-A

20 en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{10}$ ,  $L$  y  $m$  son como se han definido para la Fórmula I,  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo C1-C3 o hidroxialquilo, y  $X$  es un anillo de piperazinilo que está opcionalmente sustituido con  $R^8$  en donde  $R^8$  es como se define para la Fórmula I.

25 También se incluyen los compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula I-B:



Formula I-B

45 donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $L$  y  $m$  son como se han definido para la Fórmula I,  $R^2$  es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^9$ , y  $X$  es un anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido con  $R^8$ , donde  $R^8$  es como se ha definido para la Fórmula I.

50 En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto más de la invención, se proporciona en la presente un método in vitro para inhibir la actividad de KRas G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula I-B. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A o Fórmula I-B, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A o Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir la actividad de KRas G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula  
60 en la que se desea la inhibición de la actividad de KRas G12C con una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A o Fórmula I-B, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contengan el compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A o Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 También se proporciona en la presente un método in vitro de inhibición de la proliferación celular, el método comprendiendo poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A,

Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente. También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente, para su uso en un método de inhibición de la proliferación celular, el método comprendiendo poner en contacto una célula con una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica del mismo como se define en la presente.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o combinado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad de ello.

En la presente también se proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o combinado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C en un paciente con necesidad de dicho tratamiento, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente.

También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente para su uso en terapia.

También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer.

También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en la inhibición de KRas G12C.

También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C.

También se proporciona en la presente el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

También se proporciona en la presente un uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de KRas G12C.

También se proporciona en la presente el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C.

También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo (a) determinar que el cáncer está asociado con una mutación de KRas G12C (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12C); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica del mismo.

También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenida por un proceso de preparación del compuesto como se define en la presente.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores de KRas G12C. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben irreversiblemente la actividad de KRas G12C, composiciones farmacéuticas que

comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos, métodos de uso de los mismos y usos médicos de los mismos.

DEFINICIONES

5 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

10 Como se usa en la presente, "KRas G12C" se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácidos de una cisteína por una glicina en la posición 12 del aminoácido. La asignación del codón de aminoácidos y las posiciones de los residuos para KRas humano se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly12Cys.

15 Como se usa en la presente, un "inhibidor de KRas G12C" se refiere a compuestos de la presente invención que están representados por la Fórmula (I) como se describe en la presente. Estos compuestos son capaces de modular negativamente o inhibir toda o una parte de la actividad enzimática de KRas G12C. Los inhibidores de KRas G12C de la presente invención interactúan con KRas G12C y se unen irreversiblemente a él formando un aducto covalente con la cadena lateral de sulfhidrilo del residuo de cisteína en la posición 12, lo que da como resultado la inhibición de la actividad enzimática de KRas G12C.

20 Una "enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C", como se usa en la presente, se refiere a enfermedades o trastornos asociados con, mediados por o que tienen una mutación en KRas G12C. Un ejemplo no limitativo de enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C es un cáncer asociado a KRas G12C.

25 Como se usa en la presente, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates y humanos. En algunas realizaciones, el paciente es un humano. En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado y/o mostrado por lo menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir. En algunas realizaciones, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una mutación de KRas G12C (por ejemplo, determinada usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA). En algunas realizaciones, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación de KRas G12C (por ejemplo, determinada usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor positivo para una mutación de KRas G12C (por ejemplo, identificado como positivo mediante un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyo tumor o tumores tienen una mutación de KRas G12C (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal usando un kit o ensayo aprobado por un organismo regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas realizaciones, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado al gen KRas G12C. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una mutación de KRas G12C (y opcionalmente el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente).

40 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se usa un ensayo para determinar si el paciente tiene la mutación de KRas G12C usando una muestra (por ejemplo, una muestra biológica o una muestra de biopsia (por ejemplo, una muestra de biopsia incrustada en parafina) de un paciente (por ejemplo, un paciente que se sospecha que tiene un cáncer asociado a KRas G12C, un paciente que tiene uno o más síntomas de un cáncer asociado a KRas G12C, y/o un paciente que tiene un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer asociado a KRas G12C) puede incluir, por ejemplo, secuenciación de próxima generación, inmunohistoquímica, microscopía de fluorescencia, análisis FISH de separación, transferencia Southern, transferencia Western, análisis FACS, transferencia Northern, y amplificación basada en PCR (por ejemplo, RT-PCR y RT-PCR cuantitativa en tiempo real). Como es bien conocido en la técnica, los ensayos se realizan típicamente, por ejemplo, con por lo menos una sonda de ácido nucleico marcada o por lo menos un anticuerpo marcado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

55 El término "agencia reguladora" es la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos con el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitativo de agencia reguladora es la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

El término "amino" se refiere a  $-NH_2$ ;

El término "acilo" se refiere a  $-C(O)CH_3$ .

60 El término "alquilo" como se emplea en la presente se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

65 El término "haloalquilo" se refiere a una cadena de alquilo en la que uno o más hidrógenos han sido sustituidos

por un halógeno. Ejemplos de haloalquilos son el trifluorometilo, el difluorometilo y el fluorometilo.

El término "haloalquilo" se refiere a -O-haloalquilo.

5 Un grupo "alquileo" es un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente en la presente, que se sitúa entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos. Los grupos alquileo ejemplares incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno.

10 El término "alcoxi" se refiere a -Oalquilo C1-C6.

15 El término "cicloalquilo" como se emplea en la presente incluye grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados que tienen de 3 a 12 carbonos, por ejemplo de 3 a 8 carbonos, y como ejemplo adicional de 3 a 6 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente en la presente, en donde uno o más átomos de carbono de la cadena se sustituyen por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N.

Como se usa en la presente, el término "hidroxialquilo" se refiere a -alquilo-OH.

25 El término "dihidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente en donde dos átomos de carbono están sustituidos cada uno con un grupo hidroxilo.

El término "alquilaminilo" se refiere a -NR<sup>x</sup>-alquilo, en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno. En una realización, R<sup>x</sup> es hidrógeno.

30 El término "dialquilaminilo" se refiere a -N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>y</sup> es alquilo C1-C3.

El término "alquilaminilalquilo" se refiere a -alquil-NR<sup>x</sup>-alquilo, en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno. En una realización, R<sup>x</sup> es hidrógeno.

35 El término "dialquilaminilalquilo" se refiere a -alquilo-N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>y</sup> es alquilo C1-C4, en donde el alquilo del -alquilo-N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub> puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxilalquilo.

40 Un grupo "arilo" es una fracción aromática de C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> que comprende de uno a tres anillos aromáticos, que están opcionalmente sustituidos. En una realización, el grupo arilo es un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo y dihidrobenzofuranoilo.

45 Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente opcionalmente sustituido o no sustituido. Un ejemplo de grupo aralquilo es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo, incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Un ejemplo de aralquilo sustituido es aquel en el que el grupo alquilo está sustituido con hidroxialquilo.

50 Un grupo "heterociclilo" o "heterocíclico" es una estructura en anillo que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 átomos, por ejemplo de 4 a 8 átomos, en donde uno o más átomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S, el resto de los átomos del anillo siendo carbono. El heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, espirocíclico o puenteado. El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con R<sup>7</sup> sobre carbono o nitrógeno en una o más posiciones, en donde R<sup>7</sup> es como se define para la Fórmula I. El grupo heterocíclico también está opcionalmente sustituido independientemente en el nitrógeno con alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcocarbonilo, aralcoxicarbonilo, o en el azufre con oxo o alquilo inferior. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin limitación, epoxi, azetidino, aziridino, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, pirrolidino, pirrolidinono, piperidino, piperazino, imidazolidino, tiazolidino, ditanilo, tritanilo, dioxolano, oxazolidino, oxazolidinono, decahidroquinolino, piperidono, 4-piperidinono, tiomorfolino, tiomorfolino 1,1 dióxido, morfolino, oxazepano, azabicyclohexano, azabicycloheptano y oxa azabicycloheptano. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

60 El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo como se define en la presente enlazado a la porción restante de la molécula a través de un conector alquilo, en donde el conector alquilo del heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo.

65 Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz

cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranoilo, benzotiofuranoilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranoilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Un grupo "heteroarilalquilo" comprende un grupo heteroarilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo, en donde el radical está en el grupo alquilo, cualquiera de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos heteroariloalquilo incluyen un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo unidos a un grupo alquilo C1-C6. Ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo, tiazoliletilo, bencimidazolilmetilo, benzimidazoliletilo, quinazolinilmetilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, benzofuranoilmetilo, indoliniletilo, isoquinolinilmetilo, isoindilmetilo, cinolinilmetilo y benzotiofeniletilo. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

Como se usa en la presente, "una cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para modular negativamente o inhibir la actividad de KRas G12C. Dicha cantidad puede administrarse como una dosificación única o puede administrarse de acuerdo con un régimen, por lo que es eficaz.

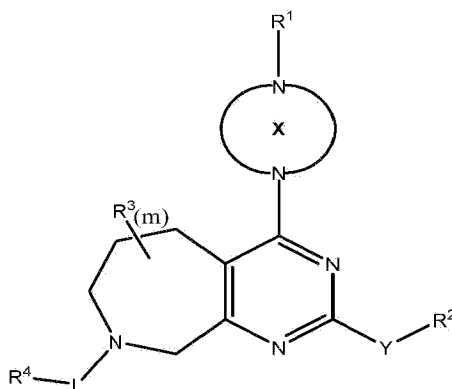
Como se usa en la presente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad que es suficiente para mejorar, o de alguna manera reducir un síntoma o detener o revertir la progresión de una afección, o modular negativamente o inhibir la actividad de KRas G12C. Dicha cantidad puede administrarse como una dosificación única o puede administrarse de acuerdo con un régimen, por lo que es eficaz.

Como se usa en la presente, por tratamiento se entiende cualquier forma en la que los síntomas o la patología de una afección, trastorno o enfermedad se mejoran o se alterna de otro modo de forma beneficiosa. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones de la presente.

Como se usa en la presente, la mejora de los síntomas de un trastorno concreto mediante la administración de una composición farmacéutica determinada se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que pueda atribuirse o asociarse a la administración de la composición.

## COMPUESTOS

En un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula (I):



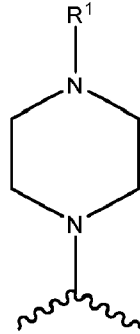
Formula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

65

R<sup>1</sup>-X es:

5



10

15

en donde el anillo de piperazino está opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>;

Y es un enlace, O, S o NR<sup>5</sup>;

20

R<sup>1</sup> es -C(O)C(R<sup>A</sup>)  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \end{array}$  C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub> o -SO<sub>2</sub> C(R<sup>A</sup>)  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \end{array}$  C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>;

25

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, -Z-NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroariloalquilo, en donde cada uno de los Z, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo y heteroariloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>9</sup>;

Z es alquileo C1-C4;

cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo C1-C3, halógeno u -OR<sup>5</sup>;

30

L es un enlace, -C(O)-, o alquileo C1-C3;

R<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup>;

35

cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3;

R<sup>6</sup> es cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno del cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>7</sup>;

40

cada R<sup>7</sup> es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, amino, ciano, heteroalquilo, hidroxialquilo o Q-haloalquilo, siendo Q O o S;

45

R<sup>8</sup> es oxo, alquilo C1-C3, alquino C2-C4, heteroalquilo, ciano, -C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, en donde el alquilo C1-C3 puede estar opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o heteroarilo.

cada R<sup>9</sup> es independientemente hidrógeno, oxo, acilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógeno, alquilo C1-C6, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el alquilo C1-C6 puede estar opcionalmente sustituido con cicloalquilo;

50

cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, acilo, alquilo C1-C3, heteroalquilo o hidroxialquilo;

R<sup>A</sup> está ausente, es hidrógeno o alquilo C1-C3;

55

cada R<sup>B</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C1-C3, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo o heterocicilalquilo;

m es 0, 1, 2 o 3;

60

p es uno o dos; y en donde,

cuando  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \end{array}$  es un enlace triple, entonces R<sup>A</sup> está ausente, R<sup>B</sup> está presente y p es igual a uno,

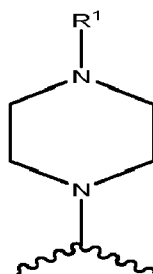
o cuando  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \end{array}$  es un enlace doble, entonces R<sup>A</sup> está presente, R<sup>B</sup> está presente y p es igual a dos, o R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo parcialmente saturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>,

65

en donde

- amino es  $-\text{NH}_2$ ,  
 acilo es  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  
 5 alquilo es un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,  
 haloalquilo es una cadena de alquilo en la que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno,  
 alcoxi es  $-\text{Oalquilo}$  C1-C6,  
 cicloalquilo es un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de  
 10 carbono,  
 heteroalquilo es un grupo alquilo en donde uno o más átomos de carbono de la cadena están sustituidos por  
 un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S y N,  
 hidroxialquilo es  $-\text{alquilo}-\text{OH}$ ,  
 dihidroxialquilo es un grupo alquilo en el que dos átomos de carbono están sustituidos cada uno por un grupo  
 15 hidroxilo,  
 alquilaminilalquilo es  $-\text{alquil}-\text{NR}^x$  -alquilo en donde  $\text{R}^x$  es hidrógeno,  
 dialquilaminilo es  $\text{N}(\text{R}^y)_2$  en donde cada  $\text{R}^y$  es alquilo C1-C3,  
 dialquilaminilalquilo es  $-\text{alquilo}-\text{N}(\text{R}^y)_2$  en donde cada  $\text{R}^y$  es alquilo C1-C4,  
 arilo es una fracción aromática  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{14}$  que comprende de uno a tres anillos aromáticos,  
 20 aralquilo es un grupo que comprende un grupo arilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo,  
 heterociclo es una estructura de anillo que tiene de 3 a 12 átomos en donde uno o más átomos se seleccionan  
 del grupo que consiste en N, O y S, el resto de los átomos del anillo siendo carbono, y excluyendo los  
 compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes,  
 heterocicloalquilo es un grupo heterociclo enlazado a la parte restante de la molécula mediante un conector  
 alquilo,  
 25 heteroarilo es un grupo que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, que tiene 6, 10 o 14 electrones p compartidos en  
 una matriz cíclica, y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo  
 seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y  
 heteroarilalquilo es un grupo que comprende un grupo heteroarilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo  
 30 en donde el radical se encuentra en el grupo alquilo, y excluyendo los compuestos que tienen átomos de O y/o  
 S anulares adyacentes.

En la presente invención,  $\text{R}^1$ -X es:



- 45 en donde  $\text{R}^1$  es como se define para la Fórmula I y el anillo de piperazinilo está opcionalmente sustituido con  $\text{R}^8$ , donde  
 $\text{R}^8$  es como se define para la Fórmula I. En ciertas realizaciones,  $\text{R}^8$  es alquilo C1-C3 en donde el alquilo está  
 opcionalmente sustituido con ciano u  $\text{OR}^5$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ , en donde cada  $\text{R}^5$  es independientemente hidrógeno o  
 alquilo C1-C3.

- 50 En realizaciones particulares,  $\text{R}^1$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A) \equiv \text{C}(\text{R}^B)_p$  donde  $\text{R}^A$ ,  $\text{R}^B$  y p son como se definen para  
 la Fórmula I. En una realización,  $\text{R}^1$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A) \equiv \text{C}(\text{R}^B)_p$ , en donde  $\equiv$  es un enlace triple y  $\text{R}^A$  está  
 ausente, p es uno y  $\text{R}^B$  es hidroxialquilo.

- 55 En una realización,  $\text{R}^1$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A) = \text{C}(\text{R}^B)_p$ , en donde  $=$  es un enlace doble y  $\text{R}^A$  es  
 hidrógeno o alquilo C1-C3, p es dos y por lo menos un  $\text{R}^B$  es deuterio, ciano, alquilo C1-C3, hidroxialquilo,  
 heteroalquilo, alcoxi C1-C3, halógeno, haloalquilo,  $-\text{ZNR}^5\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo}$  C1-C3,  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo}$   
 C1-C3, heteroarilo, heteroarilalquilo, dialquilaminilalquilo, o heterociclicilalquilo en donde la porción heterociclico está  
 sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi y alquilo  
 60 C1-C3, en donde el heteroarilo o la porción de heteroarilo del heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con uno  
 o más  $\text{R}^7$ . En una realización, cuando  $=$  es un enlace doble, el enlace doble está en la configuración E. En  
 una realización, el enlace doble está en la configuración Z.

- 65 En ciertas realizaciones, un  $\text{R}^B$  es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes  
 independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilo C1-C3 y el otro  $\text{R}^B$  es hidrógeno. En una  
 realización, la porción heterociclo del heterocicloalquilo es azetidinito sustituido con un halógeno. En ciertas

realizaciones, el halógeno es flúor. En una realización, la porción heterociclilo del heterociclilalquilo es pirrolidinilo sustituido con uno o más halógenos. En ciertas realizaciones, el pirrolidinilo sustituido con halógeno es fluoropirrolidinilo o difluorpirrolidinilo.

5 En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es halógeno y el otro  $R^B$  es hidrógeno. En una realización, el halógeno es cloro.

10 En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es haloalquilo y el otro  $R^B$  es hidrógeno. En una realización, el haloalquilo es clorometilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

10 En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es heteroalquilo y el otro  $R^B$  es hidrógeno. En una realización, el heteroalquilo es metoximetilo.

15 En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es  $-ZNR^5R^{11}$ , en donde Z es metileno,  $R^5$  es metilo y  $R^{11}$  es trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y el otro  $R^B$  es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es hidroxialquilo y el otro  $R^B$  es hidrógeno.

20 En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^7$  y el otro  $R^B$  es hidrógeno. En una realización, el heteroarilo es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, cada uno sustituido con uno o más  $R^7$ .

25 En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^7$ , y el otro  $R^B$  es hidrógeno. En una realización, la porción heteroarilo del heteroarilalquilo es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más  $R^7$ . En una realización, el uno o más  $R^7$  es alquilo C1-C3.

30 En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es  $-C(O)N(R^5)_2$  y el otro  $R^B$  es hidrógeno. En una realización, cada  $R^5$  es hidrógeno. En una realización, cada  $R^5$  es alquilo C1-C3.

30 En ciertas realizaciones, un  $R^B$  es  $-NHC(O)$ alquilo C1-C3 o  $-CH_2NHC(O)$ alquilo C1-C3 y el otro  $R^B$  es hidrógeno. En una realización, el alquilo C1-C3 es metilo.

35 En una realización,  $R^1$  es  $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_p$ , donde  $R^A$  es deuterio, ciano, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, heteroalquilo,  $-C(O)N(R^5)_2$ , o hidroxialquilo, p es dos, cada  $R^B$  es hidrógeno. En una realización,  $R^A$  es halógeno. En una realización, el halógeno es flúor o cloro. En una realización,  $R^A$  es haloalquilo. En una realización, el haloalquilo es trifluorometilo. En una realización,  $R^A$  es ciano. En una realización,  $R^A$  es heteroalquilo. En una realización, el heteroalquilo es metoxi. En una realización,  $R^A$  es hidroxialquilo.

40 En una realización,  $R^1$  es  $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ , en donde  $\equiv$  es un enlace doble y  $R^A$  es deuterio, p es dos y por lo menos un  $R^B$  es deuterio.

45 En una realización,  $R^1$  es  $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ , en donde  $\equiv$  es un enlace doble y p es dos, un  $R^B$  es hidrógeno y  $R^A$  y un  $R^B$  y los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo parcialmente saturado de 5-8 miembros sustituido con oxo.

En una realización,  $R^1$  es  $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ , en donde  $\equiv$  es un enlace doble y p es dos, un  $R^B$  es hidrógeno, el segundo  $R^B$  es dialquilaminilalquilo, y  $R^A$  es halógeno.

50 En una realización, Y es O o  $NR^5$  y  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y heteroarilo. En una realización, Y es O y  $R^2$  es hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el alquilaminilalquilo o dialquilaminilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^9$ . En una realización, el alquilaminilalquilo o dialquilaminilalquilo opcionalmente sustituido se selecciona independientemente de metilaminilpropan-2-ilo, dimetilaminiletilo, metiletilaminiletilo, dimetilaminilpropanilo, dimetilaminilpropan-2-ilo, dimetilaminilbutanilo, dimetilaminilbutan-2-ilo, 2-dimetilaminilpropanol o dietilaminiletilo. En una realización, Y es O o  $NR^5$  y  $R^2$  es heterociclilo o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^9$ . Ejemplos no limitativos de uno o más  $R^9$  cuando  $R^2$  es heterociclilo o heterociclilalquilo incluyen alquilo C1-C3, acilo, oxo, ciano, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, halógeno e hidroxilo. Ejemplos no limitativos de heterocicilos  $R^2$  opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^9$  incluyen azetidínilo, azetidínilo sustituido con alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilazetidínilo), azetidínilo sustituido con halo (por ejemplo, difluoroazetidínilo), tetrahidropirano, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido por alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilpirrolidinilo, dimetilpirrolidinilo e isopropilpirrolidinilo), cicloalquilpirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido con halo (por ejemplo, fluoropirrolidinilo y difluoropirrolidinilo), metoxietilpirrolidinilo, (N-metil)metoxipirrolidinilo, piperazinilo, dimetilaminilpirrolidinilo, morfolinilo, metilmorfolinilo, 1,4-oxazepanilo, piperdínilo, piperidínilo sustituido por alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilpiperidínilo), acilpiperdínilo,

cianopiperidinilo, cicloalquilpiperidinilo, halopiperidinilo (por ejemplo, fluoropiperidinilo), dihalopiperidinilo (por ejemplo, difluoropiperidinilo), alcoxipiperidinilo, pirrolidonilo, piperidonilo, tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-ilo y azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo.

5 En una realización, Y es O y R<sup>2</sup> es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>9</sup>. En una realización, la porción heteroarilo del heteroarilalquilo es piridinilo.

10 En una realización, Y es O y R<sup>2</sup> es -ZR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>. En una realización, R<sup>5</sup> es alquilo C1-C3 y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre acilo, hidroxialquilo o alcoxi.

En una realización, Y es un enlace y R<sup>2</sup> es hidrógeno, heterociclilo o arilo, en donde dicho heterociclilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>9</sup>.

15 En una realización, Y es un enlace y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

En una realización, Y es un enlace y R<sup>2</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>9</sup>. En una realización, Y es un enlace y R<sup>2</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con metilo, halógeno o dimetilamino. Ejemplos no limitativos de heterociclilos R<sup>2</sup> incluyen azetidínulo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

20 En una realización, Y es un enlace y R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>9</sup>. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con heterocicloalquilo.

25 En ciertas otras realizaciones, R<sup>4</sup> es arilo. En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo y está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup>. Ejemplos de sustituyentes de R<sup>7</sup> incluyen halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6 (por ejemplo, alquilo C1-C3), cicloalquilo, haloalquilo, Q-haloalquilo, amino, ciano, hidroxialquilo y alcoxi. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C3, haloalquilo, Q-haloalquilo y alcoxi. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, haloalquilo, metilo, isopropilo, metoxi, Q-haloalquilo e hidroxilo. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre metilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, hidroxilo, trifluorometoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, isopropilo, ciclopropilo y trifluorometiltio. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con de uno a tres grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre hidroxilo, flúor y cloro. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con hidroxilo y alquilo C1-C3 o dos alquilo C1-C3. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con Q-haloalquilo e hidroxilo o flúor.

35 En una realización, R<sup>4</sup> es arilo, en donde arilo es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup>. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C3, haloalquilo, hidroxialquilo, Q-haloalquilo y alcoxi. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, haloalquilo, metilo, isopropilo, metoxi, Q-haloalquilo, hidroximetilo e hidroxilo. En una realización, R<sup>4</sup> es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo e hidroxialquilo. En una realización, R<sup>4</sup> es naftilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre metilo, isopropilo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

45 En una realización, el arilo es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con hidroxilo y trifluorometilo o alquilo C1-C3. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con hidroxilo.

50 En una realización, R<sup>4</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, R<sup>4</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C3, haloalquilo, Q-haloalquilo, alcoxi y amino. En una realización, R<sup>4</sup> es indoilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo o benzo[d]tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, R<sup>4</sup> es indoilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo o benzo[d]tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C3, haloalquilo, Q-haloalquilo, alcoxi y amino. En una realización, R<sup>4</sup> es indazolilo o quinolinilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C3.

60 En otras realizaciones más, R<sup>4</sup> es heteroarilo, opcionalmente un indoilo o un indazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, R<sup>4</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>7</sup> independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, C1-C3 alquilo, haloalquilo, Q-haloalquilo y alcoxi. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es indazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre alcoxi, haloalquilo y alquilo C1-C6. En otras realizaciones, el heteroarilo R<sup>4</sup> es un quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es un quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de amino, hidroxilo, alquilo C1-C3 e hidroxilo. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es un quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>7</sup> seleccionado entre hidroxilo y amino. En

65

una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es un piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de alquilo C1-C3, halógeno y haloalquilo. En otras realizaciones, el R<sup>4</sup> heteroarilo es benzo[d]tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>, como hidroxilo, uno o dos alquilo C1-C3, o hidroxilo y uno o dos alquilo C1-C3. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es indolilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es indolilo opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de hidroxilo y alquilo C1-C3.

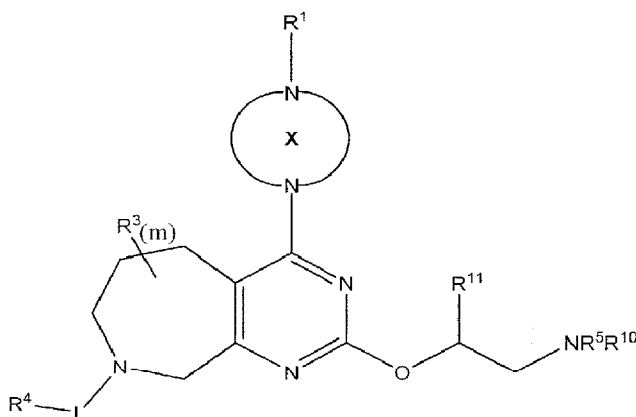
En una realización, L es un enlace.

En una realización, R<sup>3</sup> es alquilo C1-C3. En una realización, el alquilo C1-C3 es metilo.

En una realización, R<sup>3</sup> es halógeno. En una realización, el halógeno es flúor o cloro.

En una realización, R<sup>8</sup> es heteroalquilo, alquínilo C2-C4 o alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con -OR<sup>5</sup>, ciano o heteroarilo. En una realización, R<sup>8</sup> es metilo, cianometilo, metoximetilo, hidroximetilo. En una realización, R<sup>8</sup> es metilo. En una realización, R<sup>8</sup> es cianometilo. En una realización, R<sup>8</sup> es hidroximetilo.

En una realización, la Fórmula I incluye compuestos que tienen la Fórmula I-A:



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, L y m son como se definen para la Fórmula I, R<sup>11</sup> es hidrógeno, metilo o hidroxialquilo, y X es un anillo de piperazinilo que está opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup> en donde R<sup>8</sup> es como se define para la Fórmula I. En una realización, L es un enlace. En una realización, R<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup>. En una realización, R<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo, amino, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, Q-haloalquilo, cicloalquilo y alcoxi. En una realización, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno alquilo C1-C3. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C3, haloalquilo, Q-haloalquilo y alcoxi. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, haloalquilo, metilo, isopropilo, metoxi, Q-haloalquilo e hidroxilo. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre metilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, hidroxilo, trifluorometoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, isopropilo, ciclopropilo y trifluorometilitio. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con de uno a tres grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre hidroxilo, flúor y cloro. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con hidroxilo y alquilo C1-C3 o dos alquilo C1-C3. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con Q-haloalquilo e hidroxilo o flúor. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C3, haloalquilo, Q-haloalquilo y alcoxi. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con uno o más grupos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, haloalquilo, metilo, isopropilo, metoxi, Q-haloalquilo e hidroxilo. En una realización, R<sup>4</sup> es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre hidroxilo, halógeno, alquilo C1-C3, amino y haloalquilo. En una realización, R<sup>4</sup> es naftilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de difluorometilo, metilo, hidroxilo, amino, fluoro y cloro. En una realización, el arilo es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con hidroxilo y trifluorometilo o alquilo C1-C3. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con hidroxilo. En una realización, R<sup>4</sup> es heteroarilo, en donde el heteroarilo es indazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de alcoxi, haloalquilo y alquilo C1-C6. En una realización, R<sup>4</sup> es heteroarilo, en donde el heteroarilo es quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, R<sup>4</sup> es heteroarilo, en donde el heteroarilo es quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de amino, hidroxilo, alquilo C1-C3 e hidroxilo. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de alquilo C1-C3, halógeno

y haloalquilo. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es benzo[d]tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>, como hidroxilo, uno o dos alquilo C1-C3, o hidroxilo y uno o dos alquilo C1-C3. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es indolilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es indolilo opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de hidroxilo y alquilo C1-C3. En una realización, R<sup>11</sup> es metilo. En una realización, el anillo de piperazinilo no está sustituido. En una realización, el anillo de piperazinilo está sustituido con R<sup>8</sup>. En una realización, R<sup>8</sup> es alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con ciano o hidroxilo. En una realización, R<sup>8</sup> es metilo, cianometilo o hidroximetilo. En una realización, R<sup>8</sup> es metilo. En una realización, R<sup>8</sup> es cianometilo. En una realización, R<sup>8</sup> es hidroximetilo. En otra realización, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno alquilo C1-C3, R<sup>11</sup> es metilo, R<sup>8</sup> es metilo, cianometilo o hidroximetilo, L es un enlace, y R<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup>.

En realizaciones particulares, R<sup>1</sup> es  $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$  donde R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R<sup>1</sup> es  $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ , en donde  $\equiv$  es un enlace triple y R<sup>A</sup> está ausente, p es uno y R<sup>B</sup> es hidroxialquilo.

En una realización, R<sup>1</sup> es  $-C(O)C(R^A) = C(R^B)_p$ , en donde  $=$  es un enlace doble y R<sup>A</sup> es hidrógeno o alquilo C1-C3, p es dos y por lo menos un R<sup>B</sup> es deuterio, ciano, alquilo C1-C3, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxi C1-C3, halógeno, haloalquilo, -ZNR<sup>5</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)alquilo C1-C3, -CH<sub>2</sub>NHC(O)alquilo C1-C3, heteroarilo, heteroarilalquilo, dialquilaminilalquilo, o heterociclilalquilo en donde la porción heterociclilo está sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi y alquilo C1-C3, en donde el heteroarilo o la porción heteroarilo del heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, cuando  $=$  es un enlace doble, el enlace doble está en la configuración E. En una realización, el enlace doble está en la configuración Z.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilo C1-C3 y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, la porción heterociclo del heterocicloalquilo es azetidino sustituido con un halógeno. En ciertas realizaciones, el halógeno es flúor. En una realización, la porción heterociclilo del heterociclilalquilo es pirrolidino sustituido con uno o más halógenos. En ciertas realizaciones, el pirrolidino sustituido con halógeno es fluoropirrolidino o difluorpirrolidino.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es halógeno y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el halógeno es cloro.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es haloalquilo y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el haloalquilo es clorometilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es heteroalquilo y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el heteroalquilo es metoximetilo.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es -ZNR<sup>5</sup>R<sup>11</sup>, en donde Z es metileno, R<sup>5</sup> es metilo y R<sup>11</sup> es trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es hidroxialquilo y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el heteroarilo es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, cada uno sustituido con uno o más R<sup>7</sup>.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>, y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, la porción heteroarilo del heteroarilalquilo es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el uno o más R<sup>7</sup> es alquilo C1-C3.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, cada R<sup>5</sup> es hidrógeno. En una realización, cada R<sup>5</sup> es alquilo C1-C3.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es -NHC(O)alquilo C1-C3 o -CH<sub>2</sub>NHC(O)alquilo C1-C3 y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el alquilo C1-C3 es metilo.

En una realización, R<sup>1</sup> es  $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_p$ , en donde R<sup>A</sup> es deuterio, ciano, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, heteroalquilo, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o hidroxialquilo, p es dos, cada R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, R<sup>A</sup> es halógeno. En una realización, el halógeno es flúor o cloro. En una realización, R<sup>A</sup> es haloalquilo. En una realización, el haloalquilo es trifluorometilo. En una realización, R<sup>A</sup> es ciano. En una realización, R<sup>A</sup> es heteroalquilo. En una

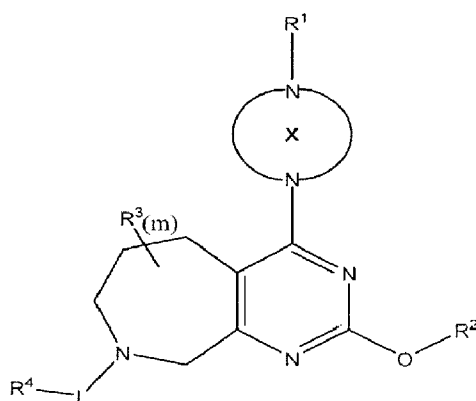
realización, el heteroalquilo es metoxi. En una realización,  $R^A$  es hidroxialquilo.

5 En una realización,  $R^1$  es  $-C(O)C(R^A) \text{---} C(R^B)_p$ , en donde  $\text{---}$  es un enlace doble y  $R^A$  es deuterio,  $p$  es dos y por lo menos un  $R^B$  es deuterio.

En una realización,  $R^1$  es  $-C(O)C(R^A) \text{---} C(R^B)_p$ , en donde  $\text{---}$  es un enlace doble y  $p$  es dos, un  $R^B$  es hidrógeno y  $R^A$  y un  $R^B$  y los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo parcialmente saturado de 5-8 miembros sustituido con oxo.

10 En una realización,  $R^1$  es  $-C(O)C(R^A) \text{---} C(R^B)_p$ , en donde  $\text{---}$  es un enlace doble y  $p$  es dos, un  $R^B$  es hidrógeno, el segundo  $R^B$  es dialquilaminilalquilo, y  $R^A$  es halógeno.

En una realización, la Fórmula I incluye compuestos que tienen la Fórmula I-B:



Formula I-B

35 y  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $L$  y  $m$  son como se definen para la Fórmula I,  $R^2$  es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más  $R^9$ , y  $X$  es un anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido con  $R^8$ , donde  $R^8$  es como se define para la Fórmula I. En una realización, la porción heterociclilo del heterocicloalquilo  $R^2$  es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o en puente que tiene uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados entre N y O. En una realización, el heterociclilo  $R^2$  es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-oxazepanilo, tiomorfolinilo-1,1-dióxido, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-ilo y azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más  $R^9$ . En una realización, cada  $R^9$  se selecciona entre acilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C1-C3, alcoxi, hidroxialquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo y dialquilamidoalquilo. En una realización,  $L$  es un enlace. En una realización,  $R^4$  es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^6$  o  $R^7$ . En una realización,  $R^4$  es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^7$ . En una realización, cada  $R^7$  se selecciona independientemente de hidroxilo, amino, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, Q-haloalquilo, cicloalquilo y alcoxi. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos  $R^7$  independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C3, haloalquilo, Q-haloalquilo y alcoxi. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos  $R^7$  independientemente seleccionados entre halógeno, haloalquilo, metilo, isopropilo, metoxi, Q-haloalquilo e hidroxilo. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno o más grupos  $R^7$  independientemente seleccionados entre metilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, hidroxilo, trifluorometoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, isopropilo, ciclopropilo y trifluorometilitio. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con uno a tres grupos  $R^7$  independientemente seleccionados entre hidroxilo, flúor y cloro. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con hidroxilo y alquilo C1-C3 o dos alquilo C1-C3. En una realización, el arilo es fenilo sustituido con Q-haloalquilo e hidroxilo o flúor. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con uno o más grupos  $R^7$  independientemente seleccionados entre halógeno, haloalquilo, metilo, isopropilo, metoxi, Q-haloalquilo e hidroxilo. En una realización,  $R^4$  es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $R^7$  independientemente seleccionados entre hidroxilo, halógeno, alquilo C1-C3, amino y haloalquilo. En una realización,  $R^4$  es naftilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes  $R^7$  independientemente seleccionados de difluorometilo, metilo, hidroxilo, amino, fluoro y cloro. En una realización, el arilo es naftilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con hidroxilo y trifluorometilo o alquilo C1-C3. En una realización, el arilo es naftilo sustituido con hidroxilo. En una realización,  $R^4$  es heteroarilo, en donde el heteroarilo es indazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^7$  independientemente seleccionados de alcoxi, haloalquilo y alquilo C1-C6. En una realización,  $R^4$  es heteroarilo, en donde el heteroarilo es quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más  $R^7$ . En una realización,  $R^4$  es heteroarilo, en donde el heteroarilo

40

45

50

55

60

65

es quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de amino, hidroxilo, alquilo C1-C3 e hidroxilo. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de alquilo C1-C3, halógeno y haloalquilo. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es benzo[d]tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>, como hidroxilo, uno o dos alquilo C1-C3, o hidroxilo y uno o dos alquilo C1-C3. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es indolilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el heteroarilo R<sup>4</sup> es indolilo opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>7</sup> independientemente seleccionados de hidroxilo y alquilo C1-C3. En una realización, R<sup>11</sup> es metilo. En una realización, el anillo de piperazinilo no está sustituido. En una realización, el anillo de piperazinilo está sustituido con R<sup>8</sup>. En una realización, el anillo de piperazinilo no está sustituido. En una realización, el anillo de piperazinilo está sustituido con R<sup>8</sup>. En una realización, R<sup>8</sup> es alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo o metoxi. En una realización, R<sup>8</sup> es metilo, cianometilo, hidroximetilo o metoximetilo.

En realizaciones particulares, R<sup>1</sup> es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{\text{A}}) \begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array} \text{C}(\text{R}^{\text{B}})_p$  donde R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y p son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R<sup>1</sup> es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{\text{A}}) \begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array} \text{C}(\text{R}^{\text{B}})_p$ , en donde  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array}$  es un enlace triple y R<sup>A</sup> está ausente, p es uno y R<sup>B</sup> es hidroxialquilo.

En una realización, R<sup>1</sup> es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{\text{A}}) \begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array} \text{C}(\text{R}^{\text{B}})_p$ , en donde  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array}$  es un enlace doble y R<sup>A</sup> es hidrógeno o alquilo C1-C3, p es dos y por lo menos un R<sup>B</sup> es deuterio, ciano, alquilo C1-C3, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxi C1-C3, halógeno, haloalquilo, -ZNR<sup>5</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)alquilo C1-C3, -CH<sub>2</sub>NHC(O)alquilo C1-C3, heteroarilo, heteroarilalquilo, dialquilaminilalquilo, o heterociclilalquilo en donde la porción heterociclilo está sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi y alquilo C1-C3, en donde el heteroarilo o la porción heteroarilo del heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, cuando  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array}$  es un enlace doble, el enlace doble está en la configuración E. En una realización, el enlace doble está en la configuración Z.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es heterocicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilo C1-C3 y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, la porción heterociclo del heterocicloalquilo es azetidino sustituido con un halógeno. En ciertas realizaciones, el halógeno es flúor. En una realización, la porción heterociclilo del heterociclilalquilo es pirrolidinilo sustituido con uno o más halógenos. En ciertas realizaciones, el pirrolidinilo sustituido con halógeno es fluoropirrolidinilo o difluorpirrolidinilo.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es halógeno y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el halógeno es cloro.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es haloalquilo y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el haloalquilo es clorometilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es heteroalquilo y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el heteroalquilo es metoximetilo.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es -ZNR<sup>5</sup>R<sup>11</sup>, en donde Z es metileno, R<sup>5</sup> es metilo y R<sup>11</sup> es trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es hidroxialquilo y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup> y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el heteroarilo es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, cada uno sustituido con uno o más R<sup>7</sup>.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>, y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, la porción heteroarilo del heteroarilalquilo es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>. En una realización, el uno o más R<sup>7</sup> es alquilo C1-C3.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, cada R<sup>5</sup> es hidrógeno. En una realización, cada R<sup>5</sup> es alquilo C1-C3.

En ciertas realizaciones, un R<sup>B</sup> es -NHC(O)alquilo C1-C3 o -CH<sub>2</sub>NHC(O)alquilo C1-C3 y el otro R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, el alquilo C1-C3 es metilo.

En una realización, R<sup>1</sup> es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{\text{A}})=\text{C}(\text{R}^{\text{B}})_p$ , donde R<sup>A</sup> es deuterio, ciano, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, heteroalquilo, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o hidroxialquilo, p es dos, cada R<sup>B</sup> es hidrógeno. En una realización, R<sup>A</sup> es

halógeno. En una realización, el halógeno es flúor o cloro. En una realización, R<sup>A</sup> es haloalquilo. En una realización, el haloalquilo es trifluorometilo. En una realización, R<sup>A</sup> es ciano. En una realización, R<sup>A</sup> es heteroalquilo. En una realización, el heteroalquilo es metoxi. En una realización, R<sup>A</sup> es hidroxialquilo.

5 En una realización, R<sup>1</sup> es -C(O)C(R<sup>A</sup>) $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>, en donde  $\overset{\text{-----}}{\parallel}$  es un enlace doble y R<sup>A</sup> es deuterio, p es dos y por lo menos un R<sup>B</sup> es deuterio.

10 En una realización, R<sup>1</sup> es -C(O)C(R<sup>A</sup>) $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>, en donde  $\overset{\text{-----}}{\parallel}$  es un enlace doble y p es dos, un R<sup>B</sup> es hidrógeno y R<sup>A</sup> y un R<sup>B</sup> y los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo parcialmente saturado de 5-8 miembros sustituido con oxo.

En una realización, R<sup>1</sup> es -C(O)C(R<sup>A</sup>) $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>, en donde  $\overset{\text{-----}}{\parallel}$  es un enlace doble y p es dos, un R<sup>B</sup> es hidrógeno, el segundo R<sup>B</sup> es dialquilaminilalquilo, y R<sup>A</sup> es halógeno.

15 En una realización de la Fórmula I, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo, dialquilaminilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno del heterociclilo o heterociclilalquilo están opcionalmente independientemente sustituidos con R<sup>9</sup>. En otra realización, R<sup>2</sup> es heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno del heterociclilo o heterociclilalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno o más R<sup>9</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es dialquilaminilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>9</sup>. Ejemplos no limitativos incluyen dimetilaminiletilo, dimetilaminilpropanilo, dimetilaminilpropan-2-ilo, dimetilaminilbutanilo, dimetilaminilbutan-2-ilo, 2-dimetilaminilpropanol o dietilaminiletilo.

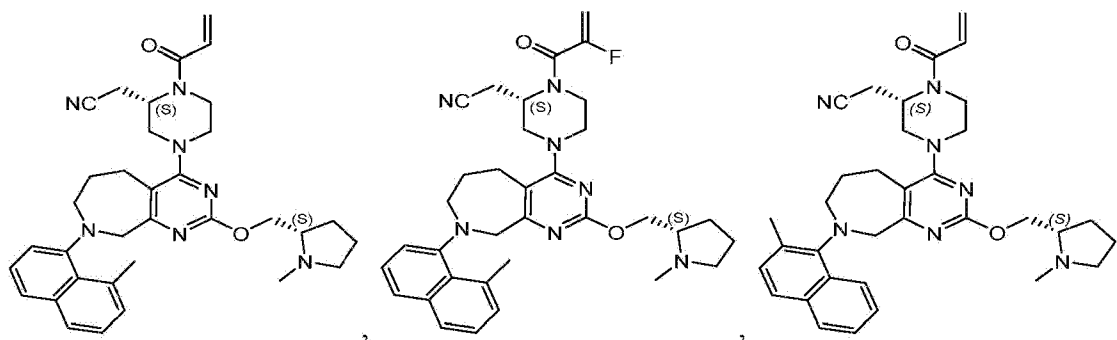
25 En una realización, Y es O y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo, dialquilaminilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y -ZR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen para la Fórmula I.

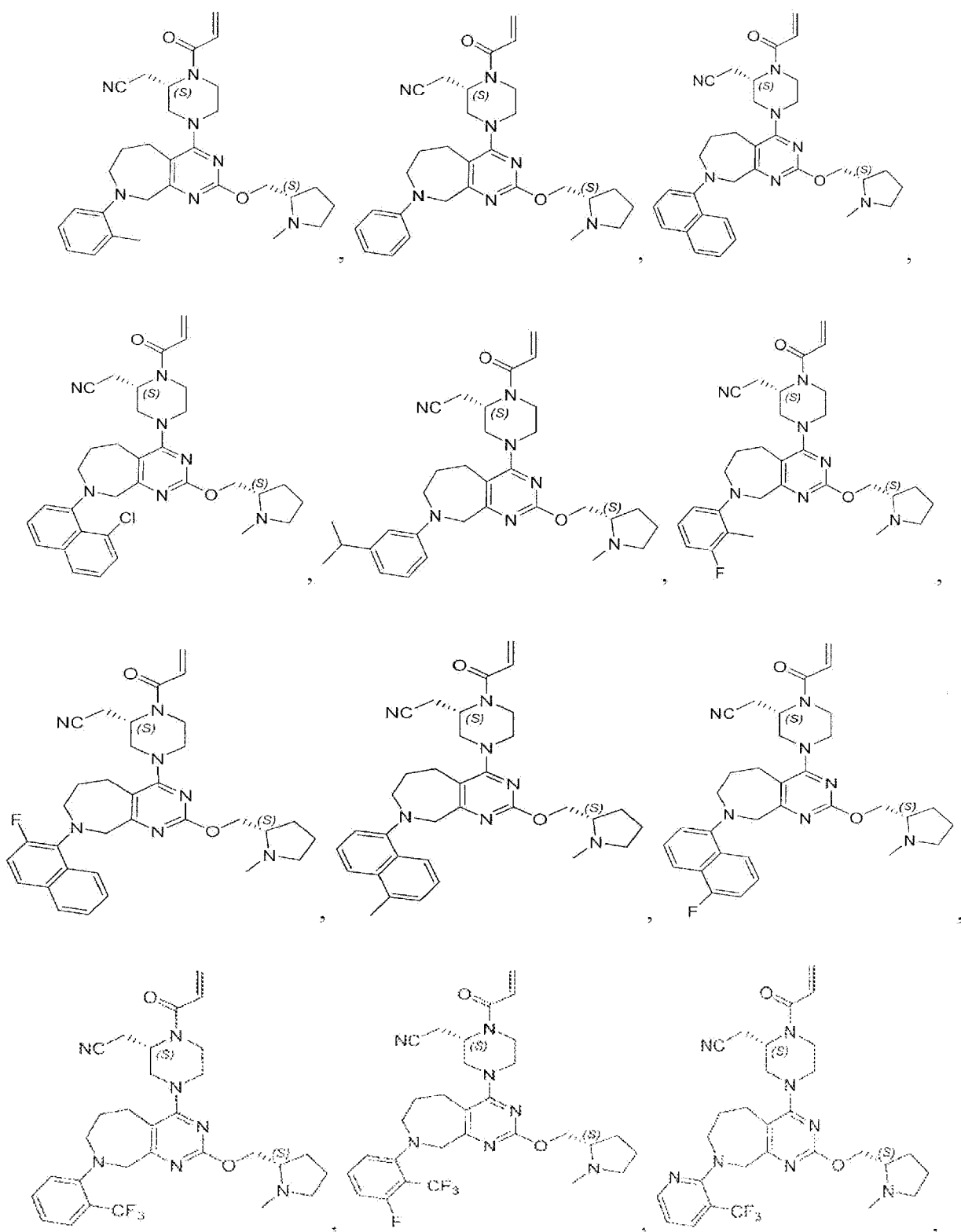
30 En una realización, Y es O y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo, dialquilaminilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno del heterociclilo o heterociclilalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con R<sup>9</sup>. En otra realización, R<sup>2</sup> es heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de los heterociclilo o heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más R<sup>9</sup>. Ejemplos no limitativos de R<sup>9</sup> incluyen acilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi, hidroxialquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo o dialquilamidoalquilo. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es dialquilaminilalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>9</sup>. Ejemplos no limitativos incluyen dimetilaminiletilo, dimetilaminilpropanilo, dimetilaminilpropan-2-ilo, dimetilaminilbutanilo, dimetilaminilbutan-2-ilo, 2-dimetilaminilpropanol o dietilaminiletilo.

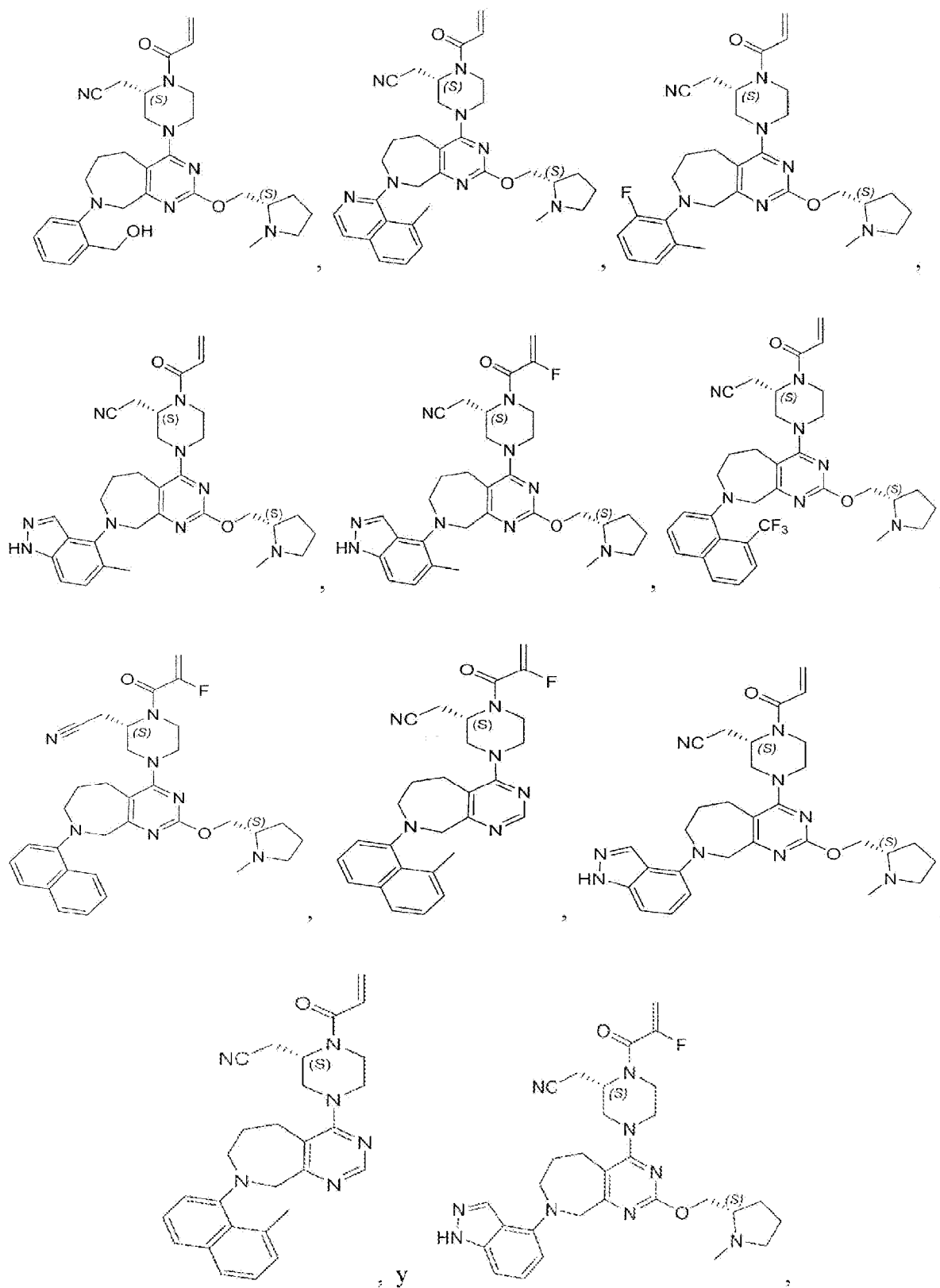
35 En una realización de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup>. En una realización, R<sup>4</sup> es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup>. En una realización, R<sup>4</sup> es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C3, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, o Q-haloalquilo en donde Q es O o S. En una realización, R<sup>4</sup> es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre metilo, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, isopropilo, ciclopropilo y metiltio.

En una realización, R<sup>4</sup> es isoquinolinilo opcionalmente sustituido con amino.

45 Ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmula (I), Fórmula I-A y Fórmula I-B se seleccionan del grupo que consiste en:







y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen sales de ácido trifluoroacético de los compuestos anteriores. Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula I-A, Fórmula I-B, pueden formularse en composiciones

farmacéuticas.

### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de KRas G12C de acuerdo con la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención pueden formularse mediante cualquier método conocido en la técnica y pueden prepararse para su administración por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En una realización, la administración puede ser por vía oral.

10 Las características del portador dependerán de la vía de administración. Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico como una célula, cultivo celular, tejido u organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente o ingredientes activos. Por tanto, las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, ed., A. Gennaro, Mack Publishing, Ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

15 Como se usa en la presente, el término sal farmacéuticamente aceptable se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos o nulos. Ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenedisulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de la fórmula --NR+Z-, en donde R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, --O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamato, mandeloato, benciloato y difenilacetato).

20 El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin provocar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. En una realización, una dosis del compuesto activo para todas las afecciones mencionadas se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg, por ejemplo de 0,1 a 100 mg/kg al día, y como ejemplo adicional de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día. Una dosificación tópica típica variará entre el 0,01 y el 3% en peso en un portador adecuado. El intervalo de dosificación eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables puede calcularse basándose en el peso del compuesto original que debe administrarse. Si el derivado presenta actividad por sí mismo, la dosificación eficaz puede estimarse como se ha indicado anteriormente usando el peso del derivado, o por otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención pueden usarse en los métodos de uso descritos en la presente.

### **MÉTODOS DE USO Y USOS MÉDICOS**

30 En otro aspecto más, la invención proporciona un método in vitro para inhibir la actividad de KRas G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea inhibir la actividad de KRas G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir la actividad de KRas G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea inhibir la actividad de KRas G12C con una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de las fracciones indicadas en un sistema in vitro o in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" un KRas G12C con un compuesto proporcionado en la presente incluye la administración de un compuesto proporcionado en la presente a un individuo o paciente, como un humano, que tenga KRas G12C, así como, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en la presente en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga el KRas G12C.

En una realización, una célula en la que se desea inhibir la actividad de KRas G12C se pone en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, para modular negativamente la actividad de KRas G12C. En otras realizaciones, puede usarse una cantidad terapéuticamente eficaz de sal farmacéuticamente aceptable o composiciones farmacéuticas que contengan el compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A, o Fórmula I-B.

Modulando negativamente la actividad de KRas G12C, los métodos y compuestos de uso descritos en la presente están diseñados para inhibir la proliferación celular no deseada resultante de la actividad aumentada de KRas G12C dentro de la célula. Las células pueden ponerse en contacto en una dosis única o en dosis múltiples de acuerdo con un régimen de tratamiento particular para efectuar la modulación negativa deseada de KRas G12C. El grado de modificación covalente de KRas G12C puede monitorizarse in vitro usando métodos bien conocidos, incluyendo los descritos en el Ejemplo A a continuación. Además, la actividad inhibitoria de los compuestos ejemplares en las células puede monitorizarse, por ejemplo, midiendo la inhibición de la actividad de KRas G12C de la cantidad de ERK fosforilado, incluyendo los descritos en el Ejemplo B a continuación, para evaluar la eficacia del tratamiento y las dosificaciones pueden ajustarse en consecuencia por el médico tratante.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o combinado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las composiciones proporcionadas en la presente pueden usarse para el tratamiento de un cáncer asociado a KRas G12C en un paciente con necesidad de ello, comprendiendo la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A, o Fórmula I-B, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que comprendan el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización, el cáncer asociado a KRas G12C es cáncer de pulmón.

Las composiciones proporcionadas en la presente pueden usarse para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres, incluyendo tumores como los de pulmón, próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse mediante las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, tipos de tumores como los astrocíticos, de mama, cervicales, colorrectales, endometriales, esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello, hepatocelulares, laríngeos, pulmonares, orales, ováricos, de próstata y carcinomas de tiroides y sarcomas. Más específicamente, estos compuestos pueden usarse para tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomioma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Vías biliares: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Huesos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticuladas), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteosarcoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma medular, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa cecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomioma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicos: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de

Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

5 La concentración y la vía de administración al paciente variarán dependiendo del cáncer que se vaya a tratar. Los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales también pueden coadministrarse con otros compuestos antineoplásicos, por ejemplo, quimioterapia, o usarse en combinación con otros tratamientos, como radiación o intervención quirúrgica, ya sea como adyuvante antes de la cirugía o en el postoperatorio.

10 También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente para su uso en terapia.

15 También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en la inhibición de KRas G12C.

También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en la presente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C.

25 También se proporciona en la presente el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

30 También se proporciona en la presente un uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de KRas G12C.

35 También se proporciona en la presente el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C.

40 También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo (a) determinar que el cáncer está asociado con una mutación de KRas G12C (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12C) (por ejemplo, según se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula 1-B, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica del mismo.

45 Un experto en la técnica reconocerá que los ensayos in vivo e in vitro que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno determinado.

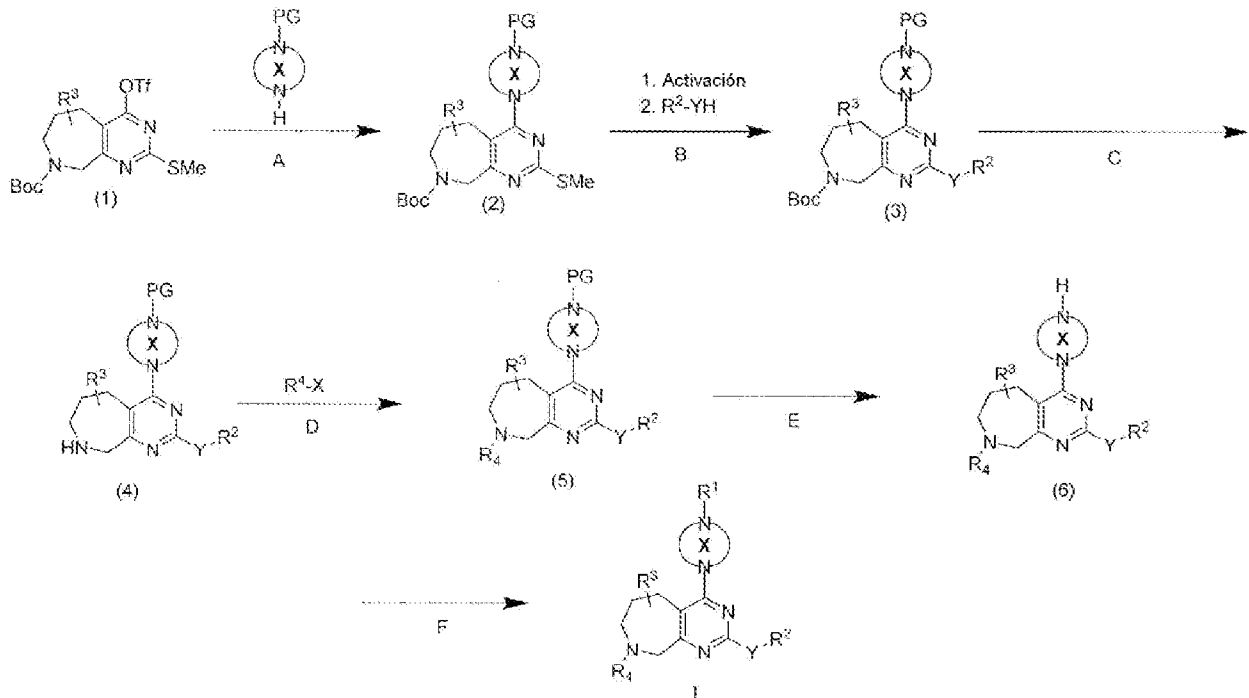
50 Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos, incluyendo los primeros ensayos en humanos, de intervalo de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que padecen un trastorno determinado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

#### ESQUEMAS DE REACCIÓN Y EJEMPLOS

55 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de reactivos disponibles comercialmente usando los métodos sintéticos y esquemas de reacción descritos en la presente, o usando otros reactivos y métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

60 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas Generales de Reacción I y II.

ESQUEMAS GENERALES DE REACCIÓN

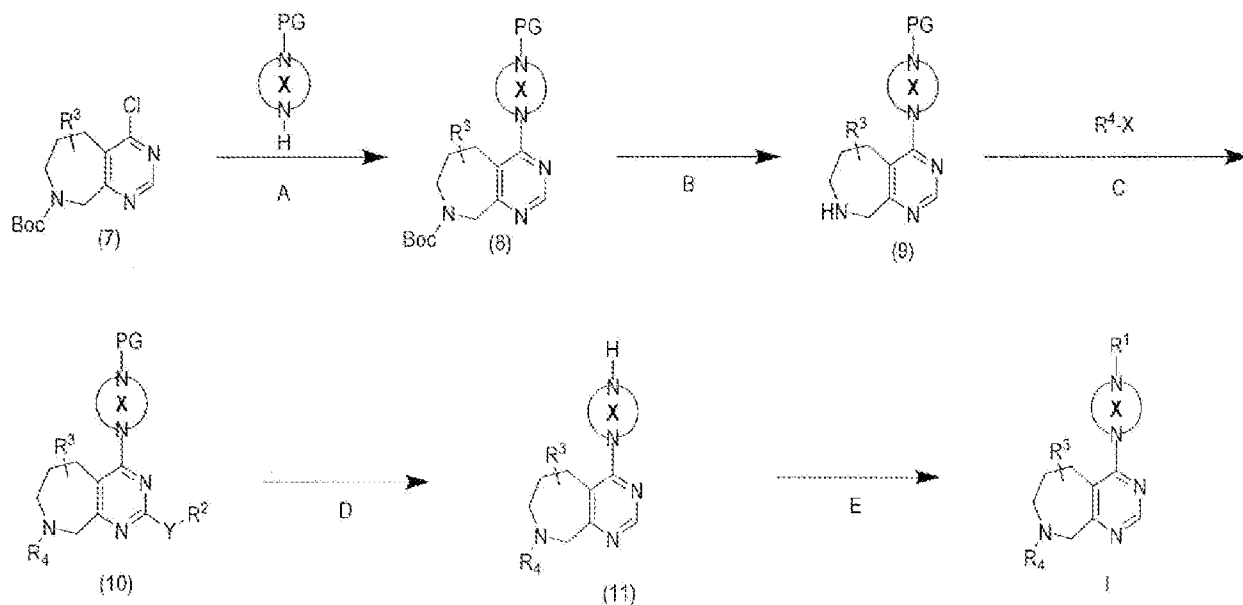


ESQUEMA I

30 Los compuestos de Fórmula I en donde L es un enlace, -Y-R<sup>2</sup> es distinto de hidrógeno y R<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo pueden prepararse de acuerdo con el Esquema I. En el paso A, una dihidropiridopirimidina (6) adecuadamente funcionalizada se acopla a un heterociclo que contiene una especie de amina nucleófila, con la otra unida a un grupo protector para proporcionar el compuesto (7). Este acoplamiento se realiza en un solvente como la dimetilacetamida en presencia de una base como la trietilamina o la base de Hunig. En el paso B, el sustituyente -Y-R<sup>2</sup> se introduce por sustitución del sulfóxido activado por un nucleófilo, por ejemplo (S)-1-(dimetilamino-propan-2-ol) en un solvente polar como dioxano para proporcionar el compuesto (8). En el paso C, el grupo Boc se elimina usando condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo con ácido trifluoroacético en un solvente como diclorometano para proporcionar el compuesto (9). En el paso D, el sustituyente R<sup>4</sup> se introduce con un acoplamiento de paladio, usando un sistema arilo o heteroarilo funcionalizado adecuado, por ejemplo un triflato de arilo, en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub>/BINAP en un solvente como tolueno con una base como terc-butóxido sódico para proporcionar el compuesto (10). En el paso E, se elimina el grupo protector del anillo X, por ejemplo hidrogenólisis por Pd/C en presencia de H<sub>2</sub> en un solvente polar como EtOH/THF para proporcionar el compuesto (11). En el paso F, se introduce R<sup>1</sup> para proporcionar un compuesto de Fórmula I, por ejemplo tratándolo con un cloruro de ácido que tenga

45 la fórmula C<sup>1</sup>-C(O)C(R<sup>A</sup>)  $\xrightarrow{\text{-----}}$  C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub> o C<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>C(R<sup>A</sup>)  $\xrightarrow{\text{-----}}$  C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>, o un anhídrido de fórmula C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>  $\xrightarrow{\text{-----}}$  C(R<sup>A</sup>)C(O)OC(O)C(R<sup>A</sup>)  $\xrightarrow{\text{-----}}$  C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>, donde R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y p son como se define para la Fórmula I. Por ejemplo, en el caso en que R<sup>1</sup> es un grupo acrililo, esta reacción procede, por ejemplo, en un solvente como cloruro de metileno en presencia de cloruro de acrililo anhídrido acrililo y una base como la base de Hunig. En algunos casos, las especies de R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> también pueden contener grupos protectores, que pueden eliminarse en un paso posterior de la secuencia sintética.

55 Los compuestos (1), (2), (3), (4), (5) y (6) mostrados y descritos anteriormente para el Esquema I son útiles como productos intermedios para preparar compuestos de Fórmula I, Fórmula I-A o Fórmula I-B y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.



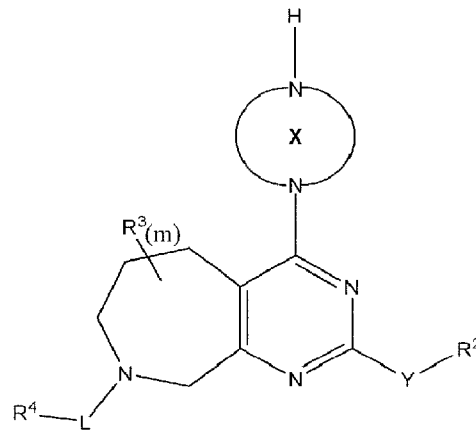
ESQUEMA II

Los compuestos de Fórmula I en donde L e Y son enlaces, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo pueden prepararse de acuerdo con el Esquema II. En el paso A, una bicina adecuadamente funcionalizada (1) se acopla a un heterociclo que contiene una especie de amina nucleófila, con la otra unida a un grupo protector para proporcionar el compuesto (2). Este acoplamiento continúa en un solvente como diclorometano en presencia de una base como trietilamina o base de Hunig. En el paso B, el grupo Boc del compuesto (2) se elimina usando condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo con ácido trifluoroacético en un solvente como diclorometano, para proporcionar el compuesto (3). En el paso C, el sustituyente R<sup>4</sup> se introduce con un acoplamiento de paladio, usando un sistema arilo o heteroarilo funcionalizado adecuado, por ejemplo un triflato de arilo, en presencia de un catalizador de paladio como Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub>/Xantphos en un solvente como tolueno con una base como terc-butóxido de sodio para proporcionar el compuesto (4). En el paso D, se elimina el grupo protector del anillo X del compuesto (4), por ejemplo mediante hidrogenólisis por Pd/C en presencia de H<sub>2</sub> en un solvente polar como EtOH/THF para proporcionar el compuesto (5). En el paso final, E, se introduce R<sup>1</sup> para proporcionar un compuesto de Fórmula I, por ejemplo tratándolo con un

cloruro de ácido que tenga la fórmula C1-C(O)C(R<sup>A</sup>)<sub>p</sub> o C1-SO<sub>2</sub>C(R<sup>A</sup>)<sub>p</sub>, o un anhídrido de fórmula C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>-C(R<sup>A</sup>)C(O)OC(O)C(R<sup>A</sup>)<sub>p</sub>, donde R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y p son los definidos para la Fórmula I. Por ejemplo, en el caso en el que R<sup>1</sup> es un grupo aciloilo, esta reacción continúa, por ejemplo, en un solvente como cloruro de metileno en presencia de cloruro de aciloilo o un anhídrido aciloilo y una base como la base de Hunig. En algunos casos, la especie R<sup>4</sup> también contendrá un grupo protector, que puede eliminarse en un paso posterior de la secuencia sintética.

Los compuestos (7), (8), (9), (10) y (11) mostrados y descritos anteriormente para el Esquema II son útiles como productos intermedios para preparar compuestos de Fórmula I y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

Por consiguiente, también se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende: para un compuesto de Fórmula I donde -Y-R<sup>2</sup> es distinto de hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5



5

donde X, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, L y m son como se define para la Fórmula I con un cloruro de ácido de fórmula C1-C(O)C(R<sup>A</sup>)

$\text{C(R}^{\text{B}}\text{)}_p$  o C1-SO<sub>2</sub>C(R<sup>A</sup>)  $\text{C(R}^{\text{B}}\text{)}_p$  o un anhídrido de fórmula C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub> C(R<sup>A</sup>)C(O)OC(O)C(R<sup>A</sup>)

25  $\text{C(R}^{\text{B}}\text{)}_p$ , donde R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y p son como se definen para la Fórmula I, en presencia de una base; y

opcionalmente formando una sal del mismo.

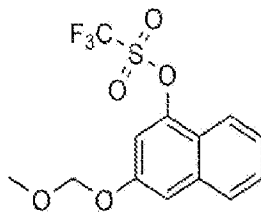
30 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden sintetizarse como mezclas estereoisoméricas, isómeros de idéntica constitución que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los compuestos pueden usarse como mezclas o los componentes/isómeros individuales pueden separarse usando reactivos disponibles comercialmente y métodos convencionales para el aislamiento de estereoisómeros y enantiómeros bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando columnas de HPLC cromatográficas quirales CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) o CHIRALCEL® (Diacel Corp) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

35 Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando reactivos y productos intermedios quirales ópticamente puros para preparar isómeros o enantiómeros individuales. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, siempre que la memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones,

40 se refiera a compuestos de la invención, debe entenderse que el término "compuesto" abarca todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas.

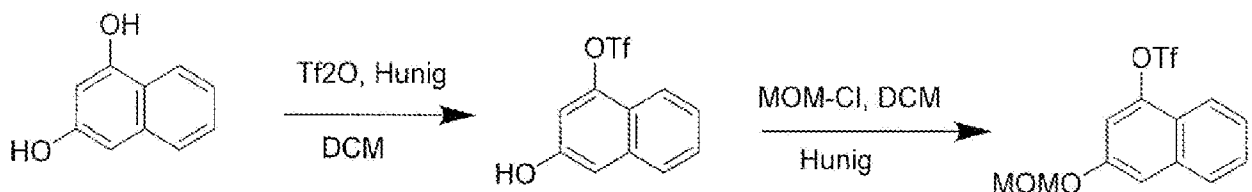
Se pretende que los siguientes Ejemplos ilustren adicionalmente ciertas realizaciones de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

Producto Intermedio 1



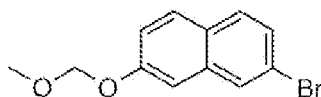
55

trifluorometanosulfonato de 3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo

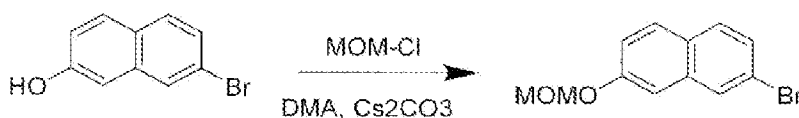


5 Se disolvió trifluorometanosulfonato de 3-hidroxinaftalen-1-ilo (13,101 g, 44,831 mmol) en diclorometano (100 ml) y se agitó a 0° C. A esta solución se le añadió cloro(metoxi)metano (3,7456 ml, 49,315 mmol) y base de Hunig (11,745 ml, 67,247 mmol). La reacción se agitó a 0° C durante 4 horas. La reacción se dividió con HCl 1M y se lavó con bicarbonato sódico saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material concentrado se cargó en una columna de gel de sílice RediSep® gold de 120 g con diclorometano y se purificó mediante cromatografía en fase normal (CombiFlash®, 0%-20% de acetato de etilo/hexanos como eluyente) para dar trifluorometanosulfonato de 3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (11,785 g, 35,045 mmol, 78,171 % de rendimiento).

## Producto Intermedio 2

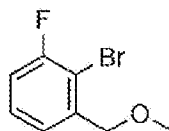


2-bromo-7-(metoximetoxi)naftaleno

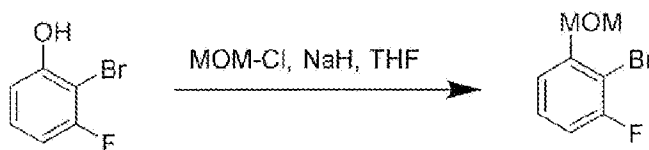


30 A una solución de 7-bromonaftalen-2-ol (2,0 g, 9,0 mmol) en dimetilacetamida (40 ml) se le añadieron cloro(metoxi)metano (1,4 g, 18 mmol) y carbonato de cesio (5,8 g, 18 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en fase normal usando 5-50% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para dar 2-bromo-7-(metoximetoxi)naftaleno (1,0 g, 3,7 mmol, rendimiento del 42%).

## Producto Intermedio 3



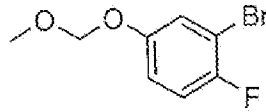
2-bromo-1-fluoro-3-(metoximetil)benceno



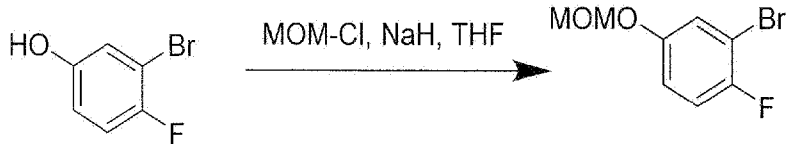
50 A una solución agitada de 2-bromo-3-fluorofenol (1422 mg, 7,445 mmol) en 22 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió NaH (327,6 mg, 8,190 mmol) puro como un sólido en porciones. Después de 15 minutos se formó una solución. Se añadió cloro(metoxi)metano (678,6 µl, 8,934 mmol) con una jeringuilla. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y después se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se aislaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó en un mínimo de diclorometano en una columna RediSep® de 40 gramos prehumedecida con hexanos y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexanos (del 0% al 20% de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para obtener el producto como un aceite claro (1,45 g, 83%).

55

Producto Intermedio 4

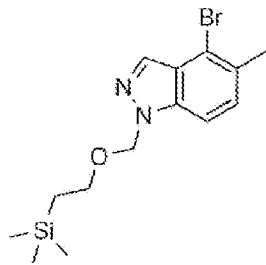


2-bromo-1-fluoro-4-(metoximetoxi)benceno

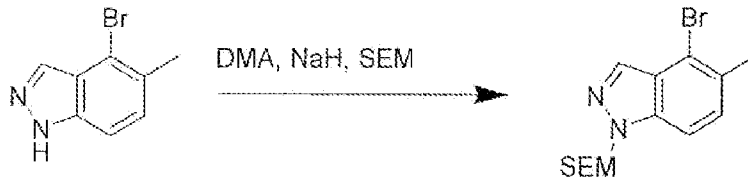


20 A una solución agitada de 3-bromo-4-fluorofenol (327 mg, 1,71 mmol) en 5,1 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió NaH (75,3 mg, 1,88 mmol) puro como sólido en porciones. Después de 15 minutos se formó una solución. Se añadió cloro(metoxi)metano (156  $\mu$ l, 2,05 mmol) con una jeringuilla. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó en un mínimo de diclorometano sobre una columna RediSep® de 24 gramos prehumedecida con hexanos y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexanos (del 0% al 20% de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para obtener el producto como un aceite claro (120 mg, 29,8%).

Producto Intermedio 5

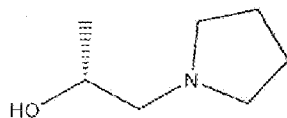


4-bromo-5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol



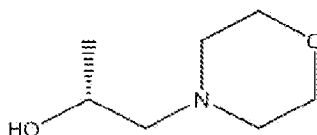
50 A una solución de 4-bromo-5-metil-1H-indazol (0,7 g, 3,3 mmol) en dimetilacetamida (30 ml) enfriada a 0° C se le añadió NaH (0,19 g, 4,6 mmol) en porciones y la mezcla de la reacción se purgó con nitrógeno. La reacción se agitó durante 20 minutos y después se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,83 g, 5,0 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se inactivó vertiéndola en agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía usando 10-50% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para dar 4-bromo-5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (0,87 g, 79%).

## Producto Intermedio 6

**(R)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol**

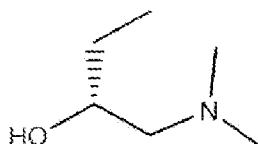
- 15 En un tubo sellado, el óxido de R-(+)-propileno (3,69 ml, 52,7 mmol) se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y después se roció con dimetil amina anhidra durante unos pocos minutos. La mezcla de la reacción se calentó a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío durante 20 minutos para proporcionar (R)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol (5,35 g, 41,4 mmol, 98,2% de rendimiento).

## Producto Intermedio 7

**(R)-1-morfolinopropan-2-ol**

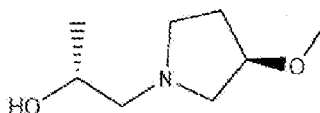
- 30 En un tubo sellado, el óxido de R-(+)-propileno (2,111 ml, 30,13 mmol) y la morfolina (1,490 ml, 17,22 mmol) se calentaron a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 20 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar (R)-1-morfolinopropan-2-ol (2,47 g, 17,01 mmol, 98,80 % de rendimiento).

## Producto Intermedio 8

**(R)-1-(dimetilamino)butan-2-ol**

- 45 En un tubo sellado, el óxido de R-(+)-propileno (4,00 g, 55,5 mmol) y la dimetilamina (1,00 g, 22,2 mmol), se calentaron a  $65^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante gel de sílice (0-12% de MeOH en DCM) para proporcionar (R)-1-(dimetilamino)butan-2-ol (1,38 g, 11,8 mmol, 53,1% de rendimiento).

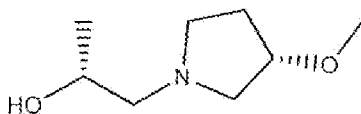
## Producto Intermedio 9

**(R)-1-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)propan-2-ol**

- 60 En un tubo sellado, se calentaron a  $65^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas clorhidrato de (R)-3-metoxipirrolidina (1,00 g, 7,27 mmol), TEA (2,03 ml, 14,5 mmol) y R-(+)-óxido de propileno (1,27 ml, 18,2 mmol). La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por gel de sílice (0-12% de MeOH en DCM) para proporcionar (R)-1-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)propan-2-ol (775 mg, 4,87 mmol, 67,0 % de rendimiento).

65

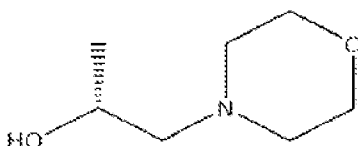
## Producto Intermedio 10



## (R)-1-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)propan-2-ol

15 En un tubo sellado, se calentaron a 65° C durante 18 horas clorhidrato de (S)-3-metoxipirrolidina (1,00 g, 7,27 mmol), TEA (2,03 ml, 14,5 mmol) y R-(+)-óxido de propileno (1,27 ml, 18,2 mmol). La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por gel de sílice (0-12% de MeOH en DCM) para proporcionar (R)-1-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)propan-2-ol (781 mg, 4,90 mmol, 67,5 % de rendimiento).

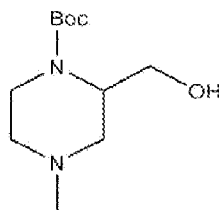
## Producto Intermedio 11



## (R)-1-((S)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)propan-2-ol

30 En un tubo sellado, el óxido de R-(+)-propileno (0,609 ml, 8,69 mmol) y la (S)-3-((terbutildimetilsilil)oxi)pirrolidina (1,00 g, 4,97 mmol) se calentaron a 70° C durante 20 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar (R)-1-((S)-3-((terbutildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)propan-2-ol (1,29 g, 4,20 mmol, 84,6 % de rendimiento).

## Producto Intermedio 12

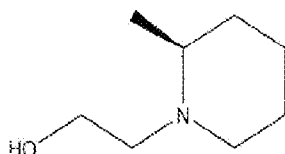


## 2-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

50 A una suspensión de cloruro de litio (246 mg, 5,81 mmol) y borohidruro de litio (126 mg, 5,81 mmol) en etanol (9 ml), a 0° C bajo nitrógeno, se le añadió gota a gota una solución de 2-metil 4-metilpiperazina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (750 mg, 2,90 mmol) en THF seco (6 ml). La reacción se agitó durante la noche formando un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se lavó con etanol. El filtrado combinado y los extractos orgánicos se concentraron para obtener un residuo blanco que se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía con 10% de MeOH isocrático en DCM con 0,2% de NH<sub>4</sub>OH para proporcionar 2-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (104 mg, 0,452 mmol, 15,6% de rendimiento).

55

## Producto Intermedio 13

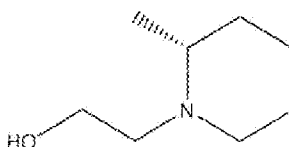


## (S)-2-(2-metilpiperidin-1-il)etan-1-ol

15 Se purgó con nitrógeno una mezcla de (S)-2-metilpiperidina (100 mg, 1,01 mmol), 2-bromoetanol (78  $\mu$ l, 139 mg, 1,11 mmol, 1,1 eq.), yoduro sódico (151 mg, 1 eq.), carbonato potásico (418 mg, 3 eq.) y acetonitrilo (1 ml) en un vial de 4 ml, se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de la reacción se repartió entre éter dietílico (15 ml) y agua (2 ml). La capa de éter se lavó con salmuera (2 ml), se acidificó con TFA y se secó a vacío alto durante 2 días. El residuo se lavó con éter (3 ml), se diluyó con agua (0,5 ml) y se añadió NaOH 10M (0,2 ml). Se separaron las capas y la capa superior se secó cuidadosamente sobre NaOH. La solución de éter se evaporó bajo

20 nitrógeno para producir (S)-2-(2-metilpiperidin-1-il)etan-1-ol bruto (100 mg, 0,698 mmol, 69,24% de rendimiento) como aceite incoloro.

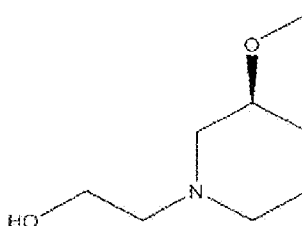
## Producto Intermedio 14



## (R)-2-(2-metilpiperidin-1-il)etan-1-ol

35 Sintetizado de acuerdo con el método del producto intermedio 13, usando (R)-2-metilpiperidina (99 mg, 1 mmol) en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

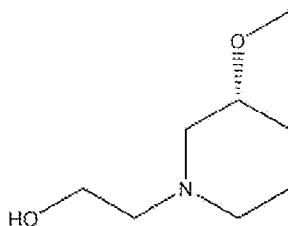
## Producto Intermedio 15



## (S)-2-(3-metoxipiperidin-1-il)etan-1-ol

55 Sintetizado de acuerdo con el método del producto intermedio 13, usando (S)-3-metoxipiperidina (173 mg, 1,50 mmol) en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

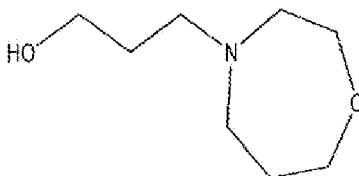
## Producto Intermedio 16

**(R)-2-(3-metoxipiperidin-1-il)etan-1-ol**

Sintetizado de acuerdo con el método del producto intermedio 13, usando R-3-metoxipiperidina (173 mg, 1,50 mmol) en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

20

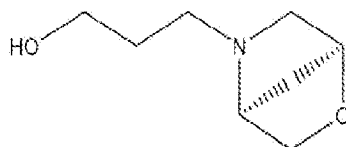
## Producto Intermedio 17

**3-(1,4-oxazepan-4-il)propan-1-ol**

35

A un vial se le añadió homomorfolina (0,250 g, 2,472 mmol), acetonitrilo (4,943 ml, 2,472 mmol) y 3-bromo-1-propanol (0,2459 ml, 2,719 mmol). Se añadió carbonato potásico (0,6832 g, 4,943 mmol) y la mezcla se calentó a 50° C y se agitó durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con DCM. El filtrado se concentró in vacuo y el aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage Isolera, 12 g Isco RediSep Gold, 10-20% de MeOH/DCM con 0,2% de NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar 3-(1,4-oxazepan-4-il)propan-1-ol (0,272 g, 1,708 mmol) como un aceite incoloro.

## Producto Intermedio 18



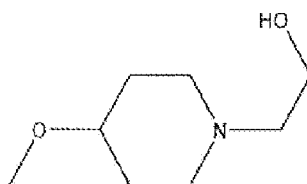
50

**3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)propan-1-ol**

Sintetizado de acuerdo con el método del producto intermedio 17, usando (1S,4S)-2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (0,250 g, 2,522 mmol) en lugar de homomorfolina.

55

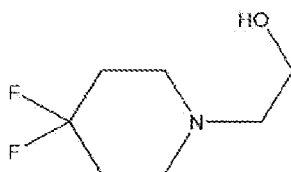
## Producto Intermedio 19

**2-(4-metoxipiperidin-1-il)etan-1-ol**

Sintetizado de acuerdo con el método del producto intermedio 13, usando 4-metoxipiperidina (173 mg, 1,50 mmol) en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

5

## Producto Intermedio 20

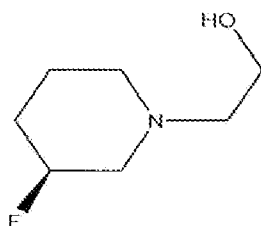


## 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etan-1-ol

Sintetizado de acuerdo con el método del producto intermedio 13, usando clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (173 mg, 1,50 mmol) en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

20

## Producto Intermedio 21

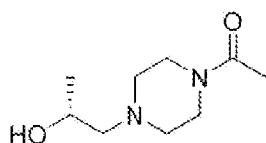


## (S)-2-(3-fluoropiperidin-1-il)etan-1-ol

Sintetizado de acuerdo con el método del producto intermedio 13, usando clorhidrato de S-3-fluoropiperidina (209 mg, 1,50 mmol) en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

40

## Producto Intermedio 22

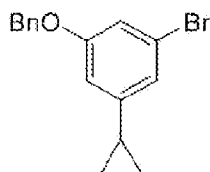


## (R)-1-(4-(2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)etan-1-ona

Paso A: 1-[4-[(2R)-2-hidroxiopropil]piperazin-1-il]etanona: Se introdujeron (2R)-2-metiloxirano (1,00 g, 17,2 mmol, 1,20 ml, 1,00 eq) y 1-piperazin-1-iletanona (8,00 g, 62,4 mmol, 3,62 eq) en un tubo de microondas. El tubo sellado se calentó a 150° C durante 1 hora bajo microondas. La mezcla se disolvió en DCM (80,0 ml), se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (3,62 eq, 13,6 g) y se agitó a 20° C durante 1 hora. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 100/1 a 10/1) para dar 1-[4-[(2R)-2-hidroxiopropil]piperazin-1-il]etanona (3,80 g, 13,5 mmol, 78,2 % de rendimiento, 66,0 % de pureza) como un aceite amarillo.

55

## Producto Intermedio 23



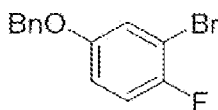
## 1-(benziloxi)-3-bromo-5-ciclopropilbenzeno

15 Paso A: 1-benciloxi-3,5-dibromo-benceno: A una mezcla de 3,5-dibromofenol (1,50 g, 5,95 mmol, 1,00 eq) y  $K_2CO_3$  (2,47 g, 17,9 mmol, 3,00 eq) en MeCN (30,0 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,07 g, 6,25 mmol, 742  $\mu$ l, 1,05 eq), la mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 para dar 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno (1,60 g, 4,68 mmol, 78,6 % de rendimiento) como aceite incoloro.

20 Paso B: 1-benciloxi-3-bromo-5-ciclopropilbenzeno: A una mezcla de 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno (1,20 g, 3,51 mmol, 1,00 eq) y ácido ciclopropilborónico (392 mg, 4,56 mmol, 1,30 eq) en  $H_2O$  (4,00 ml) y dioxano (20,0 ml) se le añadió  $Pd(dppf)Cl_2$  (513 mg, 702  $\mu$ mol, 0,20 eq) y  $Cs_2CO_3$  (2,29 g, 7,02 mmol, 2,00 eq). La mezcla de la reacción se agitó a 90° C durante 12 horas bajo  $N_2$ . La mezcla de la reacción se añadió a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 para dar 1-benciloxi-3-bromo-5-ciclopropil -benceno (270 mg, 890  $\mu$ mol, 25,4 % de rendimiento) como aceite incoloro.

25

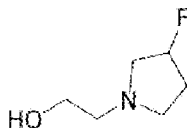
## Producto Intermedio 24



## 4-(benciloxi)-2-bromo-1-fluorobenceno

40 A una solución de 3-bromo-4-fluorofenol (4,00 g, 20,9 mmol, 1,00 eq) y  $K_2CO_3$  (8,68 g, 62,8 mmol, 3,00 eq) en ACN (80,0 ml) se le añadió bromuro de bencilo (3,65 g, 21,4 mmol, 2,54 ml, 1,02 eq) y la mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo; gradiente de 1:0 a 10:1) para dar 4-benciloxi-2-bromo-1-fluoro-benceno (5,02 g, 17,0 mmol, 81,0% de rendimiento, 95% de pureza) se obtuvo como sólido blanco.

## Producto Intermedio 25



## 2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etan-1-ol

60 Paso A: 3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 53,4 mmol, 1,00 eq) en DCM (150,00 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (12,9 g, 80,1 mmol, 10,6 ml, 1,50 eq) a -40° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -40° C durante 2 horas, la mezcla se calentó a 20° C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso al 5% (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100:1 a 5:1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar 3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,30 g, 22,7 mmol, rendimiento del 42,6%) como un aceite incoloro.  $^1H$  NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  =

65

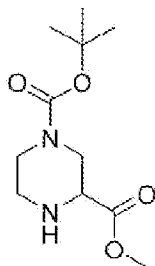
5.27 (t,  $J = 3.6$  Hz, 0.5H), 5.13 (t,  $J = 3.6$  Hz, 0.5H), 3.77 - 3.38 (m, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

5 Paso B: 3-fluoropirrolidina: A una solución de 3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,30 g, 22,7 mmol, 1,00 eq) en DCM (50,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 35,0 ml, 6,16 eq) gota a gota a 0° C. La mezcla se calentó a 20° C y se agitó 1 hora. La mezcla se calentó a 20° C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico (20 ml) y el precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-fluoropirrolidina (2,70 g, 21,5 mmol, 94,6% de rendimiento, HCl) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta = 5,51$  (t,  $J = 3,6$  Hz, 0,5H), 5,38 (t,  $J=3,6$  Hz, 1H), 3,66 - 3,27 (m, 5H), 2,45 - 2,12 (m, 2H).

10 Paso C: 2-(3-fluoropirrolidin-1-il)acetato de metilo: Una suspensión de 3-fluoropirrolidina (2,70 g, 21,5 mmol, 1,00 eq, HCl) en DCM (27,00 ml) se enfrió a 0° C. Se añadieron trietilamina (5,44 g, 53,8 mmol, 7,45 ml, 2,50 eq) y 2-bromoacetato de metilo (3,62 g, 23,7 mmol, 2,23 ml, 1,10 eq) y la mezcla de la reacción se agitó a 20° C durante 16 h. La mezcla de la reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5% (1 x 50 ml). A la capa acuosa se añadió solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar 2-(3-fluoropirrolidin-1-il)acetato de metilo (2,20 g, 13,7 mmol, 63,5% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta = 5,22-5,02$  (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,67 (dt,  $J = 5,2, 8,4$  Hz, 1H), 2,21-1,93 (m, 2H).

20 Paso D: 2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etanol: A una solución de LiAlH<sub>4</sub> (706 mg, 18,6 mmol, 1,50 eq) en THF (20 ml) se le añadió una solución de 2-(3-fluoropirrolidin-1-il)acetato de metilo (2,00 g, 12,4 mmol, 1,00 eq) en THF (10 ml) gota a gota a 0° C. La mezcla se calentó a 20° C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se calentó hasta 20° C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de sulfato de sodio (1 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 5% en DMC. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar 2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etanol (1,20 g, 9,01 mmol, 72,6% de rendimiento) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta = 5,28-5,05$  (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 2,99-2,73 (m, 4H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,28-1,97 (m, 2H).

### Producto Intermedio 26

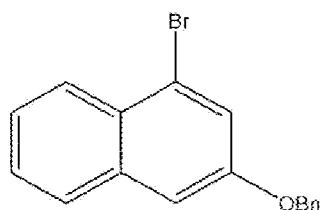


### piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo

50 Paso A: piperazina-2-carboxilato de metilo: A una mezcla de piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil 2-metilo (5,0 g, 22,6 mmol, 1,00 eq) en MeOH (50,0 ml) se le añadió HCl/dioxano (4,0 M, 134 ml). La mezcla de la reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y la mezcla se agitó a 25° C durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida hasta la sequedad para dar piperazina-2-carboxilato de metilo (4,89 g, 2HCl, bruto) como un sólido blanco, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

55 Paso B: piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo: A una solución de piperazina-2-carboxilato de metilo (4,30 g, bruto) y TEA (8,02 g, 79,2 mmol, 11,0 ml) en MeOH (50,0 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,32 g, 19,8 mmol, 4,55 ml). Después de agitar a 25° C durante 12 horas, la mezcla de la reacción se filtró y se concentró a presión reducida hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM / MeOH = 1:0 a 20:1) para dar piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (4,80 g, 19,7 mmol, dos pasos, 99,0% de rendimiento) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta = 4,10-3,85$  (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

## Producto Intermedio 27



4-bromonaftalen-2-ol

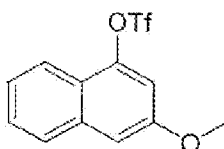
20 Paso A: 2,4-dibromonaftalen-1-amina: A una solución de Br<sub>2</sub> (246 g, 1,54 mol, 79,3 ml, 2,18 eq) en AcOH (750 ml) se le añadió una solución de naftalen-1-amina (101 g, 705 mmol, 99,0 ml, 1,00 eq) en AcOH (500 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a 70° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con AcOH (300 ml) y después se añadió a NaOH acuoso al 20% (1,2 l). La mezcla se agitó durante 20 min y se filtró. El sólido aislado se lavó con agua (1 l) y se secó al vacío para proporcionar 2,4-dibromonaftalen-1-amina (200 g, 664 mmol, 94,2% de rendimiento) como un sólido gris. **ESI MS** m/z 301.9 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Paso B: 4-bromo-1-diazonio-naftalen-2-olato: A una solución de 2,4-dibromonaftalen-1-amina (60,0 g, 199 mmol, 1,00 eq) en AcOH (900 ml) y ácido propiónico (150 ml) se le añadió NaNO<sub>2</sub> (16,5 g, 239 mmol, 13,0 ml, 1,20 eq) en porciones a 5-8° C durante 30 min, y después la mezcla de la reacción se agitó a 5-8° C durante 30 min. La mezcla de la reacción se vertió en agua con hielo (4000 ml), y el sólido resultante se recogió y se lavó con agua (2 x 50 ml) para proporcionar 4-bromo-1-diazonio-naftalen-2-olato (150 g, bruto húmedo) como sólido gris que se usó directamente en el paso siguiente. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12-8,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62-7,58 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,41-7,37 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,31-7,29 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H).

35 Paso C: 4-bromonaftalen-2-ol: A una solución de 4-bromo-1-diazonio-naftalen-2-olato (100 g, 402 mmol, 1,00 eq) en EtOH (2,00 l) se le añadió en porciones de NaBH<sub>4</sub> (30,4 g, 803 mmol, 2,00 eq) a 13-15° C durante 1 h, y la mezcla de la reacción se agitó a 15-18° C durante 3 horas. La reacción se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (1000 ml) y se lavó con agua (500 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter dietílico/acetato de etilo (60:1 a 10:1). El producto aislado se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-bromonaftalen-2-ol (40,0 g, 139 mmol, 17,3% de rendimiento, 77,4% de pureza) como un sólido gris. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07-8,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,07 (s, 1H).

40 Paso D: 3-benciloxi-1-bromo-naftaleno: Se calentó a 80° C durante 1 hora una mezcla de 4-bromonaftalen-2-ol (30,0 g, 134 mmol, 1,00 eq), bromuro de bencilo (25,3 g, 148 mmol, 17,6 ml, 1,10 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,7 g, 403 mmol, 3,00 eq) en MeCN (500 ml). La mezcla de la reacción se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter dietílico/acetato de etilo (100:1 a 60:1) para proporcionar 3-benciloxi-1-bromo-naftaleno (40,0 g, 128 mmol, 95% de rendimiento) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19-8,17 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,75-7,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 7H), 7,23-7,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,2 (s, 2H).

## Producto Intermedio 28



trifluorometanosulfonato de 3-metoxinaftalen-1-ilo

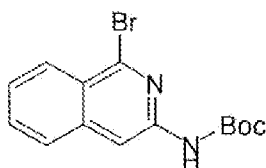
60 Paso A: 3-metoxinaftalen-1-ol: A una solución de naftaleno-1,3-diol (3,00 g, 18,7 mmol, 1,00 eq) en MeOH (60,0 ml) se le añadió HCl/MeOH (4 M, 60,0 ml, 12,8 eq) a 0° C. La mezcla se agitó a 25° C durante 60 horas. La mezcla se agitó a 25° C durante 60 horas. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter dietílico:acetato de etilo=10:1 a 5:1) para dar 3-metoxinaftalen-1-ol (2,10 g, 12,1 mmol, 64,4% de rendimiento) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) δ = 8,10-8,08 (d, J=8,4 Hz, 1H). 7,73-7,71 (d, J=8,4

65

Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,80-6,79 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 6,56-6,55 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

5 Paso B: trifluorometanosulfonato de (3-metoxi-1-naftalen-1-yl): A una solución de 3-metoxinaftalen-1-ol (2,10 g, 12,0 mmol, 1,00 eq) en DCM (40,0 ml) se le añadió DIEA (7,79 g, 60,3 mmol, 10,5 ml, 5,00 eq) y anhídrido trifluorometanosulfónico (5,10 g, 18,1 mmol, 2,98 ml, 1,50 eq) a 0° C. La mezcla se agitó a 25° C durante 1 hora. La mezcla se agitó a 25° C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter dietílico:acetato de etilo=20:1 a 10:1) para dar trifluorometanosulfonato de (3-metoxi-1-naftilo) (3,00 g, 8,52 mmol, 70,7% de rendimiento, 87,0% de pureza) como aceite marrón. ESI MS m/z 307,1 [M+H]<sup>+</sup>.

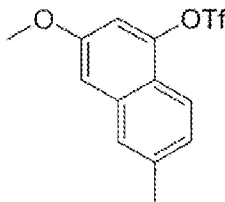
### Producto Intermedio 29



### (1-bromoisoquinolin-3-il)carbamato de terc-butilo

25 Paso A: Se agitó a 70° C durante 16 horas una mezcla de 1-bromoisoquinolin-3-amina (400 mg, 1,79 mmol, 1,00 eq) y carbonato de terc-butoxicarbonil terc-butilo (3,91 g, 17,9 mmol, 4,12 ml, 10,0 eq). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter dietílico/acetato de etilo = 5:1) para dar N-(1-bromo-3-isoquinolil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,24 mmol, 69,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI MS m/z 322.1, 324.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Producto Intermedio 30



### trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-6-metilnaftalen-1-ilo

45 Paso A: 3-metoxinaftalen-1-ol: A una solución de naftaleno-1,3-diol (40,0 g, 250 mmol, 1,00 eq) en MeOH (800 ml) se le añadió HCl (4 M, 750 ml, 12,0 eq, 4 M en MeOH) a 0° C. La mezcla se calentó hasta 18° C y se agitó durante 30 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100/1 a 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar 3-metoxinaftalen-1-ol (17,7 g, 96,5 mmol, 38,6% de rendimiento, 95% de pureza) como un aceite rojo. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 8,17 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,50 (ddd,  $J=1,2, 6,8, 8,0$  Hz, 1H), 7,38 (ddd,  $J=1,2, 6,8, 8,0$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,62 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

50 Paso B: terc-butil-[(3-metoxi-1-naftil)oxi]-dimetil-silano: A una solución de 3-metoxinaftalen-1-ol (20,0 g, 115 mmol, 1,00 eq) e imidazol (23,5 g, 344 mmol, 3,00 eq) en THF (400 ml) se le añadió TBSCl (26,0 g, 172 mmol, 21,1 ml, 1,50 eq) gota a gota a 0° C. La mezcla se calentó a 25° C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se calentó hasta 25° C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con éter de petróleo (600 ml) y acetato de etilo (200 ml), y después se lavó con agua (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100/1 a 10/1). El terc-butil-[(3-metoxi-1-naftil)oxi]-dimetilsilano (28,0 g, 97,1 mmol, 84,6% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 8,01 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,35 (dt,  $J=1,2, 7,6$  Hz, 1H), 7,24 (dt,  $J=1,2, 7,6$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

60 Paso C: terc-butil-[(3-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil)oxi]-dimetil-silano y terc-butil-[(3-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)oxi]dimetilsilano: Una mezcla de terc-butil-[(3-metoxi-1-naftil)oxi]-dimetil-silano (26,0 g, 90,1 mmol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

65

5 dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (45,8 g, 180 mmol, 2,00 eq), (1Z,5Z)-cicloocta-1,5-dieno;2,4-dimetil-BT,AHbicciclo[1.1.0]butano (2,39 g, 3,61 mmol, 0,04 eq) y 4-*terc*-butil-2-(4-*terc*-butil-2-piridil)piridina (1,45 g, 5,41 mmol, 0,06 eq) en hexano (500 ml) se agitó a 100° C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y acetato de etilo (1000 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (1 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100/1 a 10/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar una mezcla de *terc*-butil-[[3-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]oxi]-dimetilsilano y *terc*-butil((3-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)oxi)dimetilsilano (38,0 g, 85,3 mmol).0 g, 85,3 mmol, 94,6% de rendimiento, 93% de pureza) como un aceite amarillo claro. **ESI MS m/z 415,5 [M+H]<sup>+</sup>**

15 Paso D: 8-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-6-metoxi-naftalen-2-ol: A una solución de la mezcla (36,0 g, 86,9 mmol, 1.00 eq) de *terc*-butil-[[3-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]oxi]-dimetil-silano y *terc*-butil((3-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)oxi)dimetilsilanein en acetona (400 ml) se le añadió una solución de Oxona (58.7 g, 95,6 mmol, 1,10 eq) en H<sub>2</sub>O (400 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos se combinaron y se lavaron con agua (1 x 200 ml), salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 200/1 a 20/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar 8-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-6-metoxi-naftalen-2-ol (9,00 g, 28,4 mmol, 32,7% de rendimiento, 96% de pureza) como un aceite incoloro y 5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-7-metoxi-naftalen-2-ol (9,00 g, 29,0 mmol, 33,4% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco. **ESI MS m/z 305,2 [M+H]<sup>+</sup>**

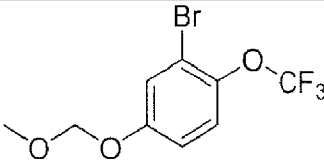
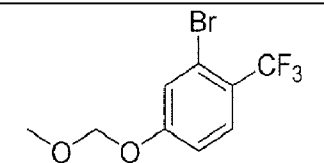
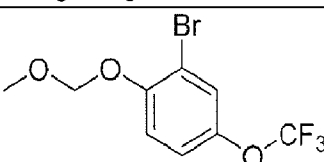
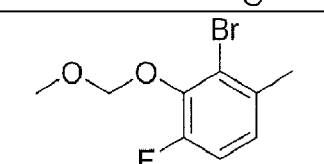
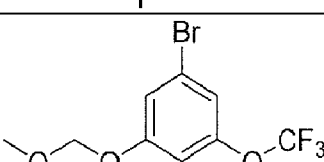
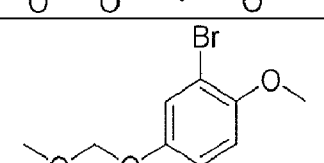
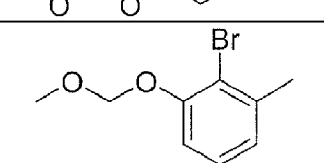
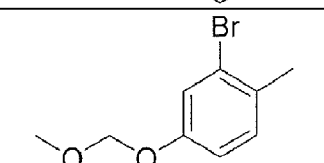
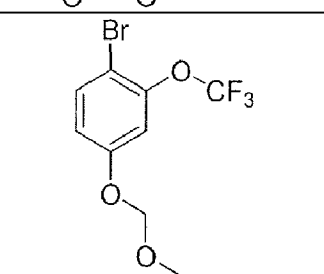
25 Paso E: trifluorometanosulfonato de [5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-7-metoxi-2-naftalen-2-ol]: A una solución de 5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-7-metoxinaftalen-2-ol (11,0 g, 36,1 mmol, 1,00 eq) y DIEA (14,0 g, 108 mmol, 18,9 ml, 3,00 eq) en DCM (150 ml) se le añadió Tf<sub>2</sub>O (12,2 g, 43,4 mmol, 7,15 ml, 1,20 eq) gota a gota a -40° C. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100/1 a 10/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar trifluorometanosulfonato de [5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-7-metoxi-2-naftilo] (13,0 g, 29,8 mmol, 82,4% de rendimiento, 100% de pureza) como sólido blanco. **ESI MS m/z 436,9 [M+H]<sup>+</sup>**

35 Paso F: *terc*-butil-[(3-metil-6-metil-1-naftil)oxi]-dimetil-silano: A una solución de [5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-7-metoxi-2-naftil]trifluorometanosulfonato (12,5 g, 28,6 mmol, 1,00 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,9 g, 85,9 mmol, 3,00 eq) en dioxano (160 ml) se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,31 g, 2,86 mmol, 0,10 eq) y trimetilboroxina (14,4 g, 57,3 mmol, 16,0 ml, 2,00 eq) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 100° C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y después se lavó con agua (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100/1 a 5/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar *terc*-butil-[(3-metoxi-6-metil-1-naftil)oxi]-dimetil-silano (8,00 g, 24,6 mmol, 85,9% de rendimiento, 93% de pureza) como un aceite incoloro en forma de sólido rojo. **ESI MS m/z 303,2 [M+H]<sup>+</sup>**

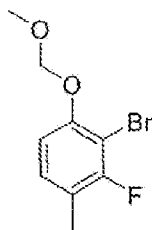
45 Paso G: 3-metoxi-6-metil-naftalen-1-ol: A una solución de *terc*-butil-[(3-metoxi-6-metil-1-naftil)oxi]-dimetil-silano (8,00 g, 26,5 mmol, 1,00 eq) en THF (100 ml) se le añadió TBAF (10,4 g, 39,7 mmol, 1,50 eq) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 50/1 a 5/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar 3-metoxi-6-metil-naftalen-1-ol (4,70 g, 25,0 mmol, 94,4% de rendimiento) como un sólido rojo. **ESI MS m/z 188,4 [M+H]<sup>+</sup>**

55 Paso H: trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-6-metil-1-naftalen-1-ol: A una solución de 3-metoxi-6-metil-1-naftalen-1-ol (4,70 g, 25,0 mmol, 1,00 eq) y DIEA (9,68 g, 74,9 mmol, 13,1 ml, 3,00 eq) en DCM (3,00 ml) se le añadió Tf<sub>2</sub>O (8,45 g, 30,0 mmol, 4,94 ml, 1,20 eq) gota a gota a -40° C. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100/1 a 10/1). Se obtuvo trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-6-metil-1-naftilo (7,70 g, 24,0 mmol, 96,2% de rendimiento, 99,9% de pureza) como un aceite incoloro. **ESI MS m/z 320,7 [M+H]<sup>+</sup>**

60 Los siguientes productos intermedios se prepararon de acuerdo con la preparación del producto intermedio 3, sustituyendo el fenol apropiado por 2-bromo-3-fluorofenol.

Nº Producto Intermedio	Estructura	Nombre
Producto Intermedio 31		2-bromo-4-(metoximetoxy)-1-(trifluorometoxy)benzene
Producto Intermedio 32		2-bromo-4-(metoximetoxy)-1-(trifluorometil)benzene
Producto Intermedio 33		2-bromo-1-(metoximetoxy)-4-(trifluorometoxy)benzene
Producto Intermedio 34		2-bromo-4-fluoro-3-(metoximetoxy)-1-metilbenzene
Producto Intermedio 35		1-bromo-3-(metoximetoxy)-5-(trifluorometoxy)benzene
Producto Intermedio 36		2-bromo-1-metoxi-4-(metoximetoxy)benzene
Producto Intermedio 37		2-bromo-1-(metoximetoxy)-3-metilbenzene
Producto Intermedio 38		2-bromo-4-(metoximetoxy)-1-metilbenzene
Producto Intermedio 39		1-bromo-4-(metoximetoxy)-2-(trifluorometoxy)benzene

## Producto Intermedio 40

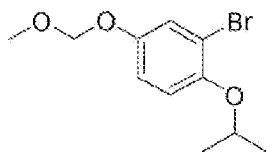


## 15 2-bromo-3-fluoro-1-(metoximetoxi)-4-metilbenceno

Paso 1: Se colocó 3-fluoro-4-metilfenol (1,016 g, 8,055 mmol) en  $\text{Cs}_2$  (3,9 ml, 64,44 mmol) y se enfrió a 0° C. Se añadió  $\text{Br}_2$  (0,4150 ml, 8,055 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$  al 10% y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se filtraron para obtener 2-bromo-3-fluoro-4-metilfenol (1,389 g, 6,775 mmol, 84,10% de rendimiento) que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 2: Se preparó 2-bromo-3-fluoro-1-(metoximetoxi)-4-metilbenceno de acuerdo con el procedimiento del producto intermedio 8 usando 2-bromo-3-fluoro-4-metilfenol en lugar de 2-bromo-3-fluorofenol.

## Producto Intermedio 41



## 2-bromo-1-isopropoxi-4-(metoximetoxi)benceno

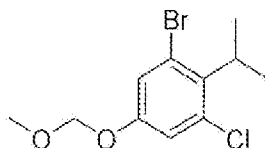
Paso 1: Se colocaron 4-isopropoxifenol (1,00 g, 6,57 mmol) y TEA (1,83 ml, 13,1 mmol) en DCM (25 ml). Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (7,56 ml, 7,56 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar acetato de 4-isopropoxifenilo (1,24 g, 6,38 mmol, 97,2% de rendimiento) que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 2: Se colocó acetato de 4-isopropoxifenilo (1,24 g, 6,585 mmol) en ACN (20 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (1,173 g, 6,590 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para proporcionar acetato de 3-bromo-4-isopropoxifenilo (1,584 g, 5,800 mmol, 88,00% de rendimiento) que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 3: Se colocó acetato de 3-bromo-4-isopropoxifenilo (500 mg, 1,83 mmol) en MeOH (7 ml). Se añadió a la mezcla una solución de KOH (111 mg, 1,98 mmol) en agua (2 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se ajustó a pH 3 mediante la adición de HCl 1N. La mezcla se extrajo con DCM. Los extractos se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para obtener 3-bromo-4-isopropoxifenol bruto que se usó directamente en la siguiente reacción.

Paso 4: Se preparó 2-bromo-1-isopropoxi-4-(metoximetoxi)benceno de acuerdo con el procedimiento para el Producto Intermedio 8 usando 3-bromo-4-isopropoxifenol en lugar de 2-bromo-3-fluorofenol.

## Producto Intermedio 42

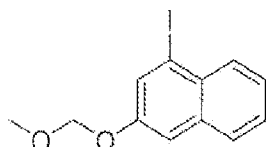


## 1-bromo-3-cloro-2-isopropil-5-(metoximetoxi)benzeno

15 Paso 1: Se colocó 1-bromo-3-cloro-2-isopropil-5-metoxibenceno (952 mg, 3,61 mmol) en DCM (3 ml) y se enfrió a 0° C. Se añadió BBr<sub>3</sub> (9030 µl, 9,03 mmol) y la reacción se agitó a 0° C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexano) para proporcionar 3-bromo-5-cloro-4-isopropilfenol (575 mg, 2,30 mmol, 63,8% de rendimiento).

20 Paso 2: Se preparó 1-bromo-3-cloro-2-isopropil-5-(metoximetoxi)benzeno de acuerdo con el procedimiento para el Producto Intermedio 8 usando 3-bromo-5-cloro-4-isopropilfenol en lugar de 2-

## Producto Intermedio 43



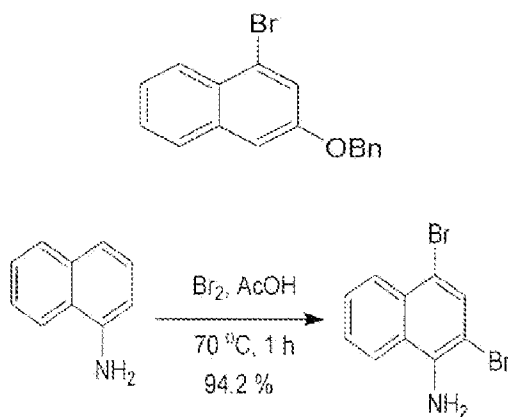
## 1-yodo-3-(metoximetoxi)naftaleno

35 A una solución de 4-iodonaftalen-2-ol (0,80 g, 3,0 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,1 ml, 5,9 mmol) y cloro(metoxi)metano (0,29 g, 3,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, añadiéndose cloro(metoxi)metano adicional (0,15 g) después de 2 horas. La reacción se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El material se purificó por cromatografía usando un gradiente del 0 al 10% de EtOAc/hexanos como eluyente para dar 1-yodo-3-(metoximetoxi)naftaleno (0,80 g, 2,5 mmol, 86% de rendimiento).

40

## Producto Intermedio 44

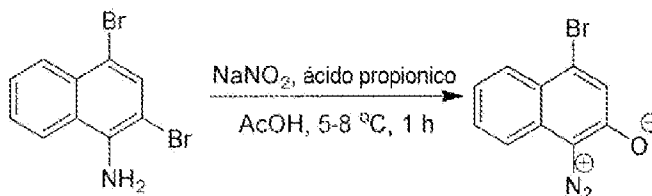
## 3-benciloxi-1-bromo-naftaleno



65 Paso A: 2,4-dibromonaftalen-1-amina: A una solución de Br<sub>2</sub> (246 g, 1,54 mol, 79,3 ml) en AcOH (750 ml) se le añadió una solución de naftalen-1-amina (101 g, 705 mmol, 99,0 ml) en AcOH (500 ml) a temperatura ambiente y

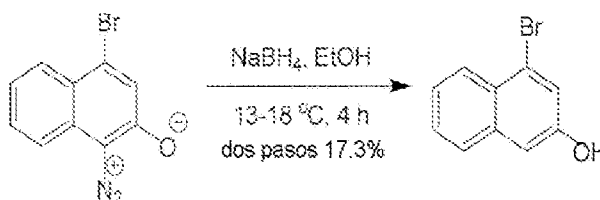
la reacción se agitó a 70° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con AcOH (300 ml). A continuación, el sólido se suspendió en NaOH acuoso al 20% (1,2 l). La mezcla se agitó durante 20 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua (1 l) y se secó al vacío para dar 2,4-dibromonaftalen-1-amina (200 g, 664 mmol, 94,2% de rendimiento) como sólido gris. ES+APCI MS m/z 301,9 [M+H]<sup>+</sup>

5



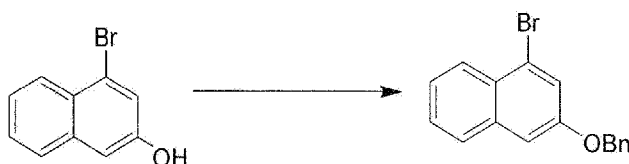
15 Paso B: 4-bromo-1-diazonio-naftalen-2-olato: A una solución de 2,4-dibromonaftalen-1-amina (60,0 g, 199 mmol) en AcOH (900 ml) y ácido propiónico (150 ml) se le añadió NaNO<sub>2</sub> (16,5 g, 239 mmol, 13,0 ml) en porciones a 5-8° C durante 30 minutos y la mezcla de la reacción se agitó a 5-8° C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se vertió en agua con hielo (4000 ml), la suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (2 x 50 ml) para dar 4-bromo-1-diazonio-naftalen-2-olato (150 g, bruto húmedo) que se usó bruto en el paso siguiente inmediatamente. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12-8,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62-7,58 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,41-7,37 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,31-7,29 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H).

20



30 Paso C: 4-bromonaphthalen-2-ol: A una solución de 4-bromo-1-diazonio-naftalen-2-olato (100 g, 402 mmol) en EtOH (2,00 l) se le añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (30,4 g, 803 mmol) a 13-15° C durante 1 hora y la reacción se agitó a 15-18° C durante 3 horas. La reacción se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (1000 ml) y se lavó con agua (500 ml x 2). Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (60/1 → 10/1) y el material se volvió a purificar por HPLC de fase inversa para dar 4-bromonaphthalen-2-ol (40,0 g, 139 mmol, 17,3% de rendimiento, 77,4% de pureza) como un sólido gris. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07-8,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,07 (s, 1H).

35



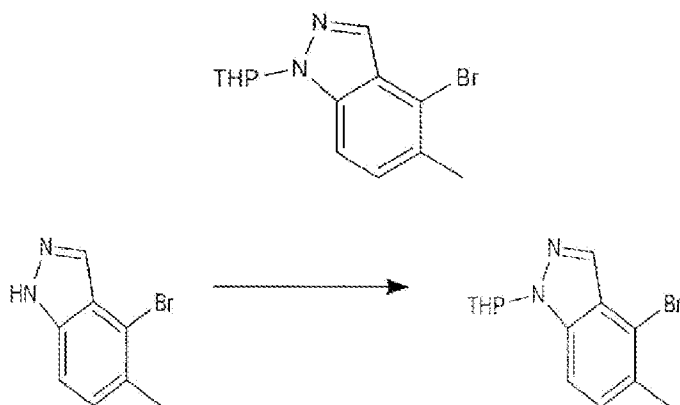
45

50

Paso D: 3-benciloxi-1-bromo-naftaleno: Se calentó a 80° C durante 1 h una mezcla de 4-bromonaphthalen-2-ol (30,0 g, 134 mmol), BnBr (25,3 g, 148 mmol, 17,6 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,7 g, 403 mmol) en MeCN (500 ml). La mezcla de la reacción se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con PE/EA (100/1 a 60/1) para dar 3-benciloxi-1-bromo-naftaleno (40,0 g, 128 mmol, 95% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19-8,17 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,75-7,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 7H), 7,23-7,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,2 (s, 2H).

## Producto Intermedio 45

## 5 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol

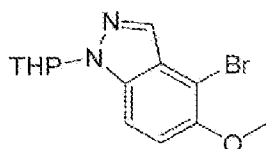


25 Paso A: 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol: A una mezcla de 4-bromo-5-metil-1H-indazol (3 g, 14,2 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (2,39 g, 28,4 mmol, 2,60 ml) en DCM (30 ml) se le añadió TsOH·H<sub>2</sub>O (270 mg, 1,42 mmol) y la mezcla se agitó a 15° C durante 2 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando 5→20% EtOAc/éter de petróleo como eluyente para dar 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (4 g, 13,6 mmol, 95,3% de rendimiento) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,70 (dd, J=2,8, 9.2 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,66-2,44 (m, 4H), 2,25-2,04 (m, 2H), 1,84-1,56 (m, 3H).

30

## Producto Intermedio 46

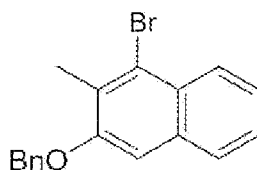
## 4-bromo-5-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

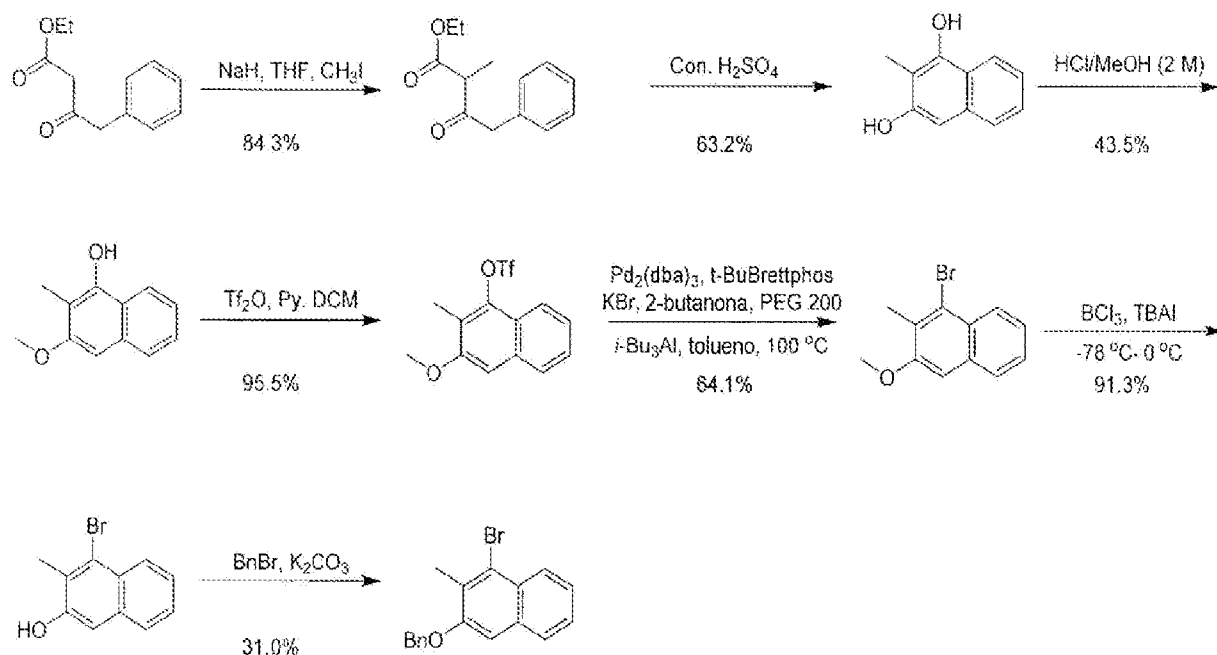


45 El 4-bromo-5-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol se preparó siguiendo el Producto Intermedio 51 sustituyendo 4-bromo-5-metoxi-1H-indazol por 4-bromo-5-metil-1H-indazol en el Paso A. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 (s, 1H), 7,53 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J=9,2 Hz, 1H).00 (s, 1H), 7,53 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J=2,8, 9,2 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 3H).

## Producto Intermedio 47

## 3-(benciloxi)-1-bromo-2-metilnaftaleno





Paso A: 2-metil-3-oxo-4-fenil-butanoato de etilo. A un matraz seco de tres bocas de 250 ml se le añadió 3-oxo-4-fenil-butanoato de etilo (4,00 g, 19,4 mmol.), THF (50,0 ml), hidruro de sodio (931 mg, 23,3 mmol) y la reacción se agitó durante 0,5 horas a 0° C. A continuación se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (3,03 g, 21,3). Una vez se hubo completado la adición, la mezcla de la reacción se calentó hasta 20° C y se agitó durante dos horas a 20° C. La mezcla de la reacción se inactivó añadiendo agua (10,0 ml) a 20° C y luego se diluyó con acetato de etilo (20,0 ml) y se separaron las capas. A continuación, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (20,0 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo: acetato de etilo 20:1 a 10:1) para dar 2-metil-3-oxo-4-fenil-butanoato de etilo (3,60 g, 16,3 mmol, 84,3% de rendimiento) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,38-7,28 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,65 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,30-1,26 (m, 3H).

Paso B: 2-metilnaftaleno-1,3-diol. Se agitó a 15° C durante 12 horas una solución de 2-metil-3-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (3,60 g, 16,3 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (19,9 g, 203 mmol). La mezcla de la reacción se vertió en agua con hielo (30,0 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener 2-metilnaftaleno-1,3-diol (1,80 g, 10,3 mmol, 63,2% de rendimiento) como un sólido rojo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,29-4,20 (s, 2H), 2,41-2,24 (s, 3H).

Paso C: 3-metoxi-2-metilnaftalen-1-ol. Se añadió 2-metilnaftaleno-1,3-diol (1,70 g, 9,76 mmol) a HCl/MeOH (2 M, 35,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a 30° C durante 3 días. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1) para dar 3-metoxi-2-metil-naftalen-1-ol (800 mg, 4,25 mmol, rendimiento del 43,5%) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Paso D: (3-metoxi-2-metil-1-naftalen-1-ol)trifluorometanosulfonato. A una mezcla de 3-metoxi-2-metil-1-naftalen-1-ol (800 mg, 4,25 mmol.) y piridina (504 mg, 6,38 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,44 g, 5,10 mmol) gota a gota a 0° C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a 20° C y se agitó durante 5 horas adicionales. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1) para dar (3-metoxi-2-metil-1-naftil)trifluorometanosulfonato (1,30 g, 4,06 mmol, 95,5% de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Paso E: 1-bromo-3-metoxi-2-metil-naftaleno. En un tubo sellado se añadió (3-metoxi-2-metil-1-naftil)trifluorometanosulfonato (466 mg, 1,45 mmol), t-Bu-Brettphos (154 mg, 290 μmol), bromuro de potasio (259 mg, 2,17 mmol), PEG-200 (175 mg), 2-butanona (157 mg, 2,17 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (133 mg, 145 μmol) en tolueno (10,0 ml) y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. A continuación, se añadió triisobutilaluminio (431 mg, 2,17 mmol) gota a gota a 20° C. La mezcla se calentó a 100° C durante 24 horas. La mezcla de la reacción se vertió en

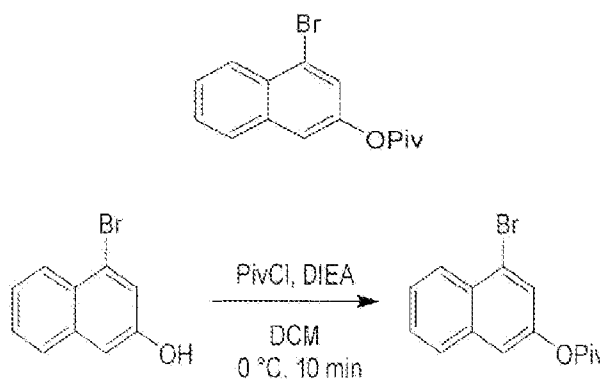
agua (30,0 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó previamente por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo 10:1) y después por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo 10:1) para dar 1-bromo-3-metoxi-2-metil-naftaleno (700 mg, 2,79 mmol, 64,1% de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,26-8,17 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,98-3,95 (m, 3H), 2,56 (s, 3H).

Paso F: 4-bromo-3-metil-naftalen-2-ol: A una solución de 1-bromo-3-metoxi-2-metil-naftaleno (580 mg, 2,31 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (2,13 g, 5,78 mmol) en DCM (11,0 ml) enfriado a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió una solución de  $\text{BCl}_3$  (1 M, 5,78 ml) gota a gota durante 10 minutos bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla de la reacción se calentó a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativo (éter de petróleo: acetato de etilo 5:1) para dar 4-bromo-3-metil-naftalen-2-ol (500 mg, 2,11 mmol, 91,3% de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,26-8,15 (m, 1H), 7,63 (dd,  $J$  = 3,6, 6,0 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

Paso G: 3-benciloxi-1-bromo-2-metil-naftaleno. A una mezcla de 4-bromo-3-metil-naftalen-2-ol (265 mg, 1,12 mmol) y bromuro de bencilo (201 mg, 1,18 mmol) en acetonitrilo (3,00 ml) se le añadió carbonato de potasio (310 mg, 2,24 mmol) en una porción a  $20^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a continuación a  $60^\circ\text{C}$  durante dos horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo 5:1) para dar el 3-benciloxi-1-bromo-2-metil-naftaleno (250 mg, 695  $\mu\text{mol}$ , 31,0% de rendimiento, 91,0% de pureza) como un sólido blanco. ES+APCI MS  $m/z$  327,0, 329,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

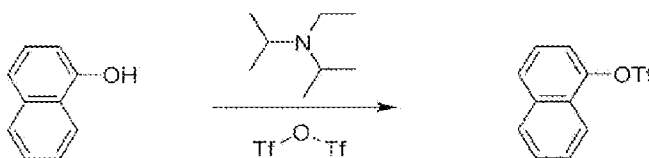
#### Producto Intermedio 48

terc-butil-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazina]-1-carboxilato



Paso A: (4-bromo-2-naftil) 2,2-dimetilpropanoato. A una solución de 4-bromonaftalen-2-ol (10 g, 44,8 mmol) y TEA (9,07 g, 89,7 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (8,11 g, 67,2 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de la reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 min. La mezcla de la reacción se inactivó añadiendo agua (50 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1:0 a 100:1) para dar (4-bromo-2-naftil) 2,2-dimetilpropanoato (9 g, 29,3 mmol, 65,4% de rendimiento) como un aceite rojo.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CLOROFORMO-d}$ )  $\delta$  = 8,22 (d,  $J$ =8,0 Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,63-7,49 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

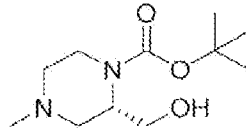
#### Producto Intermedio 49



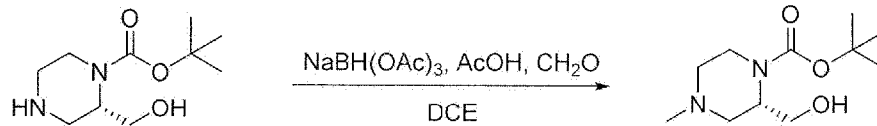
Trifluorometanosulfonato de naftalen-1-ilo. Se disolvió alfa-naftol (4 g, 27,74 mmol) en DCM (200 ml) en un matraz de 3 bocas. La reacción se enfrió a  $10^\circ\text{C}$  en un baño de agua. Se añadieron a la solución, gota a gota, N-etil-

5 N-isopropilpropan-2-amina (4,846 ml, 27,74 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (4,668 ml, 27,74 mmol). La reacción se agitó a 10° C durante 2 horas. La TLC (25% de EtOAc, UV vis) mostró que la reacción se había completado. Los orgánicos se lavaron con agua (2X) y salmuera (2X). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía en fase normal en el CombiFlash (0%-12% de EtOAc:Hexanos). Todas las fracciones que contenían producto limpio se combinaron y concentraron al vacío para dar trifluorometanosulfonato de naftalen-1-ilo (6,77 g, 24,51 mmol, 88,34% de rendimiento).

Producto Intermedio 50

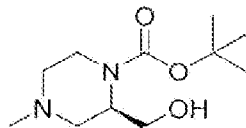


(S)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



25 A una solución de (S)-1-Boc-2-hidroximetilpiperazina (1,0 g, 4,62 mmol) en DCE (92,47 ml, 4,624 mmol) se le añadió formaldehído (3,474 ml, 46,24 mmol) (37% en agua) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (4,9 g, 23,12 mmol). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio saturado (30 ml), se agitó durante 10 min y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas  
30 combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. ES+APCI MS m/z 231,1 [M+H]<sup>+</sup>.

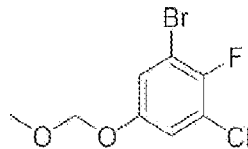
Producto Intermedio 51



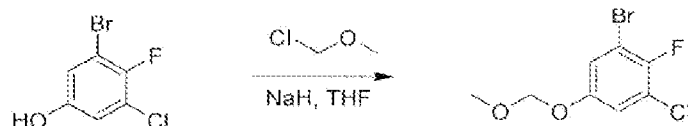
(R)-2-(hidroximetil)-4-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó como en el Producto Intermedio 57, sustituyendo (R)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por (S)-1-Boc-2-hidroximetilpiperazina. ES+APCI MS m/z 231,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Producto Intermedio 52



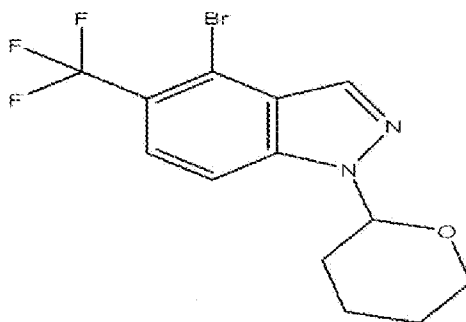
1-bromo-3-cloro-2-fluoro-5-(metoximetoxi)benceno



5 A un matraz de fondo redondo se añadió THF (8,87 ml, 4,44 mmol) seguido de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,213 g, 5,32 mmol). La mezcla se enfrió a 0° C y luego se añadió en porciones 3-bromo-5-cloro-4-fluorofenol (1,0 g, 4,44 mmol). Una vez que hubo cesado el burbujeo, la mezcla oscura resultante se agitó a 0° C durante 30 min. A continuación se añadió clorometilmetiléter (0,421 ml, 5,54 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, donde se agitó durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se sometió a cromatografía (0-15% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto como aceite transparente.

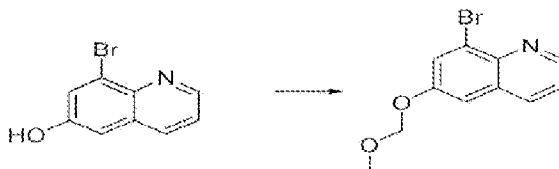
#### Producto Intermedio 53

#### 4-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-5-(trifluorometil)indazol



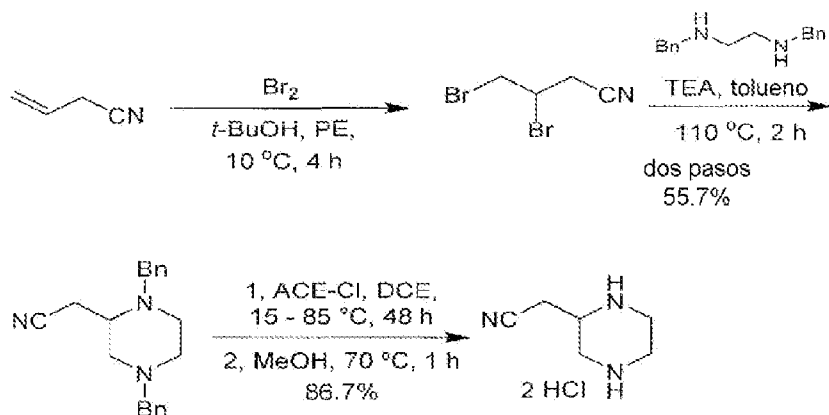
30 Paso A: 4-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-5-(trifluorometil)indazol: A una solución de 4-bromo-5-(trifluorometil)-1H-indazol (500 mg, 1,89 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (476 mg, 5,66 mmol, 517 ul, 3 eq) y TsOH-H<sub>2</sub>O (35,9 mg, 188 μmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 15° C durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, PE:EA=10:1 a 1:1) para dar 4-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-5-(trifluorometil)indazol (480 mg, 1,37 mmol, rendimiento del 72,9%) como aceite amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,20 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 5,70 (dd, J=2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H).

#### Producto Intermedio 54



50 8-bromo-6-(metoximetoxi)quinolina: Una suspensión agitada de 8-bromoquinolin-6-ol (1,00 g, 4,46 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0° C y se añadió diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,7 mmol, 1,5 eq.) seguido de cloro(metoxi)metano (0,41 ml, 5,4 mmol, 1,2 eq.) gota a gota y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió amoniaco acuoso concentrado (0,5 ml, ~5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío y se cromatografió sobre gel de sílice, Redisep 40g, usando 20% de EtOAc/hexano como eluyente para dar un polvo incoloro (0,52 g, 44%). ES+APCI MS m/z 268,0, [M+H]<sup>+</sup>.

## Producto Intermedio 55



A una solución de but-3-enitrilo (80,0 g, 1,19 mol, 96,4 ml, 1,00 eq) en terc-butanol (130 ml) y éter de petróleo (480 ml) se le añadió una solución de Br<sub>2</sub> (191 g, 1,19 mol, 61,5 ml, 1,00 eq) en terc-butanol (130 ml). La mezcla se agitó a 10° C durante 4 horas. La mezcla se usó en el siguiente paso sin ningún tratamiento.

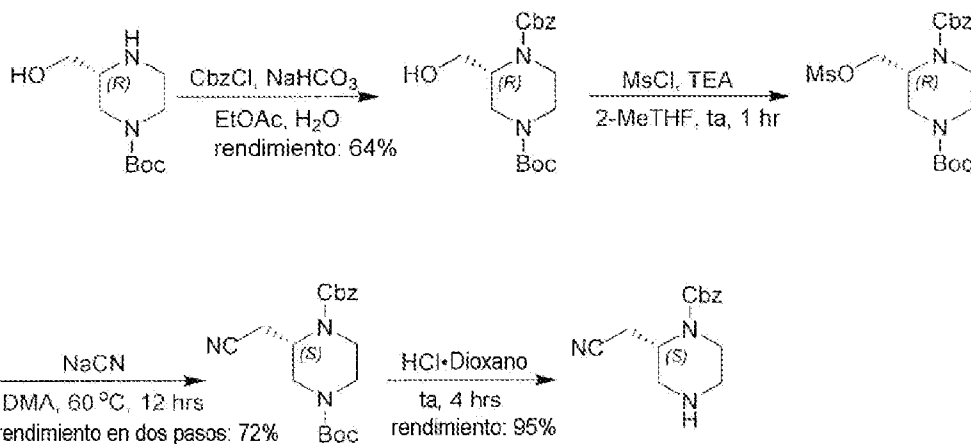
25 A la mezcla anterior (274 ml) se le añadió una solución de *N,N*-dibenciletano-1,2-diamina (160 g, 445 mmol, 157 ml, 2 HOAc) y Et<sub>3</sub>N (178 g, 1,76 mol, 245 ml) en tolueno (300 ml). Después de agitar a 110° C durante 2 horas, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 2-(1,4-dibencilpiperazin-2-il)acetoniitrilo (75,0 g, 246 mmol, rendimiento en dos pasos del 55,7%) como sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 306.

30 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 7,37-7,23 (m, 10H), 3,80 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,60-3,42 (m, 3H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 4H), 2,52-2,35 (m, 3H).

35 A una solución de 2-(1,4-dibencilpiperazin-2-il)acetoniitrilo (160 g, 524 mmol, 1,00 eq) en dicloroetano (1,50 L) se le añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (300 g, 2,10 mol, 4,00 eq) a 15° C. Después de agitar a 85° C durante 48 h, la mezcla se concentró al vacío. Luego el residuo se introdujo en metanol (1,50 l) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró. El sólido se trató con metil terc-butil éter (1,00 L), se obtuvo 2-piperazin-2-ilacetoniitrilo (Producto Intermedio 62, 90,0 g, 454 mmol, 86,7% de rendimiento, 2HCl) como sólido blanco y se usó para el paso siguiente sin purificación adicional.

40 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,19 (br s, 2H), 4,01-3,73 (m, 1H), 3,69-3,41 (m, 4H), 3,32 (dt, *J* = 2,8, 13,2 Hz, 1H), 3,27-3,10 (m, 3H).

## Producto Intermedio 56



65 A una solución de (3*R*)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 g, 370 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (1400 ml) se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (93,2 g, 1,11 mol, 43,2 ml, 3,0 eq), H<sub>2</sub>O (700 ml) y carbonocloridato

de bencilo (82,0 g, 481 mmol, 68,4 ml, 1,30 eq). La mezcla se agitó a 25° C durante 12 horas. Una vez se hubo completado, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (500 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=40/1 a 1/1). El producto (2R)-2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (85,0 g, 235 mmol, 64% de rendimiento, 96% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo. LCMS [ESI, M-99]: 251.

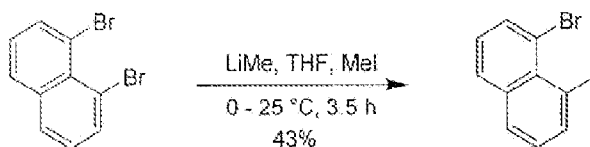
A una solución de (2R)-2-(hidroximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (20,0 g, 57,1 mmol, 1,0 eq.0 eq) en 2-metiltetrahidrofurano (240 ml) se le añadió TEA (17,3 g, 171,23 mmol, 23,8 ml, 3,0 eq) y cloruro de metanosulfonilo (7,74 g, 67,6 mmol, 5,23 ml, 1,18 eq). La mezcla se agitó a 20° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de 150 ml de H<sub>2</sub>O a 20° C. La mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío. Se obtuvo (2R)-2-(metilsulfoniloximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (22,0 g, bruto) como un aceite amarillo. El producto bruto se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional.

A una solución de (2R)-2-(metilsulfoniloximetil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (22,0 g, 51,3 mmol) en DMA (150 ml) se le añadió NaCN (10,4 g, 211 mmol). La mezcla se agitó a 60° C durante 12 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar un residuo oleoso. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (40,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (80,0 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=40/1 a 5:1) El producto (2S)-2-(cianometil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (18,5 g, 46,4 mmol, rendimiento en dos pasos 72%) se obtuvo como un aceite amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 360.

A una solución de (2S)-2-(cianometil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-terc-butilo (18,5 g, 43,3 mmol, 1,00 eq) en dioxano (40,0 ml) se le añadió HCl-dioxano (4 M, 54,1 ml, 5,0 eq). La mezcla se agitó a 20° C durante 1 hora. Después se añadió a la mezcla de la reacción NaHCO<sub>3</sub> hasta pH>7, y se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (20,0 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto (2S)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (Producto Intermedio 63, 11,5 g, 91,8% de pureza, 95% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 260.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,37-7,31 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,49 (br, s, 1H), 3,93 (br, s, 1H), 3,07-2,81 (m, 5H), 2,78-2,54 (m, 2H).

### Producto Intermedio 57

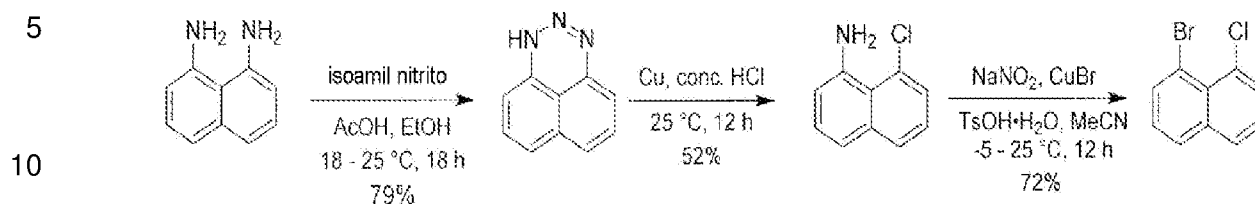


### 1-bromo-8-metilnaftaleno

Paso A: 1-bromo-8-metil-naftaleno. A una solución de 1,8-dibromonaftaleno (1 g, 3,50 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) se le añadió MeLi (1,6 M en éter dietílico, 2,62 ml, 1,2 eq) a 0° C gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos a 0° C, se añadió gota a gota yodometano (3,38 g, 23,8 mmol, 1,48 ml, 6,81 eq). La mezcla se calentó hasta 25° C y se agitó durante otras 3 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250\*50mm\*10 um; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 45%-70%, 28 MIN; 40% min). El compuesto del título 1-bromo-8-metil-naftaleno (340 mg, 1,49 mmol, 43% de rendimiento, 97% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo tras la liofilización.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 7,75 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H).

## Producto Intermedio 58



## 1-bromo-8-cloronaftaleno

15

20

Paso A: 1H-nafto[1,8-de][1,2,3]triazina. A una solución de naftaleno-1,8-diamina (100 g, 632 mmol, 1 eq) en AcOH (200 ml) y EtOH (1000 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (72,6 g, 619 mmol, 83,4 ml, 0,98 eq) gota a gota durante un periodo de 2 h con temperatura controlada entre 18 y 21° C bajo un baño de agua fría. Tras la adición, la suspensión roja resultante se agitó a 25° C durante 16 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol (2 x 500 ml) y se secó al vacío. El compuesto 1H-nafto[1,8-de][1,2,3]triazina (84 g, 496 mmol, 79% de rendimiento) se obtuvo como un sólido cristalino rojo y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS [ESI, M+1]: 170.

25

30

Paso B: 8-cloronaftalen-1-amina. A una solución de 1H-nafto[1,8-de][1,2,3]triazina (84 g, 496 mmol, 1 eq) en HCl (1,5 l) se le añadió Cu (2,10 g, 33,1 mmol, 234 ul, 0,0665 eq). La mezcla se agitó a 25° C durante 12 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (500 ml) y se calentó a 85° C durante 30 minutos. La solución acuosa casi transparente resultante se filtró, se enfrió, se trató con amoníaco acuoso (hasta que se puso azul en el papel de tornasol) y la solución se extrajo con acetato de éter (2 x 1000 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo = 200/1 a 5/1). El compuesto 8-cloronaftalen-1-amina (57 g, 259 mmol, 52% de rendimiento, 81% de pureza) se obtuvo como un sólido rojo. LCMS [ESI, M+1]: 178.

35

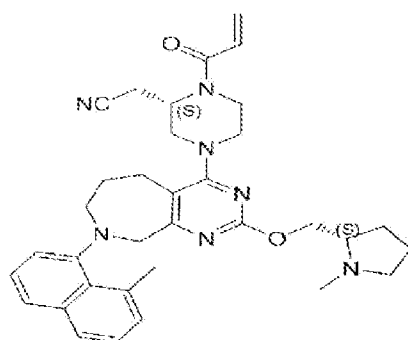
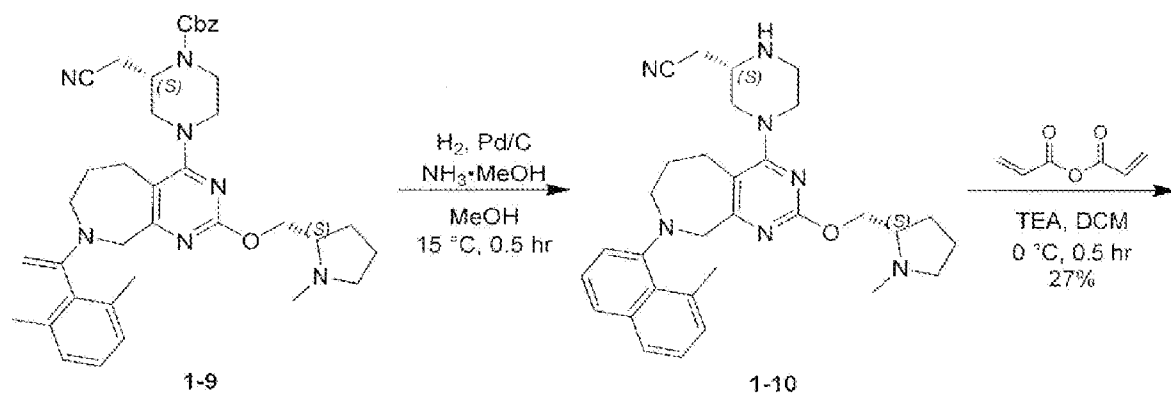
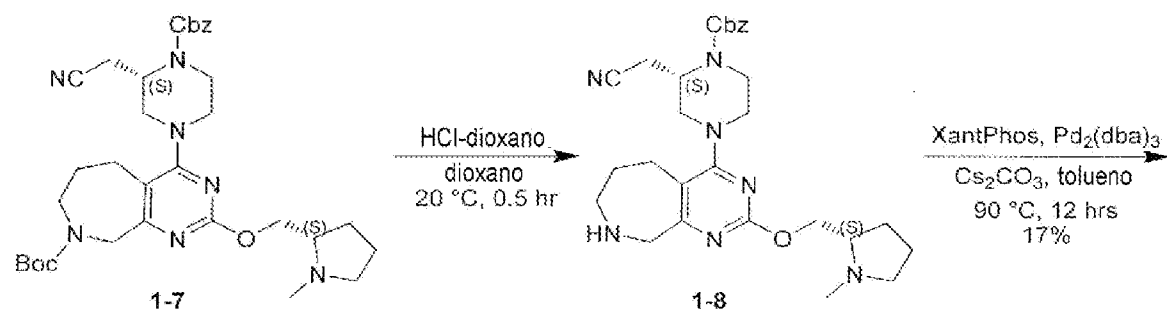
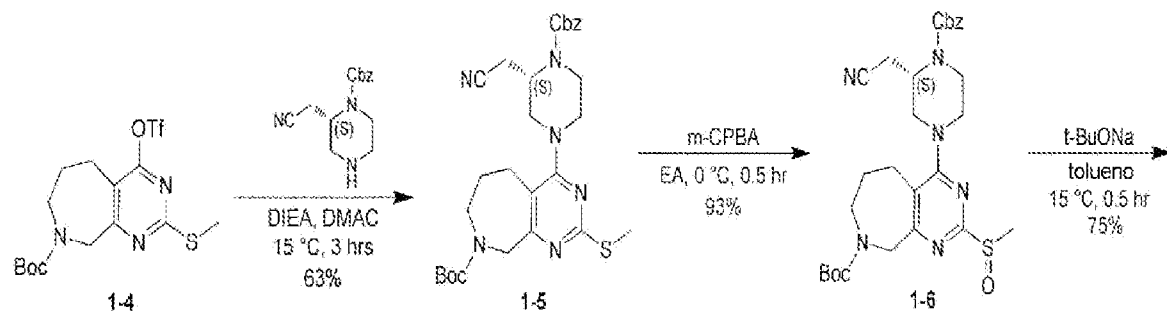
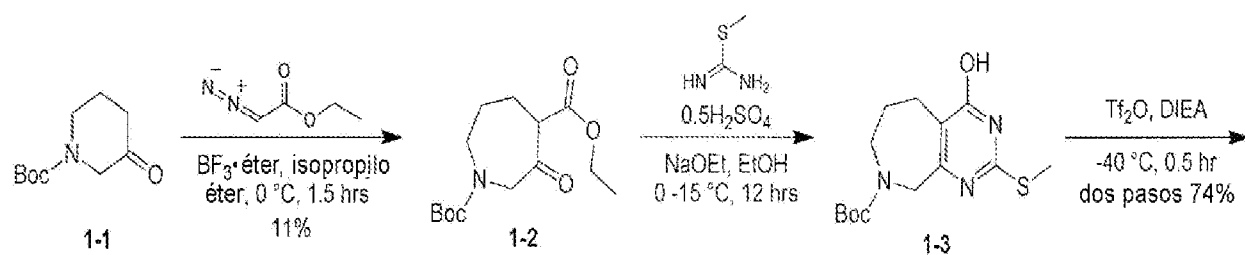
40

Paso C: 1-bromo-8-cloro-naftaleno. A una solución de 8-cloronaftalen-1-amina (57 g, 320 mmol, 1 eq) y TsOH·H<sub>2</sub>O (219 g, 1,16 mol, 3,6 eq) en MeCN (1000 ml) se le añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (39,8 g, 577 mmol, 1,8 eq) y CuBr (138 g, 963 mmol, 29,3 ml, 3 eq) en H<sub>2</sub>O (120 ml) a -5° C, después la mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 12 horas. A la mezcla de la reacción se le añadió solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (100 ml) y se agitó durante 15 minutos, después se extrajo con acetato de etilo (1000 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo). El compuesto del título 1-bromo-8-cloro-naftaleno (56 g, 229 mmol, 72% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 7,93 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,2, 8,4, 1H), 7,79 (dd, J = 1,2, 8,4, 1H), 7,67 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

## 45 EJEMPLO 1

2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-Metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetónitrilo



Ejemplo 1

5 Compuesto **1-2**: A una solución de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (20,0 g, 100 mmol, 1,0 eq) en éter isopropílico (160 ml) se le añadió gota a gota  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (17,1 g, 120 mmol, 15,0 ml, 1,2 eq) a 0° C y después 2-diazoacetato de etilo (15,0 g, 130 mmol, 1,3 eq) gota a gota durante 0,5 horas a 0° C. La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 1 hora. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (200 ml) y la solución se agitó durante 1 hora, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (1 x 200 ml), se secaron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1 a 20:1) para dar 3-oxoazepan-1,4-dicarboxilato de O1-terc-butilo (3,2 g, 11,2 mmol, 11% de rendimiento) como aceite amarillo.

15 Compuesto **1-3**: se disolvió Na (774 mg, 33,6 mmol, 3,0 eq) en alcohol metílico (45,0 ml) en porciones a 0° C durante 0,5 horas, después se añadió a la mezcla de la reacción 3-oxoazepan-1,4-dicarboxilato de O1-terc-butilo O4-etilo (3,2 g, 11,2 mmol, 1,0 eq) y 2-metilisotiurea (2,02 g, 14,5 mmol, 1,3 eq, 0,5  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), la mezcla de la reacción se agitó a 15° C durante 12 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se ajustó con HCl 1N a pH ~ 6, después el sólido precipitado se filtró y se lavó con alcohol metílico (20,0 ml), el filtrado se secó y se concentró para dar 4-hidroxi-2-metilsulfanil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (3,4 g, bruto) como sólido amarillo que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional.

20 Compuesto **1-4**: A una solución de 4-hidroxi-2-metilsulfanil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (3,4 g, 10,9 mmol, 1,0 eq) y TEA (3,87 g, 38,2 mmol, 5,3 ml, 3,5 eq) en diclorometano (35,0 ml) se le añadió  $\text{Tf}_2\text{O}$  (6,16 g, 21,8 mmol, 3,6 ml, 2,0 eq) a -40° C y se agitó durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se inactivó añadiendo agua (30,0 ml) a -40° C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1 a 10:1) para dar 2-metilsulfanil-4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 8,13 mmol, 74% de rendimiento, dos pasos, 98% de pureza) como aceite amarillo. LCMS [ESI, M-55]: 388.

30 Compuesto **1-5**: Se desgasificó una mezcla de 2-metilsulfanil-4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 8,34 mmol, 1,0 eq), (2S)-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (2,27 g, 8,76 mmol, 1,05 eq) y DIEA (3,24 g, 25,0 mmol, 4,36 ml, 3,0 eq) en DMAC (35,0 ml) y se purgó con  $\text{N}_2$  durante 3 veces, y después la mezcla se agitó a 15° C durante 3 horas bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se inactivó añadiendo  $\text{H}_2\text{O}$  (100,0 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (4 x 30 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para dar 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil) piperazin-1-il]-2-metilsulfanil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 5,27 mmol, 63% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 553.

35  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,43-7,34 (m, 5H), 5,24-5,17 (m, 2H), 4,69-4,35 (m, 3H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

45 Compuesto **1-6**: A una solución de 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-metilsulfanil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 5,43 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (10,0 ml) se le añadió m-CPBA (1,10 g, 5,43 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 0° C durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se inactivó con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  acuoso saturado (15,0 ml) y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20,0 ml). La mezcla bruta se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (30,0 ml), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Acetato de etilo: Metanol 30:1 a 10:1). El compuesto 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-metilsulfanil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 5,05 mmol, 93% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 569.

55 Compuesto **1-7**: A una solución de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol (705 mg, 6,12 mmol, 727  $\mu\text{l}$ , 1,2 eq) y t-BuONa (833 mg, 8,67 mmol, 1,7 eq) en tolueno (20,0 ml) se le añadió una solución de 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-metilsulfanil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 5,10 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10,0 ml) gota a gota a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la reacción se inactivó con agua (40,0 ml). La mezcla bruta se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1 a 0:1). El compuesto 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 3,84 mmol, rendimiento del 75%, pureza del 99%) se obtuvo como sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 620.

65

Compuesto **1-8**: A una solución de 4-[(3*S*)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepina-8-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 645,42  $\mu$ mol, 1,0 *eq*) en dioxano (5,0 ml) se añadió HCl·dioxano (4,0 M, 5,0 ml, 31,0 *eq*). La mezcla se agitó a 20° C durante 0,5 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se inactivó añadiendo Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado acuoso a 0° C hasta pH ~ 8, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se obtuvo 2-(*2S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (330 mg, bruto) como sólido blanco que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS [ESI, M+1]: 520.

Compuesto **1-9**: Se desgasificó una mezcla de (*2S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (330 mg, 540  $\mu$ mol, 1,0 *eq*), 1-bromo-8-metil-naftaleno (239 mg, 1,08 mmol, 2,0 *eq*), Xantphos (93,7 mg, 162  $\mu$ mol, 0,3 *eq*), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (74,2 mg, 81,0  $\mu$ mol, 0,15 *eq*) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (528 mg, 1,62 mmol, 3,0 *eq*) en tolueno (3,0 ml).0 ml) y se purgó con N<sub>2</sub> durante 3 veces, y después la mezcla se agitó a 90° C durante 12 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Una vez se hubo completado, la reacción se lavó con HCl (1 N, 2 x 5,0 ml). La fase acuosa se trató con NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta pH ~ 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5,0 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> básico, Éter de petróleo: Acetato de etilo = 3:1 a Acetato de etilo: Metanol = 50:1) y después el residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [C18, 0,1% de FA en agua, 0-65% de MeCN] y se trató con NaHCO<sub>3</sub> sólido a pH ~ 7, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo bencil(*2S*)-2-(cianometil)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato (60,0 mg, 91,0  $\mu$ mol, 17% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 660.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  7,55-7,46 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,27-7,10 (m, 6H), 7,06 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,49 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,36-3,03 (m, 4H), 2,98-2,76 (m, 4H), 2,73-2,47 (m, 7H), 2,31 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,73-1,54 (m, 3H).

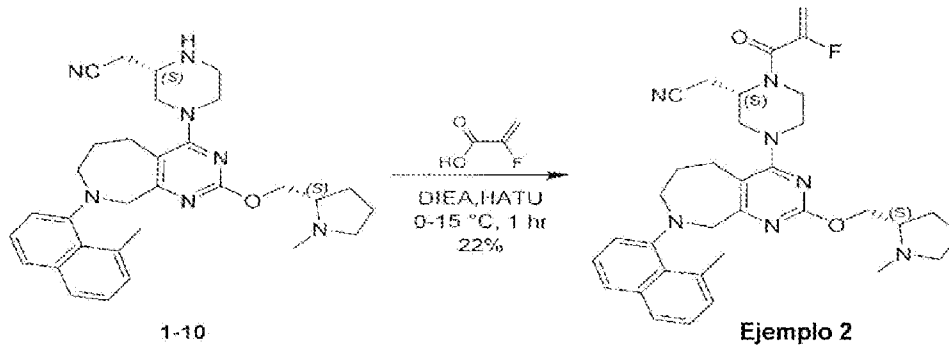
Compuesto **1-10**: A una solución de (*2S*)-2-(cianometil)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (60 mg, 90,9  $\mu$ mol, 1,0 *eq*) en MeOH (1,0 ml) y NH<sub>3</sub>·MeOH (1,0 ml, pureza del 15%) se añadió Pd/C (20 mg, pureza del 10%) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó y se purgó con H<sub>2</sub> durante 3 veces y la mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (15 Psi) a 20° C durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla bruta se filtró a través de una almohadilla de celite. La torta se lavó con MeOH (2 x 5,0 ml) y el filtrado se concentró. El compuesto 2-[(*2S*)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (45,0 mg, 75,3  $\mu$ mol, 83% de rendimiento, 88% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS [ESI, M+1]: 526.

**Ejemplo 1**: A una solución de 2-[(*2S*)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (45,0 mg, 75,3  $\mu$ mol, 1,0 *eq*) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió TEA (30,5 mg, 301  $\mu$ mol, 41,9  $\mu$ l, 4,0 *eq*) y prop-2-enoato de prop-2-enoilo (9,50 mg, 75,3  $\mu$ mol, 1,0 *eq*) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 0,5 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Una vez se hubo completado, el solvente orgánico se lavó con agua (5,0 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5,0 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> básico, Éter de petróleo: Acetato de etilo = 3:1 a Acetato de etilo: Metanol = 50:1) y después se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 10 $\mu$  250 mm x 50 mm; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 63%-93%, 10 min) y liofilización para dar 2-[(*2S*)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetónitrilo (10,5 mg, 17,8  $\mu$ mol, 24% de rendimiento, 99% de pureza) como sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 580.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  7,71-7,60 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,67-6,53 (m, 1H), 6,45-6,36 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,25-4,97 (m, 1H), 4,43-4,23 (m, 3H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,05-3,54 (m, 3H), 3,51-3,36 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 2H), 3,14-2,89 (m, 4H), 2,87-2,59 (m, 7H), 2,44 (br d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,89-1,67 (m, 3H).

#### EJEMPLO 2

2-[(*2S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoil)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo

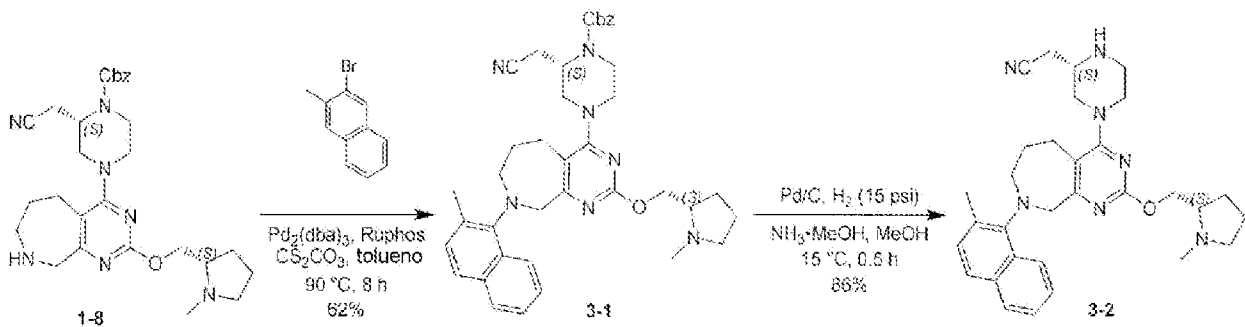


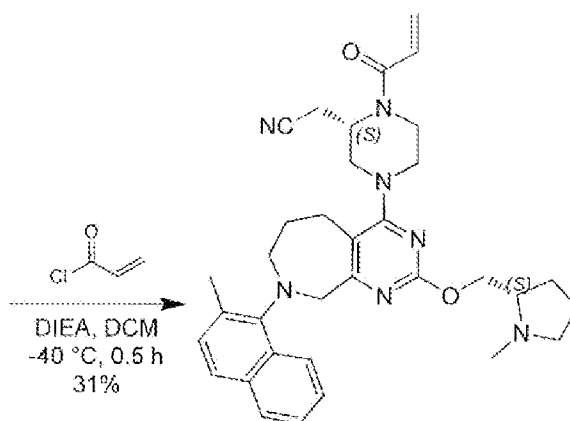
**Ejemplo 2:** A una solución de 2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (120 mg, 201  $\mu$ mol, 1,0 eq.0 eq), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (41,1 mg, 457  $\mu$ mol, 2,27 eq) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió DIEA (118 mg, 913  $\mu$ mol, 159  $\mu$ l, 4,55 eq) y HATU (174 mg, 457  $\mu$ mol, 2,27 eq) a 0° C. Se agitó la mezcla a 15° C y se añadió HATU (174 mg, 457  $\mu$ mol, 2,27 eq). La mezcla se agitó a 15° C durante 1 hora bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Una vez se hubo completado, se añadió agua (10,0 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15,0 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el filtrado se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> básico, Éter de petróleo: Acetato de etilo = 3:1 a Acetato de etilo: Metanol = 50:1) y después se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150 x 255 $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 60%-84%,10 min) y se liofilizó para dar 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enil)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (26,6 mg.6 mg, 44,2  $\mu$ mol, 22% de rendimiento, 99% de pureza) como mientras sólido. LCMS [ESI, M+1]: 598.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,69-7,60 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,51-5,33 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,05-4,65 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 3H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,69 (br t, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,55-3,15 (m, 4H), 3,13-2,92 (m, 4H), 2,89-2,54 (m, 7H), 2,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,83-1,64 (m, 3H).

### EJEMPLO 3

2-[(2S)-4-[8-(2-metil-1-naftil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enil-piperazin-2-yl]acetonitrilo





## Ejemplo 3

25 Compuesto **3-1**: A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 577  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq), 1-bromo-2-metil-naftaleno (191 mg, 866  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (564 mg, 1,73 mmol, 3,0 eq) y RuPhos (108 mg, 231  $\mu\text{mol}$ , 0,4 eq) en tolueno (9 ml) se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (106 mg, 115  $\mu\text{mol}$ , 0,2 eq) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{N}_2$  a 90° C durante 8 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla.  
 30 La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo] para dar (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-metil-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (250 mg, 360  $\mu\text{mol}$ , 62% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 660.

35  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,14-7,96 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 7H), 7,30 (s, 1H), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,35 (br d,  $J$  = 12,8 Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,78-3,64 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 3,43-3,23 (m, 3H), 3,13-2,88 (m, 5H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,63 (br s, 1H), 2,49-2,36 (m, 6H), 2,26 (br s, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H).

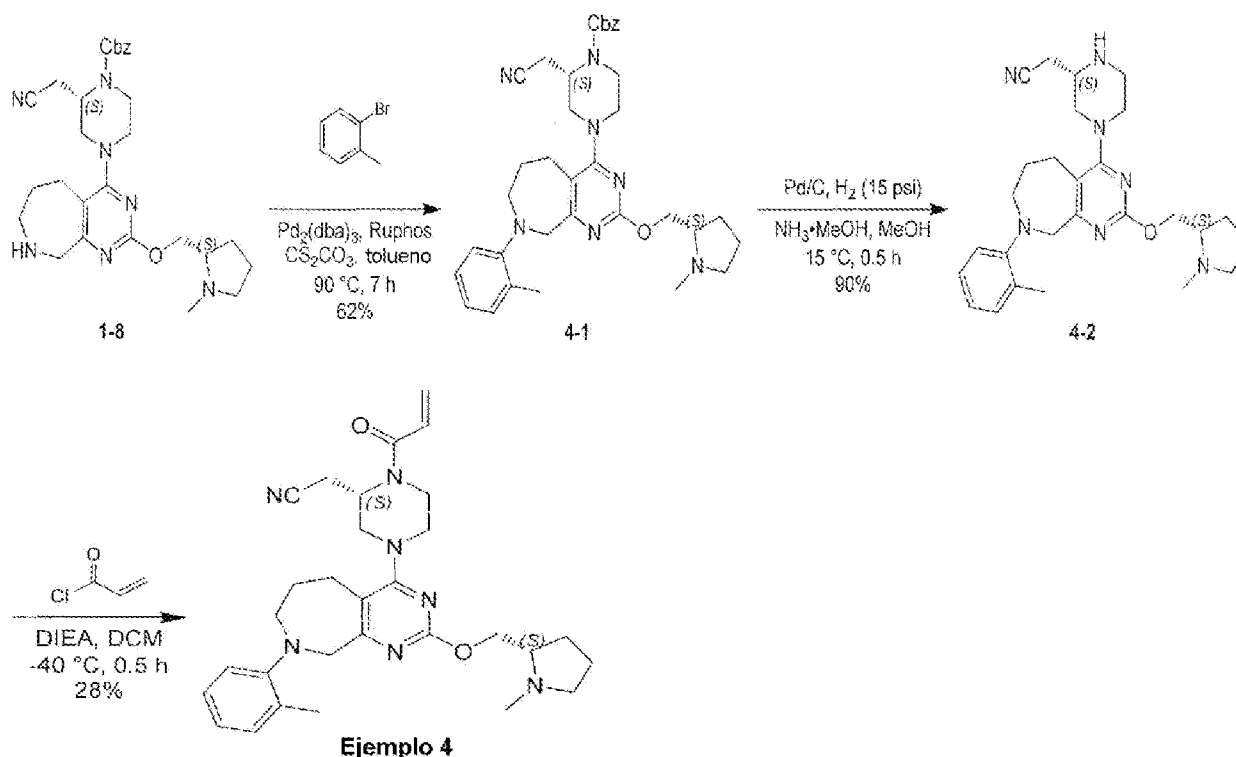
40 Compuesto **3-2**: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-metil-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (250 mg, 379  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) y  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  (2 ml, pureza del 20%) en MeOH (4 ml) se añadió Pd/C (50 mg, pureza del 10%) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 psi) a 15° C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-[(2S)-4-[8-(2-metil-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7-tetrahidropirima,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (190 mg, 325  $\mu\text{mol}$ , 86% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.  
 45

50 **Ejemplo 3**: A una solución de 2-[(2S)-4-[8-(2-metil-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (190 mg, 361  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) y DIEA (93,4 mg, 723  $\mu\text{mol}$ , 126  $\mu\text{l}$ , 2 eq) en DCM (4 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (49,1 mg, 542  $\mu\text{mol}$ , 44,2  $\mu\text{l}$ , 1,5 eq) a -40° C. La mezcla de la reacción se agitó a -40° C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativo (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN];B%: 55%-85%, 8 min) para dar 2-[(2S)-4-(8-(2-metil-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetónitrilo (65,0 mg, 111  $\mu\text{mol}$ , 31% de rendimiento, 98,8% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 580.  
 55

60  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,13-7,97 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,29 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,69-6,55 (m, 1H), 6,40 (br d,  $J$  = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (br d,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 5,50 (br d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,69-6,55 (m, 1H), 6,40 (db,  $J$  = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (db,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 5,15 (sb, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,33 (ddb,  $J$  = 4,4, 10,0 Hz, 1H), 4,16-3,87 (m, 3H), 3,86-3,71 (m, 1H), 3,55 (ddd,  $J$  = 5,6, 11,6, 17,2 Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,14-2,90 (m, 5H), 2,83 (br s, 1H), 2,61 (br d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 2,50-2,38 (m, 6H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 3H).

## EJEMPLO 4

2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(o-tolil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetoneitrilo



Compuesto **4-1**: A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 577  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq), 1-bromo-2-metil-benceno (148 mg, 866  $\mu\text{mol}$ , 104  $\mu\text{l}$ , 1.5 eq),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (564 mg, 1,73 mmol, 3,0 eq) y RuPhos (108 mg, 231  $\mu\text{mol}$ , 0,4 eq) en tolueno (9 ml) se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (106 mg, 115  $\mu\text{mol}$ , 0,2 eq) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{N}_2$  a  $90^\circ\text{C}$  durante 7 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo] para dar (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(o-tolil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (230 mg, 358  $\mu\text{mol}$ , 62% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 610.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,45-7,32 (m, 5H), 7,14 (br t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,39 (dd,  $J$  = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,20-4,08 (m, 4H), 3,82 (br d,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 3,65 (br d,  $J$  = 12,4 Hz, 1H), 3,39-3,18 (m, 4H), 3,11 (br t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 2,99-2,64 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 3H).

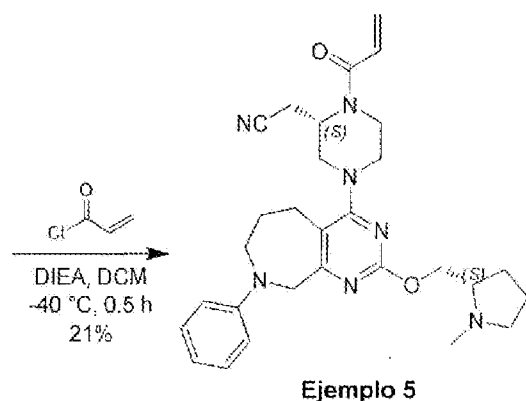
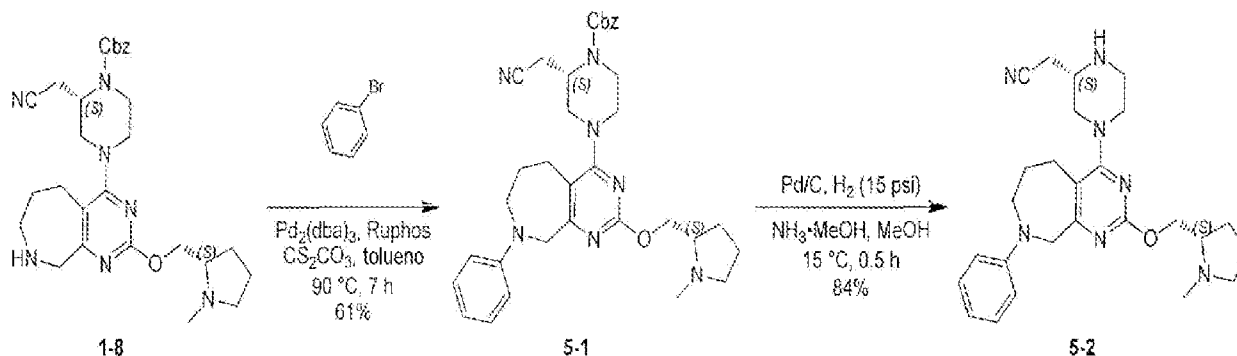
Compuesto **4-2**: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(o-tolil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (230 mg, 377  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq) y  $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$  (1 ml, pureza del 20%) en MeOH (4 ml) se le añadió Pd/C (50 mg, pureza del 10%) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 psi) a  $15^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se obtuvo 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(o-tolil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetoneitrilo (180 mg, 341  $\mu\text{mol}$ , 90% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional.

**Ejemplo 4**: A una solución de 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(o-tolil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetoneitrilo (180 mg, 378  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) y DIEA (97,8 mg, 757  $\mu\text{mol}$ , 132  $\mu\text{l}$ , 2 eq) en DCM (4 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (51,4 mg, 567  $\mu\text{mol}$ , 46,3  $\mu\text{l}$ , 1,5 eq) a  $-40^\circ\text{C}$ . La mezcla de la reacción se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 51%-81%, 8 min) para dar 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(o-tolil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetoneitrilo (56,6 mg, 104  $\mu\text{mol}$ , 28% de rendimiento, 97,5% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 530.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,18-7,11 (m, 2H), 7,04 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,67-6,52 (m, 1H), 6,38 (dd,  $J$  = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,82 (ddb,  $J$  = 10,8 Hz, 1H), 5,09 (sbb, 1H), 4,38 (dd,  $J$  = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,24-4,09 (m, 3H), 3,87 (ddb,  $J$  = 13,6 Hz, 2H), 3,73 (brd,  $J$  = 12,4 Hz, 1H), 3,57 (br s, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 2H), 3,09 (br t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 2,94 (br dd,  $J$  = 8,4, 16,4 Hz, 2H), 2,82 (br d,  $J$  = 4,4 Hz, 3H), 2,67 (td,  $J$  = 6,8, 13,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,10-1,92 (m, 3H), 1,89-1,75 (m, 3H).

## EJEMPLO 5

2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-fenil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetnitrilo



Compuesto **5-1**: A una mezcla de (*2S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 577  $\mu$ mol, 1,0 *eq*), yodobenceno (177 mg, 866  $\mu$ mol, 96,5  $\mu$ l, 1,5 *eq*), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (564 mg, 1,73 mmol, 3,0 *eq*) y RuPhos (108 mg, 231  $\mu$ mol, 0,4 *eq*) en tolueno (9 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (106 mg, 115  $\mu$ mol, 0,2 *eq*) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con N<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a 90° C durante 7 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetnitrilo] para dar (*2S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-fenil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 351  $\mu$ mol, 61% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 596.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,41-7,31 (m, 5H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,82 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 6,68 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,22-5,12 (m, 2H), 4,62 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,41 (br s, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,83-3,59 (m, 3H), 3,46 (br d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 3,24 (br d, 1H), 3,12 (br dd,  $J$  = 3,6, 13,6 Hz, 2H), 2,91-2,62 (m, 7H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (br d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 2,09 (br d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 1,97 (br s, 2H), 1,86-1,70 (m, 3H).

Compuesto **5-2**: A una solución de (*2S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-fenil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 369  $\mu$ mol, 1,0 *eq*.) y NH<sub>3</sub>·MeOH (1 ml, pureza del 20%) en MeOH (4 ml) se le añadió Pd/C (50 mg, pureza del 10%) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (15 psi) a 15° C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío a. Se obtuvo 2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-fenil-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetnitrilo (160 mg, 312  $\mu$ mol, 84% de rendimiento, 90% de

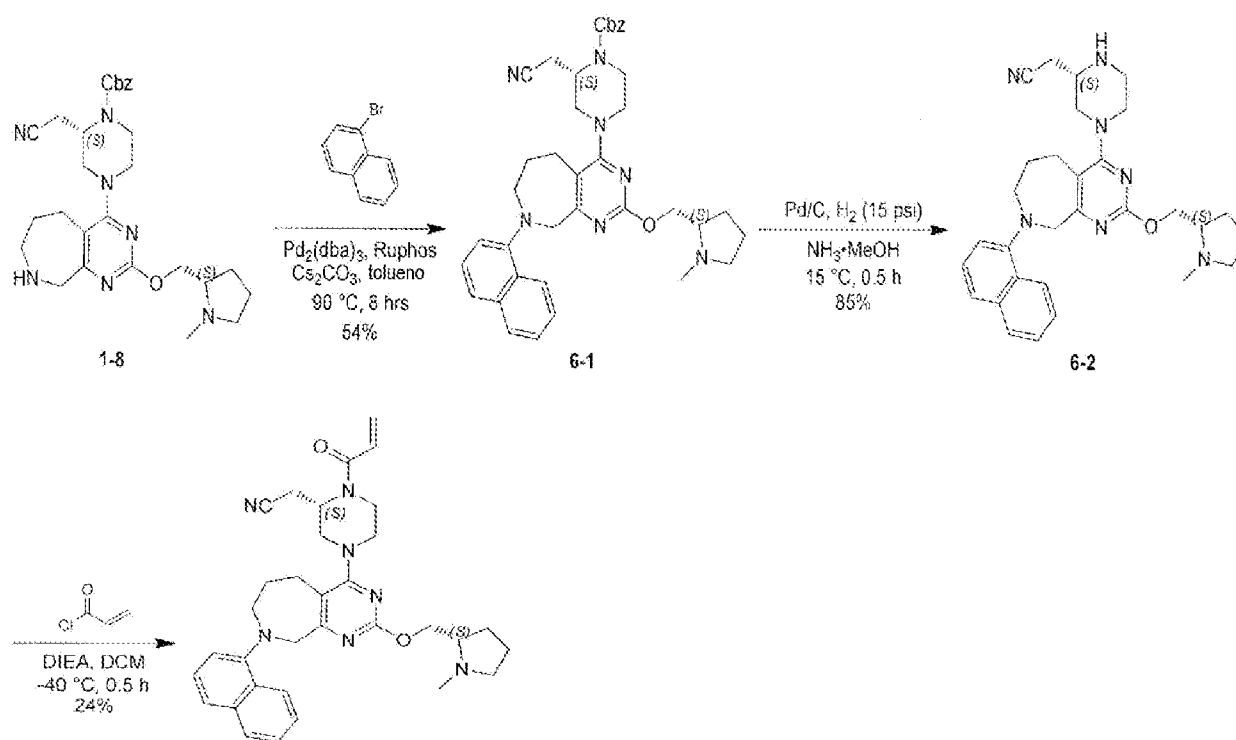
pureza) como un sólido blanco que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional.

**Ejemplo 5:** A una solución de 2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-fenil-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (160 mg, 347  $\mu$ mol, 1,0 eq) y DIEA (89,6 mg, 693  $\mu$ mol, 2,0 eq) en DCM (4 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (47,1 mg, 520  $\mu$ mol, 42,4  $\mu$ l, 1,5 eq) a -40° C. La mezcla de la reacción se agitó a -40° C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5pm; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 40%-70%, 8 min) para dar 2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-fenil-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (38,6 mg, 73,4  $\mu$ mol, 21% de rendimiento, 98,1% de pureza) como sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 516.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  = 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,54 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,03 (brs, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 7,2, 10,4 Hz, 1H), 4,03-3,66 (m, 4H), 3,55 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,19-3,06 (m, 2H), 2,88 (br dd, *J* = 8,0, 16,4 Hz, 2H), 2,82-2,63 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 3H).

#### EJEMPLO 6

2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo



#### Ejemplo 6

Compuesto **6-1**: A una mezcla de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 385  $\mu$ mol, 1,0 eq), 1-bromonaftaleno (120 mg, 577  $\mu$ mol, 80,2  $\mu$ l, 1,5 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (376 mg, 1,15 mmol, 3,0 eq) y RuPhos (71,8 mg, 154  $\mu$ mol, 0,4 eq) en tolueno (6 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70,5 mg, 77,0  $\mu$ mol, 0,2 eq) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con N<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a 90° C durante 8 horas. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo] para dar (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 206  $\mu$ mol, 54% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 646.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  = 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz,

1H), 7,46-7,34 (m, 8H), 7,13 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,44-4,35 (m, 3H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,87 (br d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 3,70 (br d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 2H), 3,09 (br s, 1H), 2,99 (dt,  $J = 3,2, 12,4$  Hz, 1H), 2,91 (br s, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,68 (br s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (br d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 4H).

5

Compuesto 6-2: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 217  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq) y  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  (0,5 ml, pureza del 30%) en MeOH (4 ml) se le añadió Pd/C (50 mg, pureza del 10%) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 psi) a  $15^\circ \text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (105 mg, 185  $\mu\text{mol}$ , 85% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

10

**Ejemplo 6:** A una solución de 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (105 mg, 205  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq) y DIEA (53,0 mg, 410  $\mu\text{mol}$ , 71,5  $\mu\text{l}$ , 2,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (27,9 mg, 308  $\mu\text{mol}$ , 25,1  $\mu\text{l}$ , 1,5 eq) a  $-40^\circ \text{C}$ . La mezcla de la reacción se agitó a  $-40^\circ \text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (8 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18  $150 \times 25 \text{mm} \times 5 \mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 54%-84%, 10 min) para dar 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (27,9 mg, 49,4  $\mu\text{mol}$ , 24% de rendimiento, 100% de pureza) como sólido blanco. LCMS [ESI, M+1J: 566.

15

20

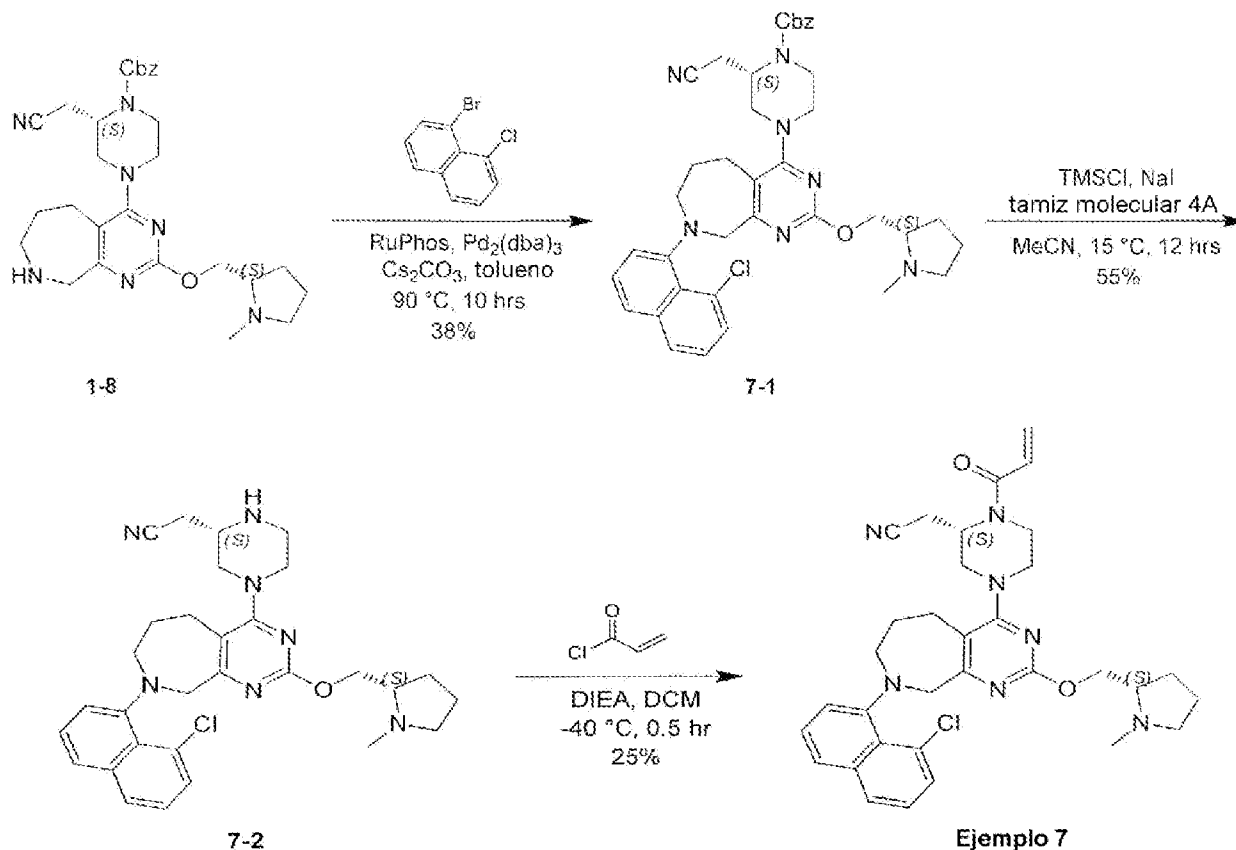
25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta = 7,95$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 3H), 7,13 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,59 (br d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 6,40 (dd,  $J = 1,6, 16,8$  Hz, 1H), 5,83 (br d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,45-4,32 (m, 3H), 4,17 (dd,  $J = 6,8, 10,8$  Hz, 1H), 3,93 (br d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 3,78 (br d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,69-3,39 (m, 3H), 3,30 (dd,  $J = 4,0, 13,6$  Hz, 1H), 3,13-2,74 (m, 6H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-1,97 (m, 3H), 1,89-1,70 (m, 3H).

30

## EJEMPLO 7

2-((S)-1-acriolil-4-(8-(8-cloronaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il)acetonitrilo



5 Compuesto **7-1**: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-(((2S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (250 mg, 481  $\mu$ mol, 1,0 eq) y 1-bromo-8-cloro-naftaleno (232 mg, 962  $\mu$ mol, 2,0 eq) en tolueno (4,0 ml) se le añadió RuPhos (89,8 mg, 192  $\mu$ mol, 0,4 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (392 mg, 1,20 mmol, 2,5 eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (88,1 mg, 96,2  $\mu$ mol, 0,2 eq), la mezcla de la reacción se agitó a 90° C durante 10 horas bajo N<sub>2</sub>. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se filtró a través de celite, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml), y se ajustó con HCl 1N acuoso hasta pH~3, se separó la capa orgánica, y la acuosa se ajustó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido hasta pH~8, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa (C18, 0,1% de FA en agua, 30%-50% de MeCN). El producto (2S)-4-[8-(8-cloro-1-naftil)-2-(((2S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 185  $\mu$ mol, 38% de rendimiento, 97% de pureza) se obtuvo como sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 680.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,74-7,68 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,48-7,15 (m, 9H), 5,21 (s, 2H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,69-3,46 (m, 2H), 3,44-3,15 (m, 3H), 3,13-2,60 (m, 8H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 4H). LCMS [ESI, M+1]: 546.

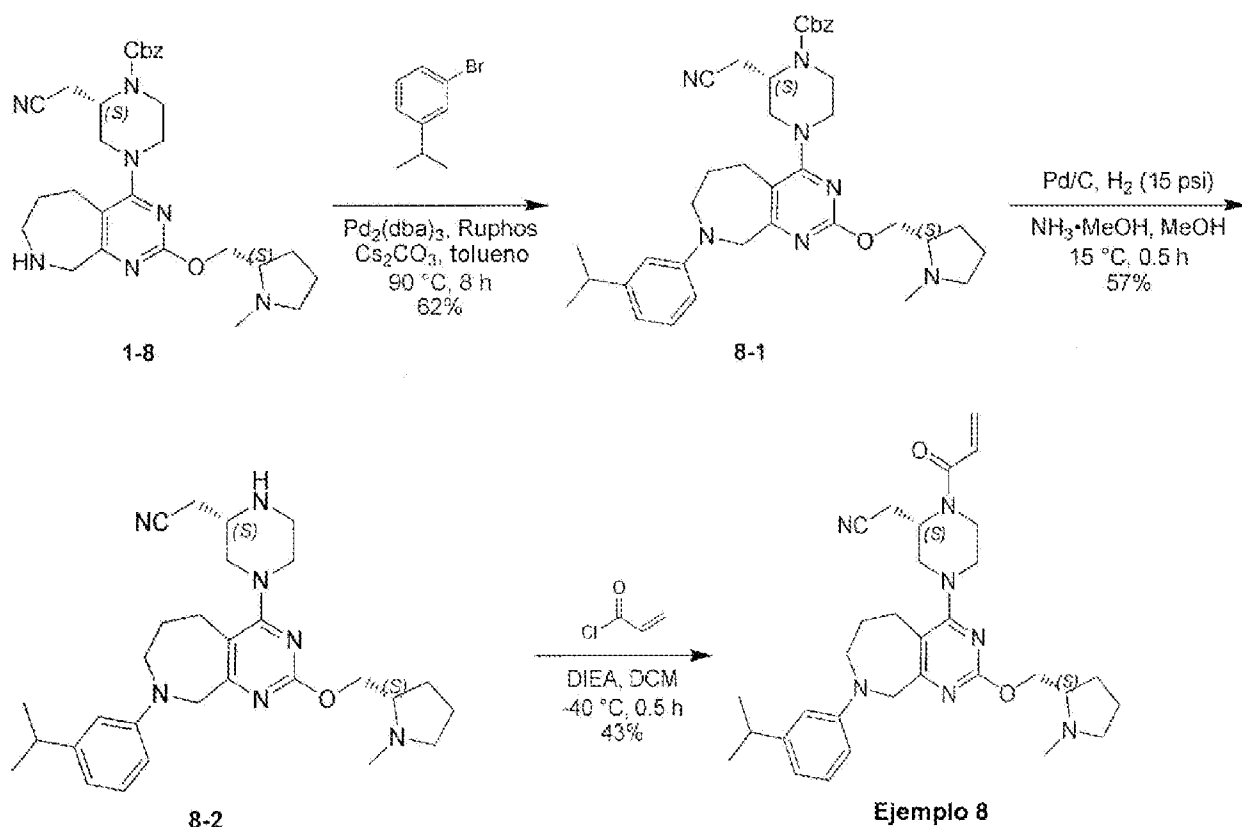
20 Compuesto **7-2**: A una solución de TMSCl (239 mg, 2,21 mmol, 280  $\mu$ l, 15,0 eq) en MeCN (2 ml) que contenía tamices moleculares 4A (100 mg) a 0° C se le añadió NaI (353 mg, 2,35 mmol, 16,0 eq) en porciones. Se continuó agitando durante 1 hora a 15° C. Después se añadió una solución de (2S)-4-[8-(8-cloro-1-naftil)-2-(((2S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 147  $\mu$ mol, 1,0 eq.) en MeCN (353 mg, 2,35 mmol, 16,0 eq) en MeCN (1 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a 15° C durante 11 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se concentró, después se añadió HCl 1N acuoso (8 ml) a la mezcla de la reacción, se extrajo con metil terc-butil éter (2 x 5 ml), se desechó la capa orgánica, y la fase acuosa se ajustó a pH~8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 ml), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto 2-(((2S)-4-[8-(8-cloro-1-naftil)-2-(((2S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il)acetónitrilo (45 mg, 81,0  $\mu$ mol, 55% de rendimiento, 98% de pureza) se obtuvo como un aceite marrón.

30 **Ejemplo 7**: A una solución de 2-(((2S)-4-[8-(8-cloro-1-naftil)-2-(((2S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il)acetónitrilo (45 mg, 82,4  $\mu$ mol, 1,0 eq) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió DIEA (42,6 mg, 329  $\mu$ mol, 57,4  $\mu$ l, 4,0 eq) y cloruro de prop-2-enoilo (11,2 mg, 124  $\mu$ mol, 10,1  $\mu$ l, 1,5 eq) en porciones a -40° C, la mezcla de la reacción se agitó a -40° C durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se inactivó con agua (1,0 ml) a -40° C, la mezcla de la reacción se calentó hasta 20° C y se diluyó con agua (5 ml), después se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> básico, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a éter de petróleo/acetato de etilo/metanol=3/1/0,1), el producto bruto se volvió a purificar por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5 $\mu$ m; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 56%-86%, 10 min). El producto 2-(((S)-1-acriloil-4-(8-(8-cloronaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il)acetónitrilo (14,8 mg, 24,1  $\mu$ mol, 29% de rendimiento, 97% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 600.

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,74-7,68 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,32-7,16 (m, 2H), 6,71-6,53 (m, 1H), 6,39 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (brd, J = 10,4 Hz, 1H), 5,18-5,05 (m, 1H), 4,52-4,29 (m, 3H), 4,16-4,08 (m, 1H), 4,02-3,78 (m, 2H), 3,75-3,47 (m, 3H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 1H), 3,08 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,84-2,60 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,19-1,97 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 4H).

## 50 EJEMPLO 8

2-(((2S)-4-[8-(3-isopropilfenil)-2-(((2S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il)acetónitrilo



35 Compuesto 8-1: A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 289  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq), 1-bromo-3-isopropil-benceno (86,2 mg, 433  $\mu\text{mol}$ , 12,9  $\mu\text{l}$ , 1,5 eq),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (282 mg, 866  $\mu\text{mol}$ , 3,0 eq) y RuPhos (53,9 mg, 115  $\mu\text{mol}$ , 0,4 eq) en tolueno (4 ml) se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (52,9 mg, 57,7  $\mu\text{mol}$ , 0,2 eq) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{N}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{N}_2$  a  $90^\circ\text{C}$  durante 8 horas. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo] para dar (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(3-isopropilfenil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 179  $\mu\text{mol}$ , 62% de rendimiento, 95% de pureza) como sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 638.

45  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta = 7,42-7,32$  (m, 5H), 7,11 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (dd,  $J = 2,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,58 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,24-5,13 (m, 2H), 4,71-4,55 (m, 3H), 4,41 (dd,  $J = 4,8, 10,8$  Hz, 1H), 4,21-3,99 (m, 2H), 3,84-3,60 (m, 3H), 3,46 (ddb,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 3,24 (sbb, 1H), 3,12 (ddb,  $J = 3,6, 13,2$  Hz, 2H), 2,93-2,63 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,88-1,74 (m, 3H), 1,21 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H).

50 Compuesto 8-2: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(3-isopropilfenil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 188  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) y  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  (1 ml, pureza del 20%) en MeOH (4 ml) se le añadió Pd/C (50 mg, pureza del 10%) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 psi) a  $15^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-[[[(2S)-4-[8-(3-isopropilfenil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7-tetrahidropirima,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetoneitrilo (60 mg, 107  $\mu\text{mol}$ , 57% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

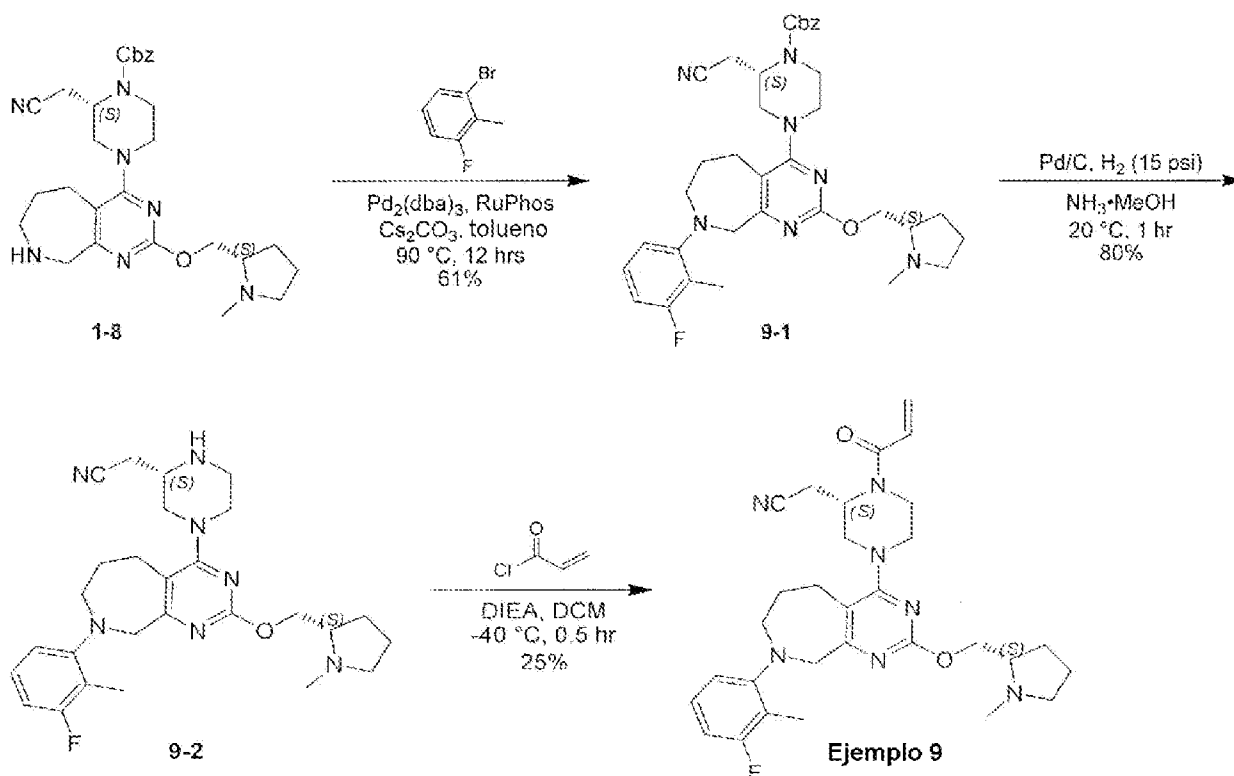
60 **Ejemplo 8:** A una solución de 2-[[[(2S)-4-[8-(3-isopropilfenil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetoneitrilo (60 mg, 119  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq) y DIEA (30,8 mg, 238  $\mu\text{mol}$ , 41,5  $\mu\text{l}$ , 2,0 eq) en DCM (1,5 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (16,2 mg, 179  $\mu\text{mol}$ , 14,6  $\mu\text{l}$ , 1,5 eq) a  $-40^\circ\text{C}$ . La mezcla de la reacción se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (8 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. El

residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5u; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 55%-76%, 10 min) para dar 2-[(2*S*)-4-[8-(3-isopropilfenil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (28,8 mg, 51,3 μmol, 43% de rendimiento, 99,4% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 558.

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ = 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 5,80 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,05 (br s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,42 (br s, 1H), 4,18 (br dd, *J* = 7,2, 10,4 Hz, 1H), 4,07-3,65 (m, 4H), 3,55 (br dd, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,14 (br dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 2H), 2,98-2,62 (m, 7H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,16-1,91 (m, 3H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

## EJEMPLO 9

15 2-((*S*)-1-acriloil-4-(8-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*c*]azepin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



50 Compuesto **9-1**: A una solución de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 289 μmol, 1,0 eq) y 1-bromo-3-fluoro-2-metil-benceno (109 mg, 577 μmol, 2,0 eq) en tolueno (3,0 ml) se le añadió RuPhos (53,9 mg, 115 μmol, 0,4 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (235 mg, 722 μmol, 2,5 eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (52,9 mg, 57,7 μmol, 0,2 eq), la mezcla de la reacción se agitó a 90° C durante 12 horas bajo N<sub>2</sub>. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se filtró a través de celite, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml), y se ajustó con HCl 1N acuoso hasta pH~3, después se separó la capa orgánica, y la acuosa se ajustó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido hasta pH~8, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa (Cl 8, 0,1% de FA en agua, 30%-50% de MeCN). El producto (2*S*)-2-(cianometil)-4-[8-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (110 mg, 175 μmol, 61% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un aceite marrón. LCMS [ESI, M+1]: 628.

60 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,44-7,31 (m, 5H), 7,11-7,02 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,73-4,61 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,83 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,41-3,18 (m, 4H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,00-2,63 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,36-2,21 (m, 1H), 2,13-1,94 (m, 6H), 1,89-1,73 (m, 3H).

65 Compuesto **9-2**: A una solución de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[8-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (110 mg, 175 μmol, 1,0 eq) en

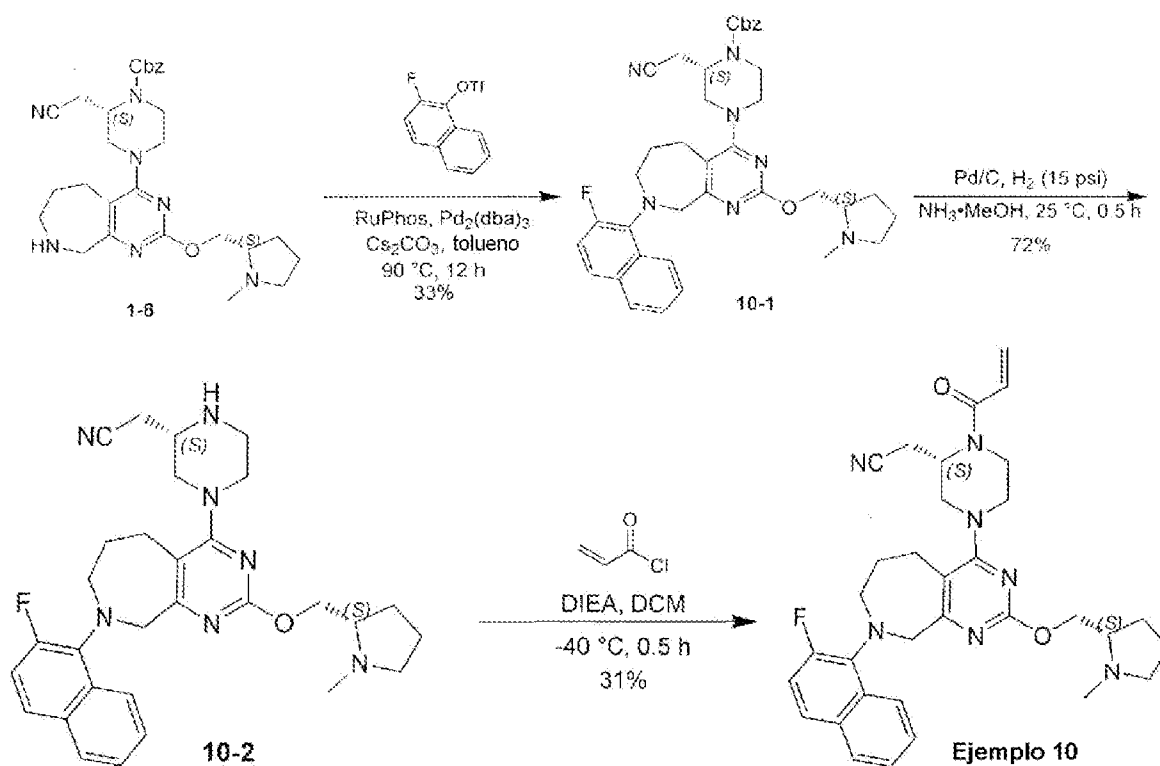
metanol (1,5 ml) se le añadió Pd/C (30 mg, 175  $\mu$ mol, pureza del 10%, 1,0 eq) y  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  (1,5 ml, pureza del 20%, 1,0 eq), la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó con  $\text{H}_2$  (15 psi) a 20 $^\circ$  C durante 1 hora. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y la torta del filtro se lavó con diclorometano (2 x 5 ml), el filtrado se concentró. El producto 2-[(2S)-4-[8-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (70 mg, 140  $\mu$ mol, 80% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS [ESI, M+1]: 494.

**Ejemplo 9:** A una solución de 2-[(2S)-4-[8-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (70 mg, 142  $\mu$ mol, 1,0 eq.0 eq) en diclorometano (1,5 ml) se le añadió DIEA (73,3 mg, 567  $\mu$ mol, 98,8  $\mu$ l, 4,0 eq) y cloruro de prop-2-enoilo (19,3 mg, 213  $\mu$ mol, 17,3  $\mu$ l, 1,5 eq) en porciones a -40 $^\circ$  C, la mezcla de la reacción se agitó a -40 $^\circ$  C durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se inactivó con agua (1,0 ml) a -40 $^\circ$  C, después la mezcla de la reacción se calentó hasta 20 $^\circ$  C y se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  básico, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a éter de petróleo/acetato de etilo/metanol=3/1/0.1), el producto bruto se volvió a purificar por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5 $\mu$ m; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 51%-81%, 10 min). El producto 2-((S)-1-acriloil-4-(8-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (19,7 mg, 35,7  $\mu$ mol, 25% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 548.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,12-7,03 (m, 1H), 6,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,73 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,65-6,51 (m, 1H), 6,40 (dd,  $J = 1,6, 16,8$  Hz, 1H), 5,83 (br d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,38 (dd,  $J = 4,4, 10,4$  Hz, 1H), 4,21-4,08 (m, 3H), 4,03-3,85 (m, 2H), 3,82-3,46 (m, 2H), 3,41-3,19 (m, 3H), 3,16-2,90 (m, 3H), 2,87-2,61 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,17-1,93 (m, 6H), 1,89-1,70 (m, 3H).

## EJEMPLO 10

2-((S)-1-acriloil-4-(8-(2-fluoronaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo



Compuesto 10-1: Una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 577  $\mu$ mol, 1 eq), trifluorometanosulfonato de (2-fluoro-1-naftilo) (339 mg, 1,15 mmol, 2 eq), RuPhos (107 mg, 231  $\mu$ mol, 0,4 eq),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (105 mg, 115  $\mu$ mol, 0,2 eq) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (564 mg, 1,73 mmol, 3 eq) en tolueno (5 ml) se desgasificó y se purgó con  $\text{N}_2$  durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 $^\circ$  C durante 12 horas bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de la

reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo]. Las fracciones deseadas recogidas se neutralizaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH = 7 y se extrajeron con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto. Se obtuvo (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-fluoro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 192 μmol, 33% de rendimiento, 91% de pureza) como un aceite amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 664.

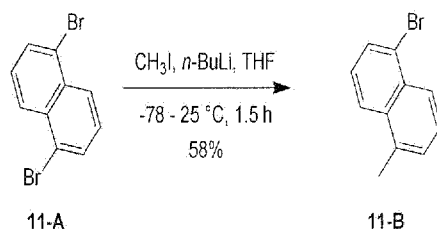
Compuesto **10-2**: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-fluoro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 210 μmol, 1 eq) en metanol (5 ml) se le añadió NH<sub>3</sub>·MeOH (2 ml, 20% de pureza) y Pd/C (50 mg, 10% pureza) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (15 psi) a 25° C durante 0,5 horas. El Pd/C se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se obtuvo 2-[(2S)-4-[8-(2-fluoro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (80 mg, 151 μmol, 72% de rendimiento) como un aceite amarillo y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS [ESI, M+1]: 530.

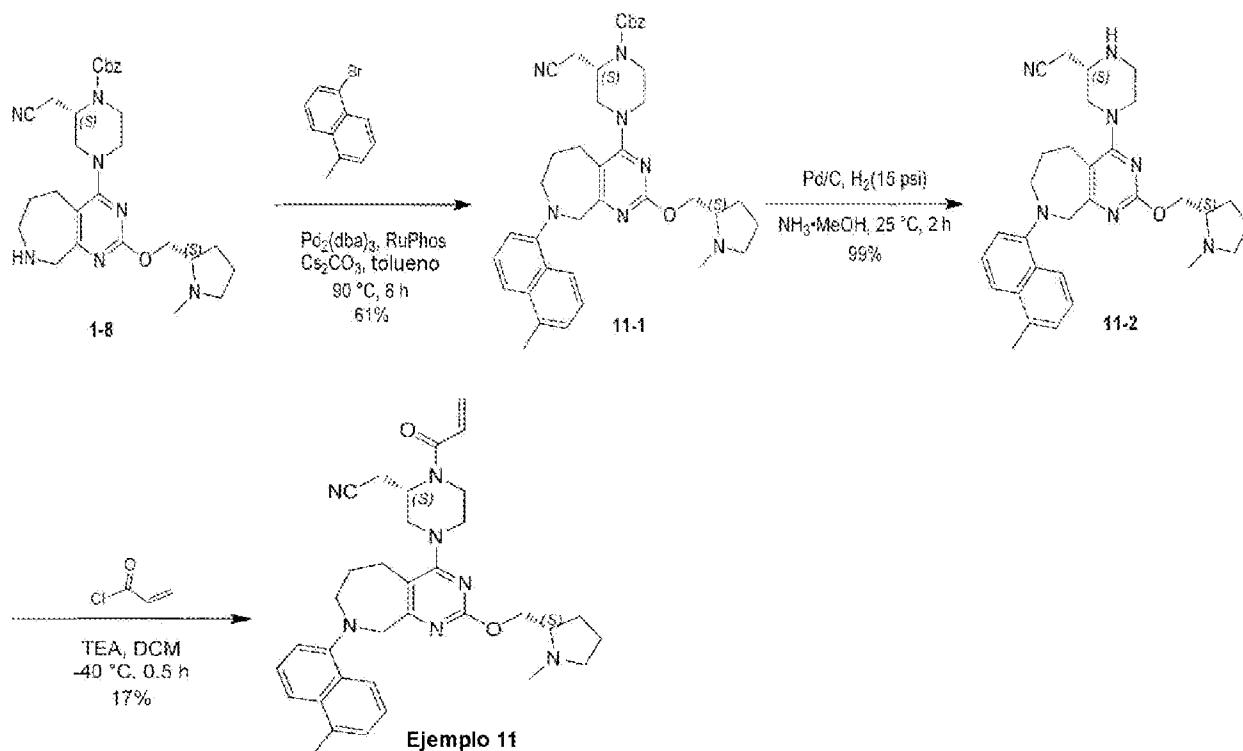
**Ejemplo 10:** A una solución de 2-[(2S)-4-[8-(2-fluoro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (60 mg, 113 μmol, 1 eq) y DIEA (73,2 mg, 566 μmol, 98,7 μl, 5 eq) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de prop-2-enoilo (15,4 mg, 169 μmol, 13,9 μl, 1,5 eq) en DCM (1 ml) a -40° C. Después de agitar a -40° C durante 0,5 horas, la mezcla de la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/metanol = 100/1 a 10/1), seguido de HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5μ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 52%-76%, 10 min). La fracción deseada se recogió y liofilizó. Se obtuvo 2-[(2S)-4-[8-(2-fluoro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (21 mg, 35,1 μmol, 31% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 584.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,75-6,53 (m, 1H), 6,41 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,31-4,47 (m, 2H), 4,42-4,16 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 1H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,79-3,48 (m, 2H), 3,45-2,54 (m, 10H), 2,44 (s, 3H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,19-1,92 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 3H).

## EJEMPLO 11

2-((S)-1-acrioloil-4-(8-(5-metilnaftalen-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5Hpirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo





30            Compuesto **11-B**: A una mezcla de 1,5-dibromonaftaleno (1,00 g, 3,50 mmol, 1,00 eq) en THF (10,0 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M, 1,82 ml, 1,3 eq) en porciones a -78° C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -78° C durante 30 min, después se añadió gota a gota CH<sub>3</sub>I (4,58 g, 32,3 mmol, 2,01 ml, 9,23 eq), se calentó a 25° C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (15,0 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml x 3).  
 35            Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml x 1), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 10/1). El compuesto 1-bromo-5-metil-naftaleno (450 mg, 2,01 mmol, rendimiento del 58%) se obtuvo como un sólido amarillo.

40            <sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-*d*) δ = 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 2,72 (s, 3H).

45            Compuesto **11-1**: A una mezcla de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[(2*S*)-1-metilpiperolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 770 μmol, 1,00 eq) y 1-bromo-5-metil-naftaleno (204 mg, 924 μmol, 1,20 eq) en tolueno (10,0 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (141 mg, 154 μmol, 0,20 eq) RuPhos (144 mg, 308 μmol, 0,4 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (752 mg, 2,31 mmol, 3,00 eq) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se desgasificó y se purgó con N<sub>2</sub> durante 3 veces, después se calentó a 90° C y se agitó durante 8 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. Las fracciones deseadas se recogieron y neutralizaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajeron con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto (2*S*)-2-(cianometil)-4-[8-(5-metil-1-naftil)-2-[(2*S*)-1-metilpiperolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (310 mg, 470 μmol, 61% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 660.

55            <sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-*d*) δ = 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,27-5,14 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,43-4,33 (m, 3H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,87 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,70 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,57-3,39 (m, 2H), 3,39-3,20 (m, 2H), 3,09 (t br, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,05-2,83 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,68 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 3H).

60            Compuesto **11-2**: A una solución de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[8-(5-metil-1-naftil)-2-[(2*S*)-1-metilpiperolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (160 mg, 242 μmol, 1,00 eq) en metanol (3,00 ml) se le añadió Pd/C (50,0 mg, 10% de pureza), NH<sub>3</sub>·MeOH (3,00 ml, 20% de pureza) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (15 psi) a 25° C durante  
 65

2 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se usó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional. El compuesto 2-[(2S)-4-[8-(5-metil-1-naftil)-2-[(2S)-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (150 mg, 282  $\mu$ mol, 99% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 526.

5

**Ejemplo 11:** A una mezcla de 2-[(2S)-4-[8-(5-metil-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (120 mg, 228  $\mu$ mol, 1,00 eq) en diclorometano (3,00 ml) se le añadió TEA (115 mg, 1,14 mmol, 159  $\mu$ l, 5,00 eq) y cloruro de prop-2-enoilo (31,0 mg, 342  $\mu$ mol, 27,9  $\mu$ l, 1,50 eq) en porciones a  $-40^{\circ}$  C bajo  $N_2$ . Luego, la mezcla se agitó a  $-40^{\circ}$  C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua con hielo (5,00 ml) y se extrajo con diclorometano (30,0 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5  $\mu$ m; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 55%-85%, 10 min). El compuesto 2-[(2S)-4-[8-(5-metil-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (22,3 mg, 38,4  $\mu$ mol, 17% de rendimiento, 99,8% de pureza) se obtuvo como un sólido blanquecino. LCMS [ESI, M+1]: 580.

10

15

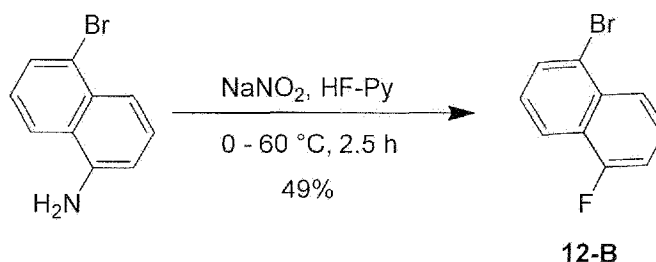
$^1H$  NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,86 (d. br.,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (d.  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,16 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (br d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 6,40 (dd,  $J$  = 1,6, 16,4 Hz, 1H), 5,83 (br d,  $J$  = 10,6 Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,45-4,30 (m, 3H), 4,16 (dd,  $J$  = 6,8, 10,4 Hz, 1H), 3,92 (br d,  $J$  = 13,6 Hz, 1H), 3,78 (br d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 3,70-3,38 (m, 3H), 3,29 (dd,  $J$  = 4,0, 13,6 Hz, 1H), 3,16-2,72 (m, 7H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (dt,  $J$  = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 2,18-1,96 (m, 3H), 1,89-1,73 (m, 3H).

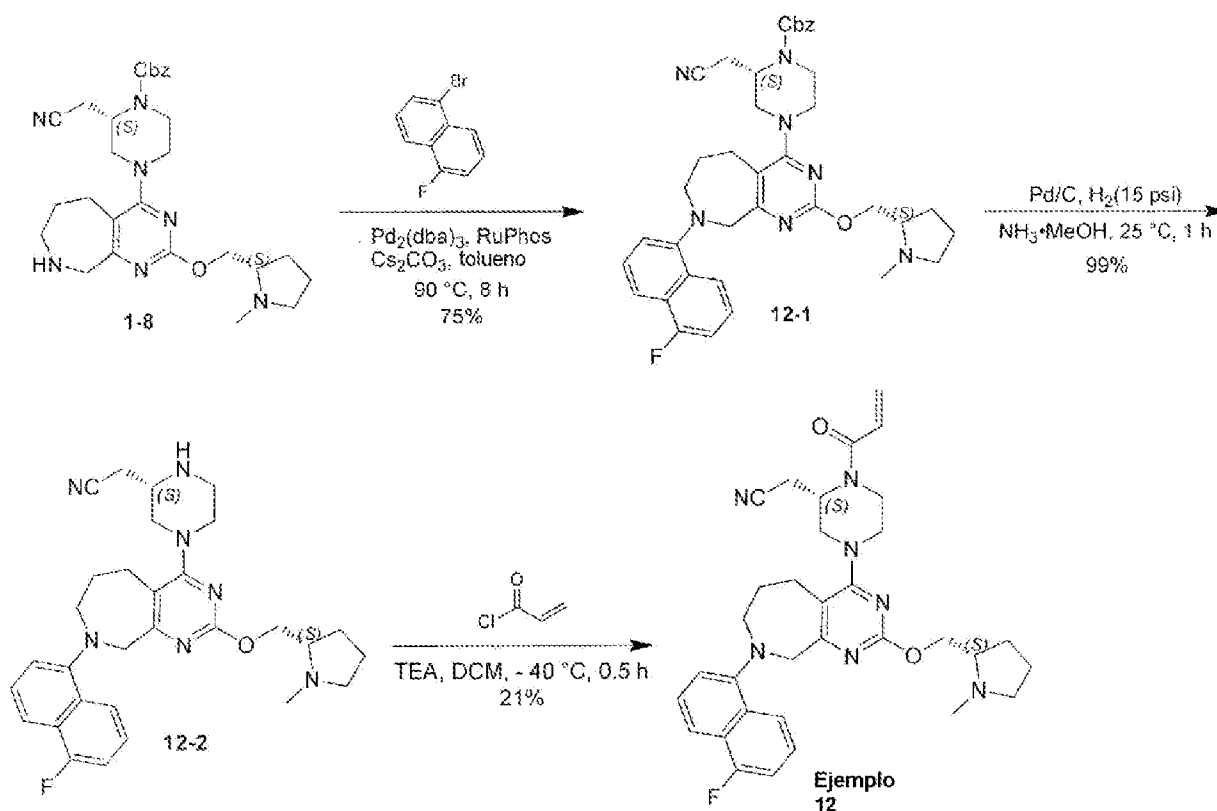
20

## EJEMPLO 12

25

2-((S)-1-acrioloil-4-(8-(5-fluoronaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo





35 Compuesto **12-B**: A una mezcla de 5-bromonaftalen-1-amina (2,00 g, 9,01 mmol, 1,00 eq) en hidrófluoruro de piridina (29,8 g, 180 mmol, 27,1 ml, 20,0 eq) se le añadió  $\text{NaNO}_2$  (2,49 g, 36,0 mmol, 4,00 eq) a 0° C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a 25° C durante 30 min, y después se calentó a 60° C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/0). El compuesto 1-bromo-5-fluoro-naftaleno (1,30 g, 4,45 mmol, 49% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

40 Compuesto **12-1**: A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 962  $\mu\text{mol}$ , 1,00 eq) y 1-bromo-5-fluoro-naftaleno (433 mg, 1,92 mmol, 2,00 eq) en tolueno (15,0 ml) se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (176 mg, 192  $\mu\text{mol}$ , 0,20 eq), RuPhos (180 mg, 385  $\mu\text{mol}$ , 0,40 eq) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (941 mg, 2,89 mmol, 3,00 eq) bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se desgasificó y se purgó con  $\text{N}_2$  durante 3 veces, después se calentó a 90° C y se agitó durante 8 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de TA)/acetonitrilo]. Las fracciones deseadas se recogieron y neutralizaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (12 ml), y después se extrajeron con acetato de etilo (50,0 ml x 3). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(5-fluoro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (480 mg, 723  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 75%, pureza del 100%) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 664.

55  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,80 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 6H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 5,25-5,17 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,43-4,33 (m, 3H), 4,17 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 3,87 (br d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (br d,  $J$  = 12,8 Hz, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,47-3,22 (m, 3H), 3,09 (br t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 3,05-2,83 (m, 4H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (dt,  $J$  = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 2,20-2,06 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 4H). LCMS [ESI, M+1]: 530.

60 Compuesto **12-2**: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(5-fluoro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (330 mg, 497  $\mu\text{mol}$ , 1,00 eq) en metanol (6,00 ml) se le añadió Pd/C (80,0 mg, 10% de pureza) y  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  (3,00 ml, 20% de pureza) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 psi) a 25° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se obtuvo 2-[(2S)-4-[8-(5-fluoro-

65

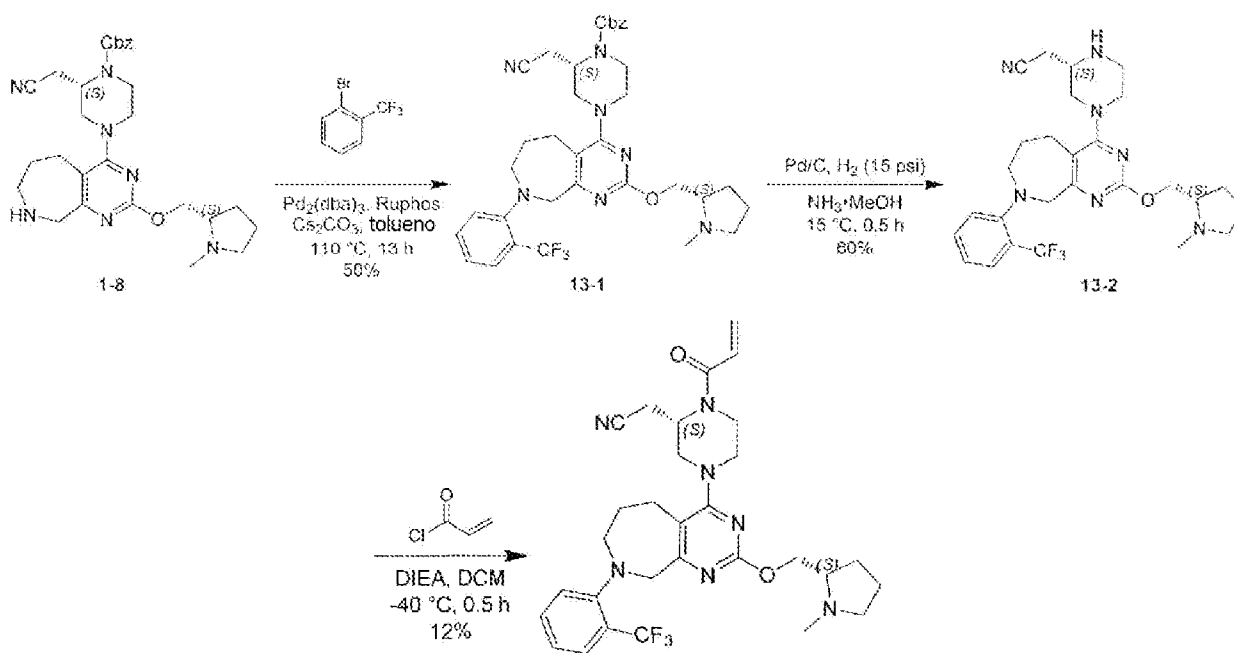
1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirrimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetnitrilo (262 mg, 490  $\mu$ mol, 99% de rendimiento, 99% de pureza) como sólido amarillo y se usó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional.

5 **Ejemplo 12:** A una mezcla de 2-[[*(2S)*-4-[8-(5-fluoro-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirrimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetnitrilo (150 mg, 283  $\mu$ mol, 1,00 eq.00 eq) en diclorometano (3,00 ml) se le añadió TEA (143 mg, 1,42 mmol, 197  $\mu$ l, 5,00 eq), cloruro de prop-2-enoilo (38,5 mg, 425  $\mu$ mol, 34,6  $\mu$ l, 1,50 eq) en porciones a -40° C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -40° C durante 30 min. La mezcla de la reacción se inactivó añadiendo agua (3,00 ml) a -40° C, y después se extrajo con diclorometano (10,0 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5  $\mu$ m; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN];B%: 53%-83%,10 min). El compuesto 2-[[*(2S)*-4-[8-(5-fluoro-1-naftil)-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirrimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetnitrilo (34,2 mg, 58,5  $\mu$ mol, 21% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 584.

1H NMR (400MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  = 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,69-6,53 (m, 1H), 6,40 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,44-4,32 (m, 3H), 4,17 (dd, *J* = 6,8, 10,4 Hz, 1H), 3,93 (br d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,78 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,30 (dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,18-2,86 (m, 5H), 2,80 (br s, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,22-1,97 (m, 3H), 1,92-1,72 (m, 3H).

### EJEMPLO 13

25 2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirrimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetnitrilo



55 **Compuesto 13-1:** A una mezcla de (*2S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 385  $\mu$ mol, 1,0 eq), 1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (173 mg, 770  $\mu$ mol, 105  $\mu$ l, 2,0 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (376 mg, 1,15 mmol, 3,0 eq) y RuPhos (71,8 mg, 154  $\mu$ mol, 0,4 eq) en tolueno (6 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70,5 mg 77,0  $\mu$ mol, 0,2 eq) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con N<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a 110° C durante 13 horas. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetnitrilo] para dar (*2S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirrimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 194  $\mu$ mol, 50% de rendimiento, 92% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 664.

65

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 7,63-7,58 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 6H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,26-5,16 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,37 (br dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,81 (ddb, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,66 (ddb, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,52-3,14 (m, 5H), 3,09 (tbb, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,02-2,72 (m, 6H), 2,66 (br s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,89-1,74 (m, 3H)..

5  
10  
15  
20  
25  
30

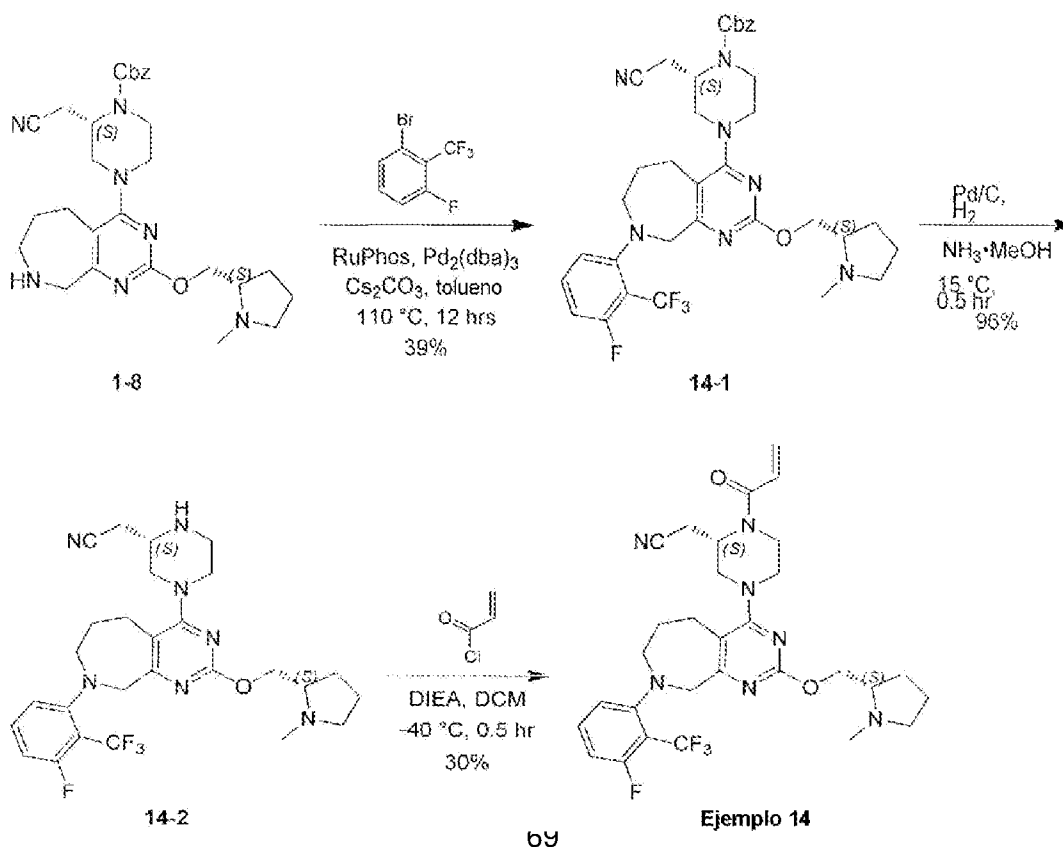
Compuesto **13-2**: A una solución de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 211 μmol, 1,0 eq.) y NH<sub>3</sub>·MeOH (2 ml, pureza del 15%) se le añadió Pd/C (60 mg, pureza del 10%) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (15 psi) a 15° C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetoneitrilo (75 mg, 127 μmol, 60% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

**Ejemplo 13**: A una solución de 2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetoneitrilo (75 mg, 142 μmol, 1,0 eq. 0 eq) y DIEA (36,6 mg, 283 μmol, 49,3 ul, 2,0 eq) en DCM (1,5 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (19,2 mg, 212 μmol, 17,3 μl, 1,5 eq) a -40° C. La mezcla de la reacción se agitó a -40° C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (8 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetoneitrilo]. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5μ: fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 55%-73%, 10 min) para dar 2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetoneitrilo (10,3 mg, 17,4 μmol). 3 mg, 17,4 μmol, rendimiento del 12%, pureza del 98,8%) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 584.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H). 5,8 (br d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,36 (dd, *J* = 4,8, 10,6 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 17,2 Hz, 2H), 4,11 (dd, *J* = 6,8, 10,4 Hz, 1H), 4,04-3,81 (m, 2H), 3,80-3,38 (m, 2H), 3,34-3,17 (m, 3H), 3,08 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,04-2,72 (m, 5H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,12-1,90 (m, 3H), 1,89-1,72 (m, 3H).

## EJEMPLO 14

35 2-[[*(2S)*-4-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-yl]acetoneitrilo



5 Compuesto **14-1**: A una solución de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (250 mg, 481  $\mu$ mol, 1,0 eq), 1-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (234 mg, 962  $\mu$ mol, 2,0 eq), RuPhos (89,8 mg, 192  $\mu$ mol, 0,40 eq) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (392 mg, 1,20 mmol, 2,50 eq) en tolueno (3,0 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (88,1 mg, 96,2  $\mu$ mol, 0,20 eq). La mezcla se agitó a 110° C durante 12 horas. Una vez se hubo completado, a la mezcla de la reacción se le añadió agua (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10,0 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa (C18, 0,1% de FA en agua, 0-60% de MeCN) para dar el compuesto (2*S*)-2-(cianometil)-4-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 190  $\mu$ mol, rendimiento del 39%, pureza del 99%) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 682.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  7,42-7,36 (m, 5H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 4H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,43-3,17 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,79-2,54 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,87-1,73 (m, 3H).

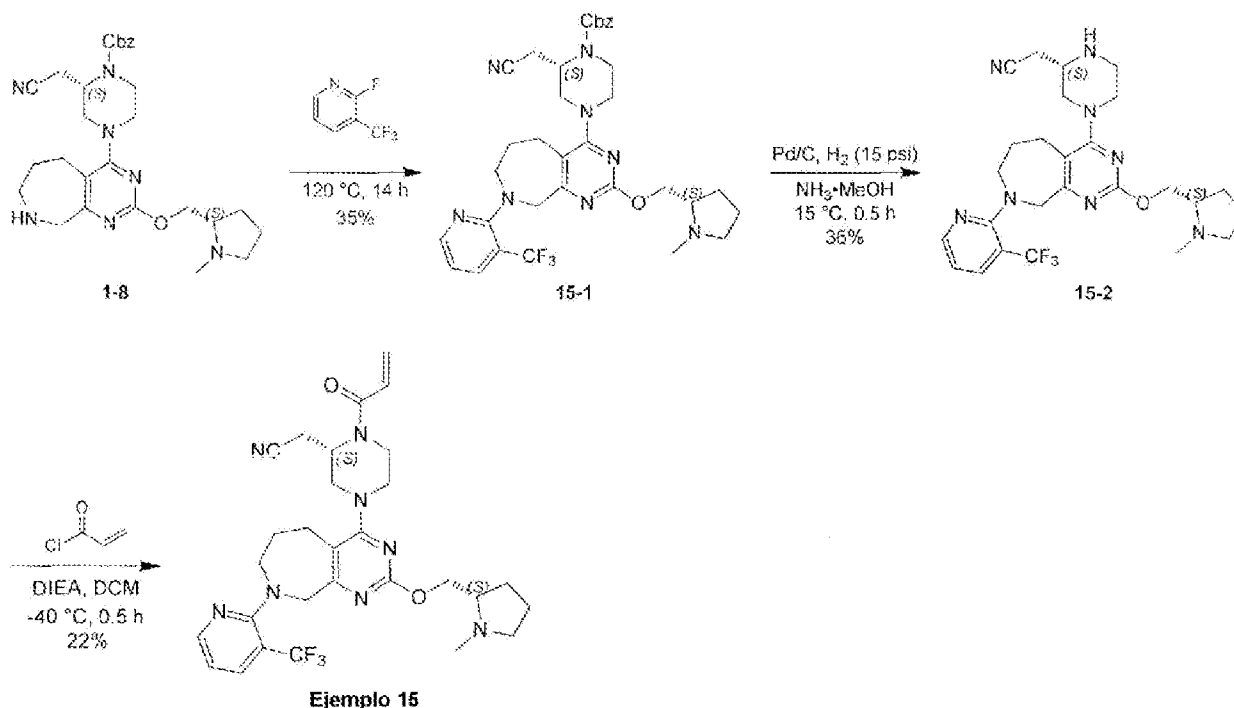
20 Compuesto **14-2**: A una solución de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 191  $\mu$ mol, 1,0 eq) en MeOH (2,0 ml) y NH<sub>3</sub>•MeOH (2,0 ml, pureza del 20%) se le añadió Pd/C (40,0 mg, pureza del 10%). La mezcla se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (15 Psi) a 15° C durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (20,0 ml). El filtrado se concentró para dar el compuesto 2-[[*(2S)*-4-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (100 mg, 183  $\mu$ mol, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. El producto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS [ESI, M+1]: 548.

30 **Ejemplo 14**: A una solución de 2-[[*(2S)*-4-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (90,0 mg, 164  $\mu$ mol, 1,0 eq) y DIEA (42,5 mg, 329  $\mu$ mol, 57,3  $\mu$ l, 2,0 eq) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (22,3 mg, 247  $\mu$ mol, 20,1  $\mu$ l, 1,50 eq) a -40° C. La mezcla se agitó a -40° C durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O (2,50 ml) a -40° C, después se calentó a 15° C y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5 $\mu$ m; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 51%-81%, 10 min) para dar el compuesto 2-[[*(2S)*-4-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetónitrilo (30,2 mg, 50,1  $\mu$ mol), 2 mg, 50,1  $\mu$ mol, rendimiento del 30%, pureza del 99%) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 602.

40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  7,40-7,33 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,67-6,50 (m, 1H), 6,38 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,20-4,90 (m, 1H), 4,42-4,26 (m, 3H), 4,18-4,11 (m, 1H), 4,08-3,77 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 2H), 3,42-3,21 (m, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 2H), 2,81-2,62 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,88-1,68 (m, 3H).

#### 45 EJEMPLO 15

2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetónitrilo



30 Compuesto 15-1: Se calentó una mezcla de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 577  $\mu$ mol, 1,0 eq) y 2-  
 35 fluoro-3-(trifluorometil) piridina (953 mg, 5,77 mmol, 10 eq) a 120° C y se agitó durante 14 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y CuSO<sub>4</sub> (4%, 15 ml). Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con CuSO<sub>4</sub> (4%, 3 x 15 ml) y salmuera (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo] para dar (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 200  $\mu$ mol, 35% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 665.

40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  = 8,29 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 6,89 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 5,24-5,13 (m, 2H), 4,65 (br s, 1H), 4,62-4,45 (m, 2H), 4,41 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,16-4,00 (m, 2H), 3,75 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,67-3,51 (m, 3H), 3,27 (br s, 1H), 3,19 (dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,11 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,88 (dt, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,82-2,64 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 4H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 3H).

45 Compuesto 15-2: A la solución de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 211  $\mu$ mol, 1,0 eq.) y NH<sub>3</sub>·MeOH (1 ml, pureza del 20%) se le añadió Pd/C (50 mg, pureza del 10%) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (15 psi) a 15° C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 8 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il] metoxi]-8-[3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (45 mg, 76,3  $\mu$ mol, 36% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional.

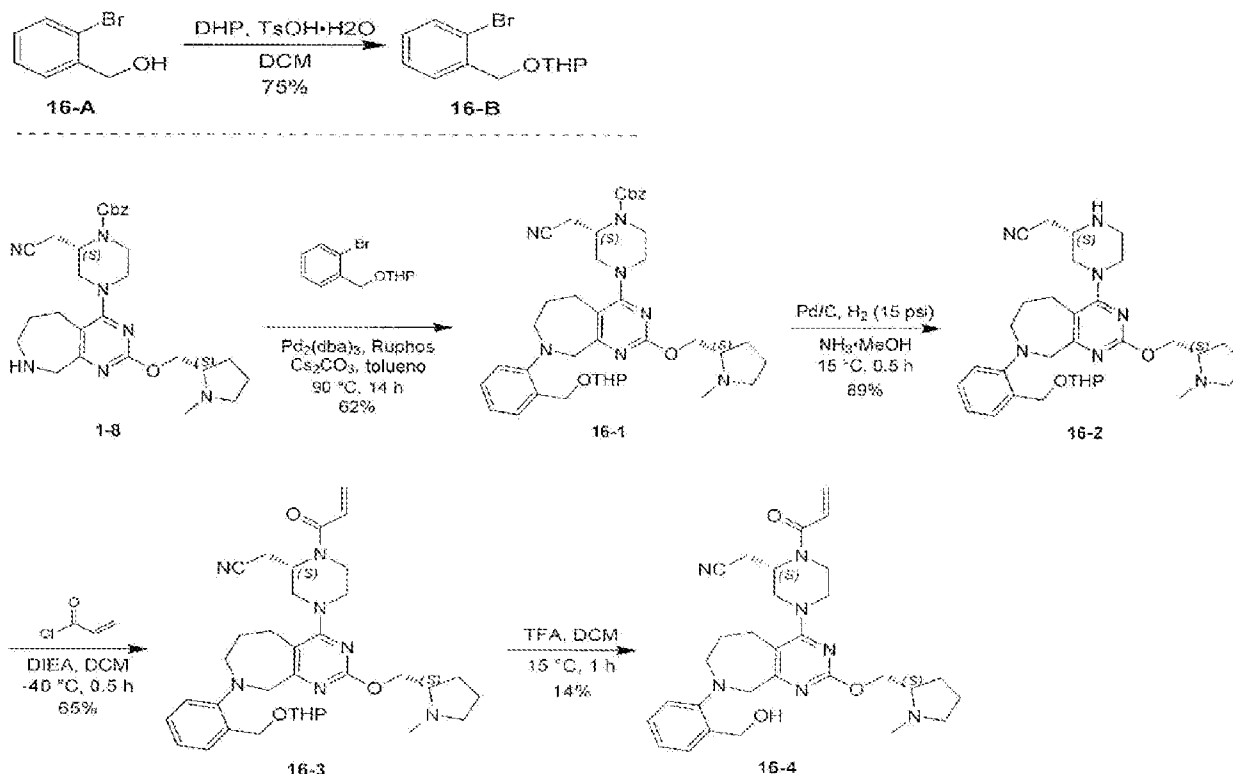
55 **Ejemplo 15:** A una solución de 2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (45 mg, 84,8  $\mu$ mol, 1,0 eq.) y DIEA (32,9 mg, 254  $\mu$ mol, 44,3  $\mu$ l, 3,0 eq) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de 2-oxoacetilo (11,8 mg, 127  $\mu$ mol, 1,5 eq) a -40° C, y la mezcla se agitó a -40° C durante 0,5 horas. Se añadió agua (8 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con EtOAc (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu$ :fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 45%-69%, 10 min) para dar 2-[[*(2S)*-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[3-(trifluorometil)-2-piridil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (10,9 mg, 18,5  $\mu$ mol, 22% de rendimiento, 99,7% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 585.

65

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,29 (dd,  $J$  = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J$  = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,90 (dd,  $J$  = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,55 (br d,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 6,37 (dd,  $J$  = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (br d,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 5,55 (ddb,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 6,37 (dd,  $J$  = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (ddb,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 5,07 (sbb, 1H), 4,63-4,46 (m, 2H), 4,39 (dd,  $J$  = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,14 (dd,  $J$  = 7,2, 10,4 Hz, 1H), 4,03-3,74 (m, 2H), 3,72-3,42 (m, 4H), 3,21 (dd,  $J$  = 3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,09 (br t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,80-2,56 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 3H), 1,90-1,76 (m, 3H).

## EJEMPLO 16

10 2-[(2*S*)-4-[8-[2-(hidroximetil)fenil]-2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo



45 Compuesto **16-B**: A una solución de (2-bromofenil)metanol (1 g, 5,35 mmol, 1,0 eq) y TsOH.H<sub>2</sub>O (102 mg, 535  $\mu$ mol, 0,1 eq) en DCM (20 ml) se le añadió DHP (899 mg, 10,7 mmol, 978  $\mu$ l, 2,0 eq), la mezcla se agitó a 18<sup>o</sup> C durante 14 horas. A la mezcla se le añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 150:1) para dar 2-[(2-bromofenil)metoxi]tetrahidropirano (1,15 g, 4,03 mmol, 75% de rendimiento, 95% de pureza) como un aceite incoloro.

50 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,57-7,50 (m, 2H), 7,33 (dt,  $J$  = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,84 (d,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 4,79 (t,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 4,59 (d,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,84-1,59 (m, 4H), 1,58-1,53 (m, 1H).

55 Compuesto **16-1**: A una mezcla de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 770  $\mu$ mol, 1,0 eq), 2-[(2-bromofenil)metoxi]tetrahidropirano (313 mg, 1,15 mmol, 1,5 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (752 mg, 2,31 mmol, 3,0 eq) y RuPhos (144 mg, 308  $\mu$ mol, 0,4 eq) en tolueno (8 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (141 mg, 154  $\mu$ mol, 0,2 eq) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con N<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a 90<sup>o</sup> C durante 14 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo] para dar (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (360 mg, 482  $\mu$ mol, 62% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 710.

65 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,46 (dd,  $J$  = 2,8, 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,26-7,20 (m, 1H),

7,11-7,05 (m, 2H), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,67 (br dd,  $J = 4,4, 12,4$  Hz, 2H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,37 (ddd,  $J = 2,0, 4,8, 10,4$  Hz, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,65 (br d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 3,45-3,16 (m, 5H), 3,08 (br t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,99-2,71 (m, 5H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (dt,  $J = 7,2, 9,2$  Hz, 1H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 5H), 1,66-1,43 (m, 5H).

5  
 Compuesto **16-2**: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 282  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) y  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  (2 ml, pureza del 20%) se le añadió Pd/C (50 mg, pureza del 10%) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 psi) a  $15^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 8 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (160 mg, 250  $\mu\text{mol}$ , 89% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

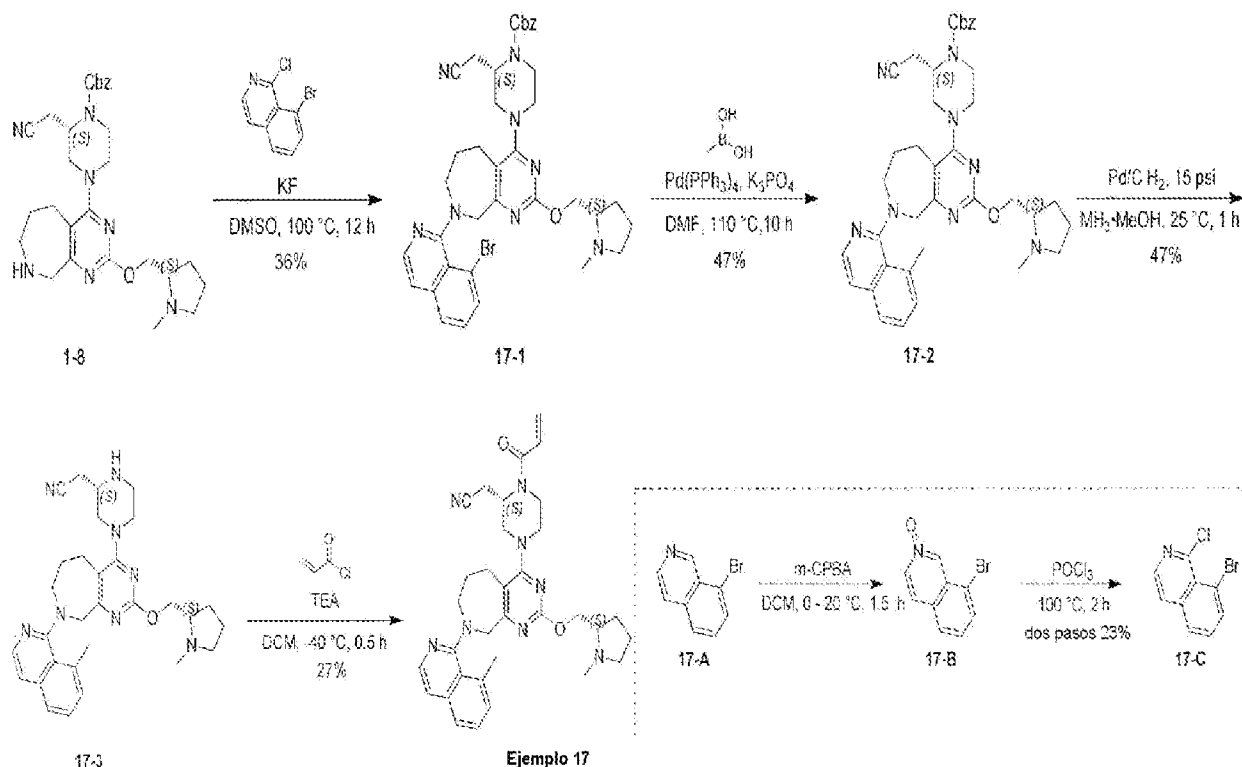
15  
 Compuesto **16-3**: A una solución de 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (160 mg, 278  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq) y DIEA (71,8 mg, 556  $\mu\text{mol}$ , 96,8  $\mu\text{l}$ , 2,0 eq) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (37,7 mg, 417  $\mu\text{mol}$ , 34,0  $\mu\text{l}$ , 1,5 eq) a  $-40^\circ\text{C}$ , la mezcla se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo] para dar 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (120 mg, 181,01  $\mu\text{mol}$ , 65,14% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 630.

20  
 25  
**Ejemplo 16**: A la solución de 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (100 mg, 159  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq) en DCM (0,1 ml) se le añadió TFA (308 mg, 2,70 mmol, 0,2 ml, 17 eq), la mezcla se agitó a  $15^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\* 25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 32%-62%, 10 min) para dar 2-[(2S)-4-[8-[2-(hidroximetil)fenil]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (12,0 mg, 22,0  $\mu\text{mol}$ , 14% de rendimiento, 99,7% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 546.

35  
 40  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta = 7,32$  (dd,  $J = 1,2, 7,6$  Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,10 (dt,  $J = 1,2, 7,6$  Hz, 1H), 6,66-6,52 (m, 1H), 6,39 (dd,  $J = 1,6, 16,8$  Hz, 1H), 5,82 (br d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 6,6-6,52 (m, 1H), 6,39 (dd,  $J = 1,6, 16,8$  Hz, 1H), 5,82 (br d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,65 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2H), 4,37 (dd,  $J = 5,2, 10,4$  Hz, 1H), 4,29-4,12 (m, 3H), 3,87 (br d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 3,82-3,46 (m, 2H), 3,44-3,23 (m, 3H), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (dt,  $J = 7,2, 9,2$  Hz, 1H), 2,13-1,92 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H).

45 EJEMPLO 17

4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-3-carbonitrilo



Compuesto **17-B**: A una mezcla de 8-bromoisoquinolina (1,00 g, 4,81 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10,0 ml) se le añadió *m*-CPBA (1,17 g, 5,77 mmol, 85% de pureza, 1,20 eq) a 0° C. Tras agitar a 0° C durante 0,5 h y a 20° C durante 1 hora, la mezcla se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (3 x 10,0 ml) y salmuera (1 x 10,0 eq), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 8-bromo-2-oxido-isoquinolin-2-io (1,20 g, bruto) como sólido amarillo y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS [ESI, M+1]: 226.

Compuesto **17-C**: Una mezcla de 8-bromo-2-oxido-isoquinolin-2-io (2,20 g, bruto) en POCl<sub>3</sub> (20,0 g, 130 mmol, 12,1 ml) se agitó a 100° C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EA (10,0 ml) y se ajustó el pH > 7 mediante Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 5,00 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, PE/EA=5/1) para dar 8-bromo-1-cloro-isoquinolina (550 mg, 2,22 mmol, 23 de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 244.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 8,35-8,27 (m, 1H), 8,09-7,99 (m, 1H), 7,80 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H).

Compuesto **17-1**: Una mezcla de (2*S*)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrido[4,5-*c*]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 770 μmol, 1,00 eq), 8-bromo-1-cloro-isoquinolina (224 mg, 924 μmol, 1,2 eq), KF (89,4 mg, 1,54 mmol, 36,1 μl, 2,00 eq) en DMSO (4,00 ml) se agitó a 100° C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10,0 ml), se lavó con salmuera (3 x 10,0 ml), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. La fracción deseada se recogió y se trató con NaHCO<sub>3</sub> (3,00 g). La mezcla se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10,0 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera (1 x 10,0 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (2*S*)-4-[8-(8-bromo-1-isoquinolil)-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-*c*]azepin-4-il]-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (240 mg, 278 μmol, 36% de rendimiento, 84% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 725.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 7,92-7,76 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65-7,57 (t, *J* = 8,8 Hz 1H), 7,41-7,30 (m, 6H), 7,09-6,97 (dt, *J* = 5,2 Hz, *J* = 30,4 Hz, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,92-4,69 (m, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,08-3,45 (m, 5H), 3,41-3,03 (m, 4H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,81-2,50 (m, 5H), 2,48-2,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 3H).

Compuesto **17-2**: Una mezcla de (2*S*)-4-[8-(8-bromo-1-isoquinolil)-2-[[[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-*c*]azepin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0,10 g, 138 μmol, 1,00

5 eq), ácido metilborónico (165 mg, 2,76 mmol, 11,6  $\mu$ l, 20,0 eq), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15,9 mg, 13,8  $\mu$ mol, 0,10 eq) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (87,8 mg, 413  $\mu$ mol, 3,00 eq) en DMF (3,00 ml).00 ml) se agitó a 110° C durante 10 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5,00 ml), se lavó con salmuera (3 x 3,00 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (FA, 0,1%)/acetonitrilo]. Se recogió la fracción deseada y se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido (1,00 g). La mezcla se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 5,00 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera (1 x 5,00 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(8-metil-1-isoquinolil)-2-[[2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (60,0 mg, 64,5  $\mu$ mol, 47% de rendimiento, 71% de pureza) como un aceite amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 661.

10 **Compuesto 17-3:** Una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(8-metil-1-isoquinolil)-2-[[2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (0,05 g, 75,7  $\mu$ mol, 1,0 eq) y Pd/C (5,0 mg, pureza del 10%) en NH<sub>3</sub>•MeOH (1,0 ml, pureza del 20%) y metanol (1,0 ml) se agitó a 25° C durante 1 hora bajo H<sub>2</sub> a 15 psi. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 40%-64%, 10 min). Se recogieron las fracciones deseadas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. El residuo se liofilizó para dar 2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-isoquinolil)-2-[[2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-2-il]acetoneitrilo (18,7 mg, 35,5  $\mu$ mol, 47% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 527.

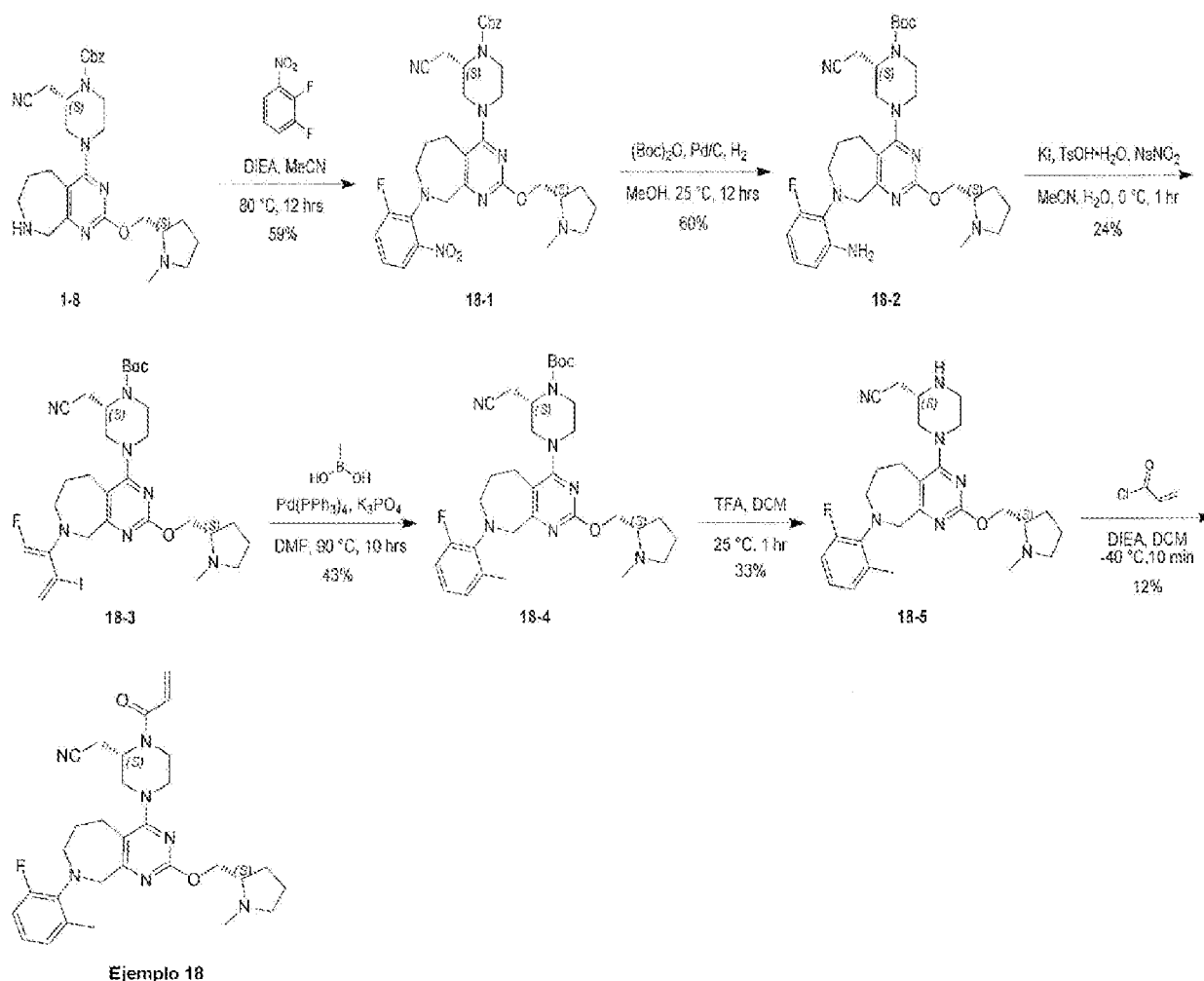
20 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  = 7,92 (dd, *J*=5,6, 6,4 Hz, 1H), 7,56-7,51 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,60-4,43 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,12 (dd, *J*=6,8, 10,4 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,32-3,19 (m, 1H), 3,13-2,76 (m, 6H), 2,74 (d, *J*=2,0 Hz, 3H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,51 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,45 (d, *J*=1,6 Hz, 3H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 5H).

25 **Ejemplo 17:** A una solución de 2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-isoquinolil)-2-[[2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-2-il]acetoneitrilo (50,0 mg, 94,9  $\mu$ mol, 1,0 eq) y TEA (38,4 mg, 380  $\mu$ mol, 52,9  $\mu$ l, 4,0 eq) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (8,59 mg, 94,9  $\mu$ mol, 7,74  $\mu$ l, 1,0 eq) a -40° C. Después de agitar a -40° C durante 0,5 h, la mezcla se diluyó con agua (3,00 ml) diclorometano (3,00 ml), se separó la mezcla. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 40%-67%, 10min). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para eliminar el acetonitrilo. El residuo se liofilizó para dar 2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-isoquinolil)-2-[[2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazina-2-il]acetoneitrilo (15,3 mg, 25,5  $\mu$ mol, 27% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 581.

30 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,96 (dd, *J*=5,2 Hz, *J*=48,4 Hz, 1H), 7,57-7,51 (t, *J*=4,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,16 (dd, *J*=5,6, *J*=31,2 Hz, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,42-6,33 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,71-4,54 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,78-3,50 (m, 5H), 3,21 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 4H), 2,69-2,51 (m, 2H), 2,46 (d, *J*=5,6 Hz, 3H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,15-1,92 (m, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H).

#### 45 EJEMPLO 18

2-[(2S)-4-[8-(2-fluoro-6-metil-fenil)-2-[[2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazina-2-il]acetoneitrilo



El Ejemplo 18 se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1-8.

40  
 45  
 50  
 Compuesto 18-1: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (3,0 g, 5,77 mmol) y 1,2-difluoro-3-nitrobenzenceno (1,29 g, 8,08 mmol) en MeCN (60 ml), se le añadió DIEA (1,49 g, 11,6 mmol, 2,0 eq) y la reacción se agitó durante 12 horas a 80° C. Una vez se hubo completado, la mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. Las fracciones deseadas se recogieron y neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido, se concentraron al vacío para eliminar el MeCN y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,3 g, 3,42 mmol, 59% de rendimiento, 98% de pureza) como sólido amarillo.

55  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 7,48-7,32 (m, 6H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 5,25-5,15 (m, 2H), 4,65 (br s, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 2H), 65 (br s, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,79 (br d, J=12,0 Hz, 1H), 3,67 (br d, J=11,6 Hz, 1H), 3,42 (td, J=5,2, 11,2 Hz, 1H), 3,37-3,18 (m, 3H), 3,08 (br t, J=7,2 Hz, 1H), 2,99-2,79 (m, 2H), 2,79-2,69 (m, 3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (dt, J=7,2, 9,2 Hz, 1H), 2,10-1,92 (m, 3H), 1,89-1,63 (m, 3H).

60  
 65  
 Compuesto 18-2: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-fluoro-6-nitrofenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,0 g, 3,04 mmol, 1,0 eq), (Boc)<sub>2</sub>O (1,33 g, 6,07 mmol, 1,40 ml, 2,0 eq) en MeOH (40 ml) se le añadió Pd/C (1,0 g, 10% de pureza) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó con H<sub>2</sub> (15 psi) a 25° C durante 12 horas. Una vez se hubo completado el proceso, se eliminó el catalizador filtrándolo a través de un tapón de celite. El solvente se eliminó a presión reducida para dar (2S)-4-[8-(2-amino-6-fluoro-fenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirrido[4,5-c]azepin-4-il]-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,55 g, 1,82

mmol, rendimiento del 60%, pureza del 70%) como un sólido amarillo que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

5            **Compuesto 18-3:** (2S)-4-[8-(2-amino-6-fluoro-fenil)-2-[(2S)-1-metil pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-2-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,45 g de 2,44 mmol) se disolvió en MeCN (14,5 ml) y H<sub>2</sub>O (7,25 ml) seguido de la adición de TsOH•H<sub>2</sub>O (1,86 g, 9,75 mmol, 4,0 eq). A la mezcla de la reacción se le añadió lentamente a 0<sup>o</sup> C una solución de KI (1,21 g, 7,31 mmol, 3,0 eq) y NaNO<sub>2</sub> (336 mg, 4,88 mmol, 2,0 eq) en H<sub>2</sub>O (3 ml). La mezcla se agitó a 0<sup>o</sup> C durante 1 hora. Una vez se hubo completado, la mezcla se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo, se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol 50/1 a 5/1) seguido de HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 250\*50mm\*10 um; fase móvil: [agua (0,225%FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 23MIN; 30%min). Las fracciones deseadas se recogieron y neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido, se concentraron al vacío para eliminar el MeCN y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-fluoro-6-yodo-fenil)-2-[(2S)-1-metil pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 587 μmol, 24% de rendimiento, 98,6% de pureza) como un sólido amarillo.

20            **Compuesto 18-4:** Se agitó a 90<sup>o</sup> C durante 10 horas bajo N<sub>2</sub> una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-fluoro-6-yodofenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 454 μmol, 1,0 eq), ácido metilborónico (543 mg, 9.07 mmol, 20,0 eq), Pd<sub>3</sub>(PPh)<sub>4</sub> (52,4 mg, 45,4 μmol, 0,1 eq) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (289 mg, 1,36 mmol, 3,0 eq) en DMF (6 ml). Una vez se hubo completado, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se extrajo con agua (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O)/acetonitrilo]. Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5um; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%:68%-98%). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para eliminar el MeCN, se extrajeron con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-fluoro-6-metilfenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 194 μmol, 43% de rendimiento, 100% de pureza) como un aceite amarillo.

35            <sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 7,03-6,95 (m, 1H), 6,94-6,85 (m, 2H), 4,62 (br s, 1H), 4,38-4,23 (m, 2H), 4,22-3,95 (m, 3H), 3,77 (br d, J=13,6 Hz, 1H), 3,62 (br d, J=12,8 Hz, 1H), 3,45-3,12 (m, 4H), 3,08 (br t, J=7,2 Hz, 1H), 2,98-2,71 (m, 5H), 2,64 (td, J=6,4, 13,2 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,88-1,76 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

40            **Compuesto 18-5:** A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(2-fluoro-6-metil-fenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30,0 mg, 50,5 μmol, 1,0 eq) en diclorometano (0,03 ml) se le añadió TFA (86,4 mg, 758 μmol, 56,1 μE, 15,0 eq). La mezcla se agitó a 25<sup>o</sup> C durante 1 hora. Una vez se hubo completado, la mezcla se diluyó con diclorometano (1 ml) y se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a 0<sup>o</sup> C. La capa acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5um; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 49%-79%, 1min). Las fracciones deseadas se recogieron y liofilizaron para dar 2-[(2S)-4-[8-(2-fluoro-6-metil-fenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-2-il]acetoneitrilo (8,18 mg, 16,5 μmol, 33% de rendimiento, 99,8% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 494.

50            <sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 7,02-6,95 (m, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 4,46-4,03 (m, 4H), 3,74 (br d, J=12,4 Hz, 1H), 3,56 (br d, J=9,6 Hz, 1H), 3,28 (br s, 3H), 3,15-2,97 (m, 4H), 2,91-2,73 (m, 3H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,54 (d, J=6,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 3H).

55            Condición SFC: Columna: Cellucoat 50 x 4,6mm I.D., 3μm, Fase móvil: Fase A para CO<sub>2</sub>, y Fase B para MeOH (0,05% de DEA); Elución en gradiente: MeOH (0,05% de DEA) en CO<sub>2</sub> del 5% al 40%, Caudal: 3ml/min; Longitud de onda: 220nm, Temperatura de columna: 35C; Contrapresión: 100Bar.

60            **Ejemplo 18:** A una solución de 2-[(2S)-4-[8-(2-fluoro-6-metil-fenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-2-il]acetoneitrilo (66 mg, 109 μmol, 1,0 eq, TFA) y DIEA (562 mg, 4,34 mmol, 757 ul, 40,0 eq) en diclorometano (1,5 ml) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (19,7 mg, 217 μmol, 17,7 ul, 2,0 eq) gota a gota a -40<sup>o</sup> C. La mezcla se agitó a -40<sup>o</sup> C durante 10 minutos. Una vez se hubo completado, la mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (0,5 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5u; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 55%-74%, 10min). Las fracciones deseadas se recogieron y liofilizaron para dar 2-[(2S)-4-[8-(2-fluoro-6-metil-fenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-

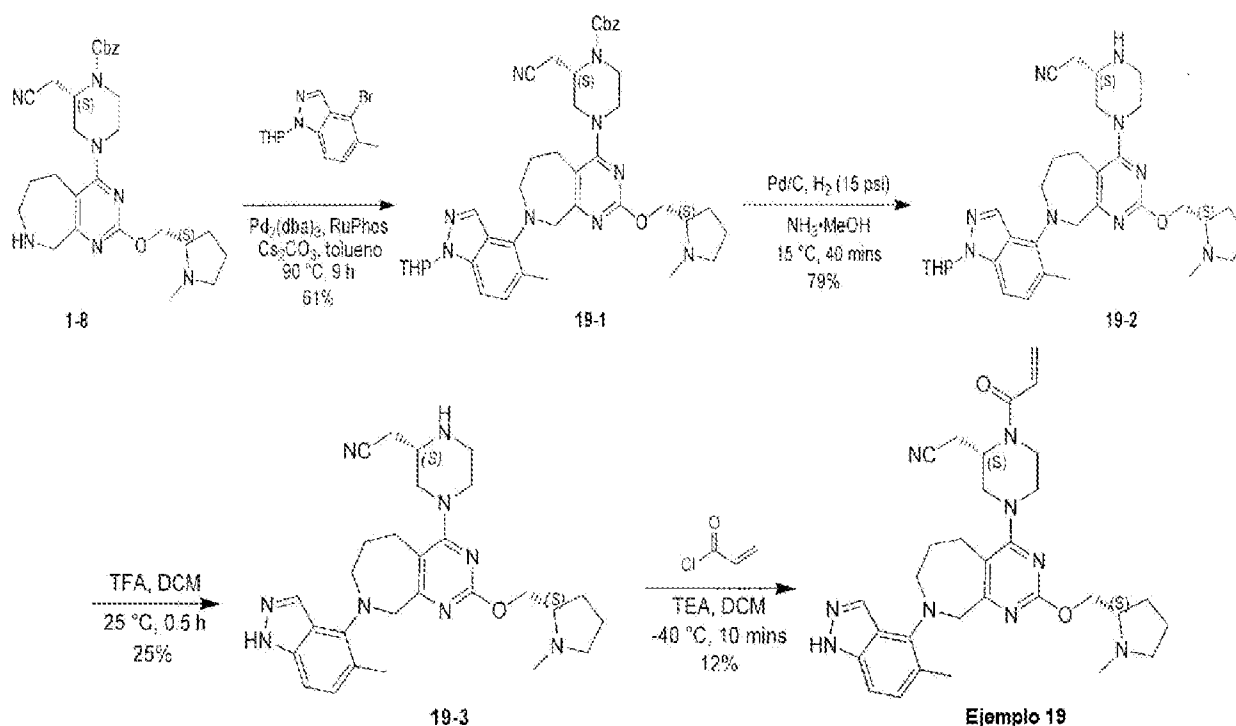
il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (7,15 mg, 13,0  $\mu$ mol, rendimiento del 12%, pureza del 99,5%) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 548.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,03-6,96 (m, 1H), 6,95-6,84 (m, 2H), 6,59 (br s, 1H), 6,39 (dd,  $J=1,6$ , 16,8 Hz, 1H), 5,83 (br d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,46-4,08 (m, 4H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,79-3,44 (m, 2H), 3,43-3,14 (m, 3H), 3,09 (br t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 3,04-2,72 (m, 5H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09-1,94 (m, 3H), 1,89-1,73 (m, 3H).

Condición SFC: Columna: Cellucoat 50x4,6mm I.D., 3 $\mu$ m, Fase móvil: Fase A para CO<sub>2</sub>, y Fase B para MeOH (0,05% de DEA); Elución en gradiente: MeOH (0,05% de DEA) en CO<sub>2</sub> del 5% al 40%, Caudal: 3ml/min; Longitud de onda: 220nm, Temperatura de columna: 35C; Contrapresión: 100Bar.

## EJEMPLO 19

2-[(2S)-4-[8-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo



Compuesto **19-1**: A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 1,54 mmol, 1,0 eq), 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (545 mg, 1,85 mmol, 6,31  $\mu$ l, 1,2 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 g, 4,62 mmol, 3,0 eq) y RuPhos (287 mg, 616  $\mu$ mol, 0,4 eq) en tolueno (20 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (282 mg, 308  $\mu$ mol, 0,2 eq) bajo N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con N<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a 90° C durante 8 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. Se recogieron las fracciones deseadas y se añadió NaHCO<sub>3</sub> hasta pH ~7, se concentró al vacío para eliminar MeCN y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (700 mg, 935  $\mu$ mol, 61% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 734.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,04 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 7,26-7,16 (m, 2H), 5,67 (dd,  $J=2,4$ , 9,6 Hz, 1H), 5,26-5,17 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 4,35 (dd,  $J=4,8$ , 10,8 Hz, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 4,03 (br d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,82 (br d,  $J=12,4$  Hz, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,66 (br d,  $J=13,2$  Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,33 (br s, 1H), 3,23 (br d,  $J=11,6$  Hz, 1H), 3,07 (br t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (d,  $J=1,2$  Hz, 4H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,08 (br s, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 3H).

Compuesto **19-2**: A la solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (670

5 mg, 913  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) y  $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$  (5 ml, pureza del 30%) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (300 mg, pureza del 10%) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 psi) a  $25^\circ\text{C}$  durante 40 minutos. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (480 mg, 720  $\mu\text{mol}$ , 79% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido blanco que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS [ESI, M+1]: 600.

10 **Compuesto 19-3:** A una solución de 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(5-metil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (40 mg, 66,7  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq) en DCM (0,05 ml) se le añadió TFA (308 mg, 2,70 mmol, 0,2 ml, 40 eq), la mezcla se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (4 ml) y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado hasta  $\text{pH} = 7 \sim 8$ . A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (4 ml). Después se extrajo la mezcla con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 25%-53%, 10min). Las fracciones deseadas se recogieron y liofilizaron para dar 2-[(2S)-4-[8-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (8,46 mg, 16,4  $\mu\text{mol}$ , 25% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+11]: 516.

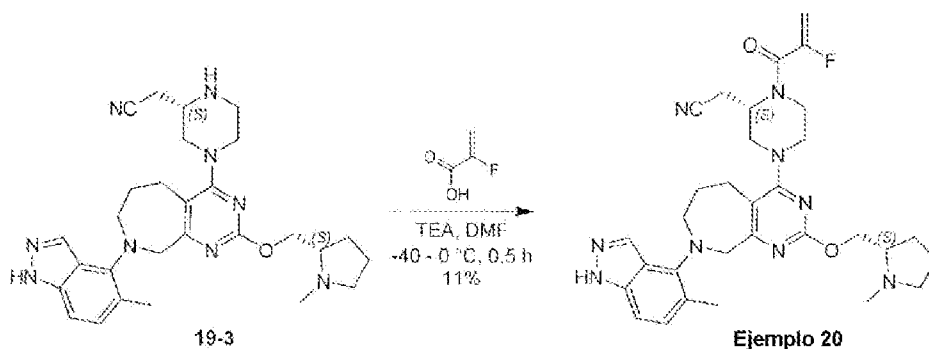
20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta = 8,11$  (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 4,93-4,56 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,38 (dd,  $J=4,8, 10,4$  Hz, 1H), 4,14 (dd,  $J=6,8, 10,4$  Hz, 1H), 3,78 (br d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 3,65-3,47 (m, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,17-2,99 (m, 4H), 2,92-2,81 (m, 3H), 2,66 (td,  $J=6,8, 13,2$  Hz, 1H), 2,54 (d,  $J=6,4$  Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 4H), 2,10-1,99 (m, 3H), 1,89-1,81 (m, 2H).

25 **Ejemplo 19:** A la solución de 2-[(2S)-4-[8-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (100 mg, 194  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq) y TEA (58,9 mg, 582  $\mu\text{mol}$ , 81,0  $\mu\text{l}$ , 3,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (17,6 mg, 194  $\mu\text{mol}$ , 15,8  $\mu\text{l}$ , 1,0 eq) a  $-40^\circ\text{C}$ , la mezcla se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 10 min. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (4 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetronitrilo]. A continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 40%-70%, 1min). Las fracciones deseadas se recogieron y liofilizaron para dar 2-[(2S)-4-[8-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirroildin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetronitrilo (16,8 mg, 29,1  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 12%, pureza del 98,6%) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 570.

35  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta = 10,34$  (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,67-6,52 (m, 1H), 6,39 (dd,  $J=1,6, 16,8$  Hz, 1H), 5,82 (ddb,  $J=10,4$  Hz, 1H), 5,11 (sbb, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,36 (dd,  $J=4,8, 10,4$  Hz, 1H), 4,14 (dd,  $J=6,8, 10,8$  Hz, 1H), 4,07-3,82 (m, 2H), 3,75 (br d,  $J=11,6$  Hz, 1H), 3,66-3,41 (m, 3H), 3,26 (dd,  $J=3,9, 13,6$  Hz, 1H), 3,08 (br t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,04-2,88 (m, 4H), 2,80 (br s, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 4H), 2,17-1,98 (m, 3H), 1,90-1,78 (m, 3H).

## EJEMPLO 20

45 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoil)-4-[8-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-yl]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo



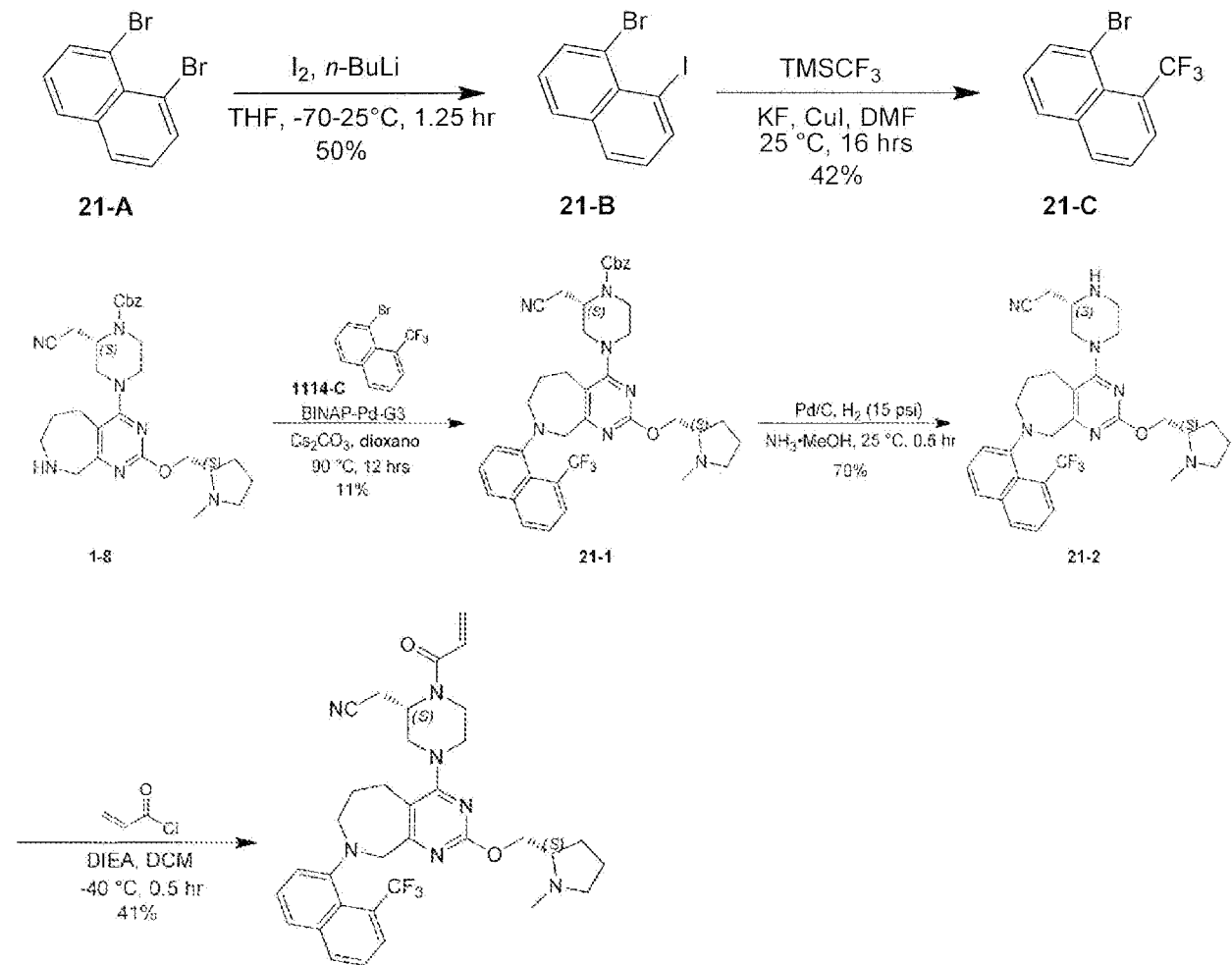
65 **Ejemplo 20:** A una solución de 2-[(2S)-4-[8-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (100 mg, 194  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (26,2 mg, 291  $\mu\text{mol}$ , 3,16  $\mu\text{l}$ , 1,5 eq) y TEA (118 mg, 1,16 mmol, 162  $\mu\text{l}$ , 6,0 eq) en DMF (2 ml) se le añadió T3P (617 mg, 970  $\mu\text{mol}$ , 577  $\mu\text{l}$ , 50% pureza, 5,0 eq) a  $-40^\circ\text{C}$ , la mezcla se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 10 min. La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 20 min. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se extrajo

con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150\*25mm\*5µm; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN];B%: 44%-74%,1min). Las fracciones deseadas se recogieron y liofilizaron para dar 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enilo)-4-[8-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpiperidino-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (13,2 mg.2 mg, 22,2 µmol, rendimiento del 11%, pureza del 98,5%) como un sólido blanquecino. LCMS [ESI, M+1]: 588.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 10,10 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 5,52-5,32 (m, 1H), 5,25 (dd, J=3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,56-4,42 (m, 2H), 4,35 (dd, J=4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=6,8, 10,4 Hz, 1H), 3,88 (ddb, J=13,6 Hz, 1H), 3,74 (ddb, J=13,6 Hz, 1H), 3,64-3,42 (m, 3H), 3,29 (dd, J=3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,11-2,78 (m, 7H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 4H), 2,15-1,99 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 3H).

EJEMPLO 21

15 2-((S)-1-acrioloil-4-(2-(((S)-1-metilpiperidino-2-il)metoxi)-8-(8-(trifluorometil)naftalen-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



Ejemplo 21

Compuesto **21-B**: El 1,8-dibromonaftaleno (5 g, 17,5 mmol, 1,0 eq) se disolvió en THF (40 ml). La mezcla se enfrió a -70° C y se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 6,99 ml, 1,0 eq). Después de 15 minutos, se añadió I<sub>2</sub> (4,44 g, 17,5 mmol, 3,52 ml, 1,0 eq) disuelto en THF (40 ml). Se permitió que la mezcla alcanzase 25° C y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con 30 ml de solución de tiosulfato de sodio 1 M en agua. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 10:1). Se obtuvo 1-bromo-8-yodo-naftaleno (3 g, 8,74 mmol, rendimiento del 50%, pureza del 97%) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 8,43 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,89-7,77

(m, 2H), 7,28 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J= 7,6 Hz, 1H).

Compuesto **21-C**: Se mezcló a fondo una mezcla de CuI (1,57 g, 8,26 mmol, 1,1 eq) y KF (479 mg, 8,26 mmol, 193  $\mu$ l, 1,1 eq) y se calentó a 150 $^{\circ}$  C al vacío usando bomba de aceite con pistola de calor con agitación suave hasta obtener un color verdoso homogéneo. A la mezcla se le añadió DMSO (50 ml), trimetil(trifluorometil)silano (3,20 g, 22,5 mmol, 3,0 eq) y 1-bromo-8-yodo-naftaleno (2,5 g, 7,51 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se calentó a 25 $^{\circ}$  C durante 16 h. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10 $\mu$ m; fase móvil: [agua (0,225% de FA)-ACN]; B%: 66%-86%, 10min). Se obtuvo 1-bromo-8-(trifluorometil)naftaleno (900 mg, 3,14 mmol, 42% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,12 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,90 (dd, J= 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J= 7,6 Hz, 1H).

Compuesto **21-1**: Una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 962  $\mu$ mol, 1,0 eq), 1-bromo-8-(trifluorometil)naftaleno (529 mg, 1,92 mmol, 2,0 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (940 mg, 2,89 mmol, 3,0 eq), BINAP-Pd-G3 (95,5 mg, 96,2  $\mu$ mol, 0,1 eq) en dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con N<sub>2</sub> durante 3 veces, y después la mezcla se agitó a 90 $^{\circ}$  C durante 12 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo]. La mezcla se ajustó a pH ~ 7 con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto. Se obtuvo (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[8-(trifluorometil)-1-naftil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (80 mg, 105  $\mu$ mol, 11% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 714.

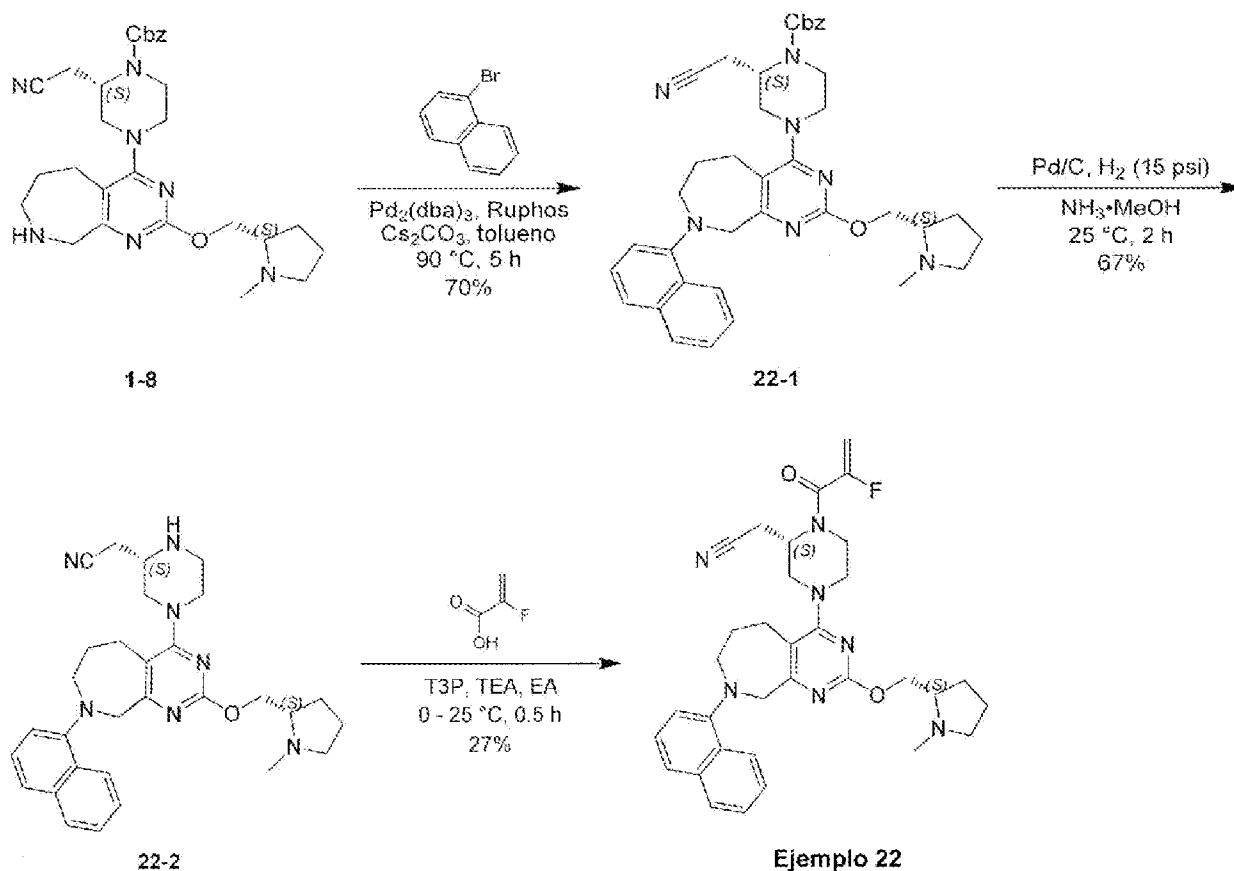
Compuesto **21-2**: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[8-(trifluorometil)-1-naftil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (70 mg, 98,1  $\mu$ mol, 1,0 eq) en MeOH (5 ml) se añadió NH<sub>3</sub>/MeOH (2 ml, 20% de pureza) y Pd/C (20 mg, 10% de pureza) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H<sub>2</sub> varias veces. La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (15 psi) a 25 $^{\circ}$  C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se concentró al vacío. Se obtuvo 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[8-(trifluorometil)-1-naftil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (40 mg, 69,0  $\mu$ mol, rendimiento del 70%) como un aceite amarillo y se usó en el paso siguiente sin purificación. LCMS [ESI, M+1]: 580.

**Ejemplo 21**: A una solución de 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[8-(trifluorometil)-1-naftil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (40 mg, 69,0  $\mu$ mol, 1,0 eq) y DIEA (44,6 mg, 345  $\mu$ mol, 60,1  $\mu$ l, 5,0 eq) en diclorometano (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de prop-2-enoilo (9,37 mg, 103  $\mu$ mol, 8,44  $\mu$ l, 1,5 eq) en diclorometano (1 ml) a -40 $^{\circ}$  C. La mezcla se agitó a -40 $^{\circ}$  C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/metanol=100/1 a 10:1) y purificación adicional por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido amónico v/v)-ACN]; B%: 55%-79%, 10min). La fracción deseada se recogió y liofilizó. Se obtuvo 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-[8-(trifluorometil)-1-naftil]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetónitrilo (18 mg, 28,4  $\mu$ mol, 41% de rendimiento, 99,9% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 634.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,07-7,88 (m, 2H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,62-7,40 (m, 3H), 6,71-6,51 (m, 1H), 6,39 (dd, J= 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J= 10,8 Hz, 1H), 5,30-4,47 (m, 1H), 4,43-4,27 (m, 2H), 4,22-3,89 (m, 3H), 3,88-3,45 (m, 3H), 3,42-3,16 (m, 3H), 3,14-2,70 (m, 6H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,42 (d, J= 5,2 Hz, 3H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 3H), 1,88-1,75 (m, 3H). 14).

#### EJEMPLO 22

2-((S)-1-(2-fluoroacrililoil)-4-(2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-8-(naftalen-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo



35 Compuesto 22-1: A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 577  $\mu$ mol, 1,00 eq) y 1-bromonaftaleno (239 mg, 1,15 mmol, 1,60  $\mu$ l, 2,00 eq) en tolueno (25,0 ml) se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (52,9 mg, 57,7  $\mu$ mol, 0,10 eq), RuPhos (53,9 mg, 115  $\mu$ mol, 0,20 eq),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (564 mg, 1,73 mmol, 3,00 eq) en una porción bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se desgasificó y purgó con  $\text{N}_2$  durante 3 veces y se agitó a 90° C durante 5 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por ultrarrápida de fase inversa [agua (0,1% de FA)/acetonitrilo]. Las fracciones deseadas se recogieron y neutralizaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5,00 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (50,0 ml x 2). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (260 mg, 403  $\mu$ mol, rendimiento del 70%) como un sólido amarillo.

50  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,95 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 8H), 7,12 (dd,  $J$  = 0,4, 7,2 Hz, 1H), 5,29-5,14 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,45-4,31 (m, 3H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,87 (br d,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 3,70 (br d,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,40-3,21 (m, 2H), 3,08 (br t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 3,04-2,84 (m, 4H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H).

55 Compuesto 22-2: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 232  $\mu$ mol, 1,00 eq) en MeOH (3,00 ml) se le añadió Pd/C (50,0 mg, pureza del 10%),  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  (1,00 ml, pureza del 20%) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 psi) a 25° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se obtuvo el compuesto 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (86,0 mg, 155  $\mu$ mol, 67% de rendimiento, 92% de pureza) como un sólido amarillo, que se usó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional. LCMS [ESI, M+1]: 512.

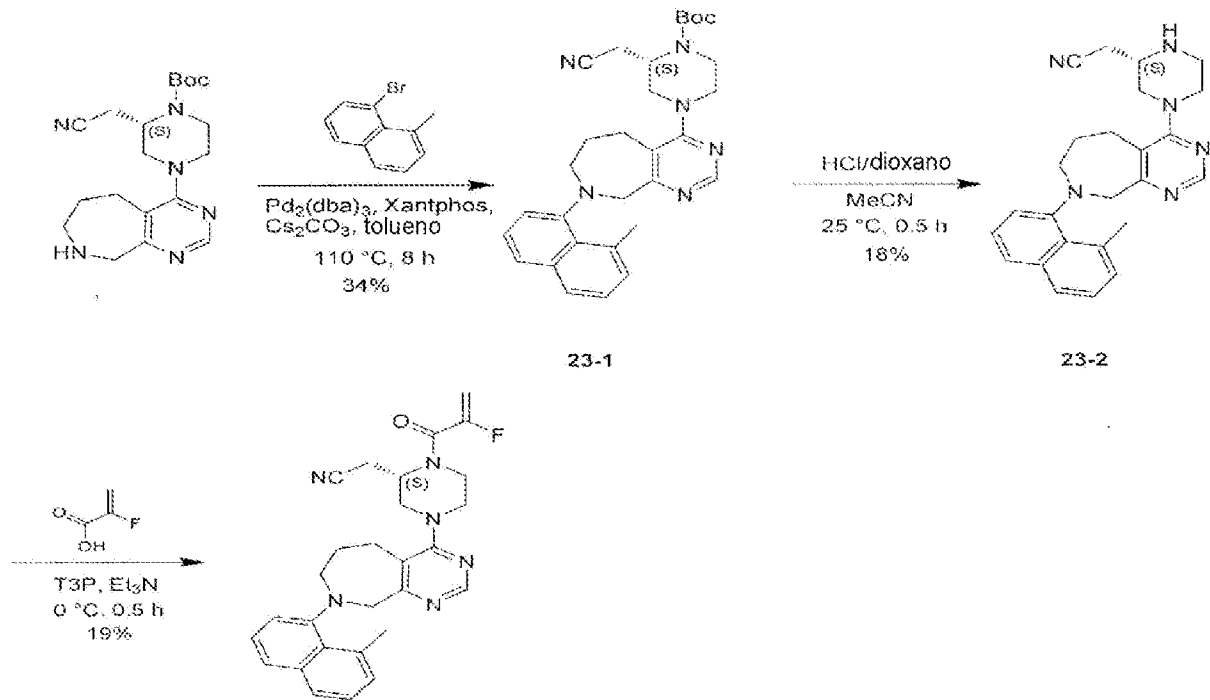
65 **Ejemplo 22:** A una mezcla de 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetónitrilo (76,0 mg, 149  $\mu$ mol, 1,00 eq) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió TEA (120 mg, 1,19 mmol, 1,65  $\mu$ l, 8,00 eq), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (26,8 mg, 297  $\mu$ mol, 2,00 eq), T3P

(284 mg, 446  $\mu\text{mol}$ , 265  $\mu\text{l}$ , 50% de pureza, 3,00 eq) en porciones a 0 $^{\circ}$  C bajo N $_2$ . La mezcla se agitó a 25 $^{\circ}$  C durante 30 min. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de agua (2,00 ml) a 0 $^{\circ}$  C, y después se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150 x 25 5 $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido amónico v/v)-ACN]; B%: 55%-82%, 10 min). Se obtuvo el compuesto de 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoil)-4-[2-[[[(2S)-1-metilpiperolidin-2-il]metoxi]-8-(1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (23,7 mg, 39,9  $\mu\text{mol}$ , 27% de rendimiento, 98,3% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 584.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 7,95 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,13 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 5,53-5,31 (m, 1H), 5,25 (dd,  $J$  = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,44-4,33 (m, 3H), 4,17 (dd,  $J$  = 6,8, 10,8 Hz, 2H), 3,91 (br d,  $J$  = 13,6 Hz, 1H), 3,76 (br d,  $J$  = 12,8 Hz, 1H), 3,59-3,38 (m, 3H), 3,31 (dd,  $J$  = 3,6, 14,0 Hz, 1H), 3,12-2,80 (m, 6H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,20-1,93 (m, 5H), 1,89-1,77 (m, 1H).

## EJEMPLO 23

2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoil)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo



## Ejemplo 23

Compuesto 23-1: A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,37 mmol, 1 eq) y 1-bromo-8-metil-naftaleno (1,78 g, 8,05 mmol, 1.5 eq) en tolueno (30 ml) se le añadió Pd $_2$ (dba) $_3$  (983 mg, 1,07 mmol, 0,2 eq), Xantphos (1,24 g, 2,15 mmol, 0,4 eq), Cs $_2$ CO $_3$  (5,25 g, 16,1 mmol, 3 eq) en una porción bajo N $_2$ . La mezcla se agitó a 110 $^{\circ}$  C durante 4 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO $_2$ , Diclorometano/Metanol = 100/1 a 10/1). Después, el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (condición 0,1% de FA). El residuo se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO $_3$  hasta pH = 8 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,80 mmol, 34% de rendimiento, 92,4% de pureza) como un aceite amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 513.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,58 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,11-2,85 (m, 5H), 2,83-2,71 (m, 5H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,53 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 9H).

Compuesto **23-2**: A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 195  $\mu$ mol, 1 eq) en MeCN (1 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 2 ml, 41,0 eq) a 25° C. La mezcla se agitó a 25° C durante 0,5 horas. Una vez se hubo completado, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 38%-68%, 10min). El residuo se concentró a presión reducida para eliminar el ACN, y después se liofilizó. Se obtuvo 2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (14,9 mg, 35,3  $\mu$ mol, 18% de rendimiento, 97,5% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [ESI, M+1]: 413.

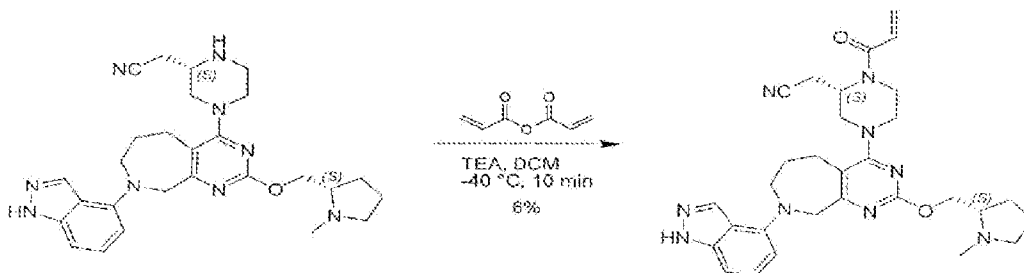
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,55 (br s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,47-7,14 (m, 4H), 4,77-4,20 (m, 2H), 3,91-2,72 (m, 13H), 2,56 (br d, J=5,0 Hz, 2H), 2,02 (br s, 3H).

**Ejemplo 23**: A una solución de 2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (150 mg, 364  $\mu$ mol, 1 eq), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (98,2 mg, 1,09 mmol, 3 eq) y Et<sub>3</sub>N (331 mg, 3,27 mmol, 455  $\mu$ l, 9 eq) en DMF (15 ml) se le añadió T3P (926 mg, 1,45 mmol, 865  $\mu$ l, pureza del 50%, 4 eq) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 0,5 horas. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Diclorometano/Metanol = 10/1). Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 48%-78%, 10min). El residuo se concentró a presión reducida para eliminar el ACN, y después se liofilizó. Se obtuvo 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoil)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (33,8 mg, 68,3  $\mu$ mol, 19% de rendimiento, 98,0% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 485.5.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 1H), 5,56-5,32 (m, 1H), 5,26 (dd, J=3,6, 16,9 Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,22-3,96 (m, 1H), 3,86 (br t, J=13,6, 16,9 Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 5,6-4,44 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,22-3,96 (m, 1H), 3,86 (br t, J=13,2 Hz, 1H), 3,68 (br t, J=11,4 Hz, 1H), 3,54-3,20 (m, 4H), 3,19-2,72 (m, 9H), 2,17-1,94 (m, 2H).

#### EJEMPLO 24

2-((S)-4-(8-(1H-indazol-4-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il)-1-acriloilpiperazin-2-il]acetronitrilo



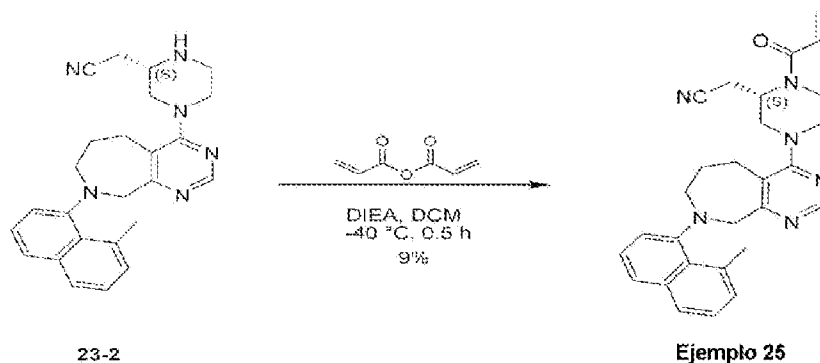
**Ejemplo 24**

**Ejemplo 24**: A una mezcla de 2-[(2S)-4-[8-(1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetronitrilo (20,0 mg, 39,9  $\mu$ mol, 1,0 eq) en diclorometano (0,50 ml) se le añadió TEA (12,1 mg, 120  $\mu$ mol, 16,7  $\mu$ l, 3,0 eq) y prop-2-enoato de prop-2-enoilo (5,03 mg, 39,9  $\mu$ mol, 1,0 eq) en porciones a -40° C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -40° C durante 10 min. La mezcla de la reacción se inactivó añadiendo metanol (0,05 ml) a -40° C, y después se diluyó con agua (0,50 ml) y se extrajo con diclorometano (3,0 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2,0 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150 x 25 5  $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido amónico v/v)-ACN]; B%: 27%-57%, 10 min). Se obtuvo el compuesto 2-[(2S)-4-[8-(1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetronitrilo (1,60 mg, 2,56  $\mu$ mol, 6% de rendimiento, 89% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 556.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 10,61-9,47 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,20 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,56 (br s, 1H), 6,43-6,29 (m, 2H), 5,80 (br d, J=10,8 Hz, 1H), 5,21-4,63 (m, 3H), 4,47 (dd, J=4,8, 10,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=6,8, 10,8 Hz, 1H), 3,94-3,73 (m, 3H), 3,69-3,32 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,91 (br dd, J=8,0, 16,4 Hz, 2H), 2,84-2,66 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 3H), 1,95-1,73 (m, 4H).

## EJEMPLO 25

2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo

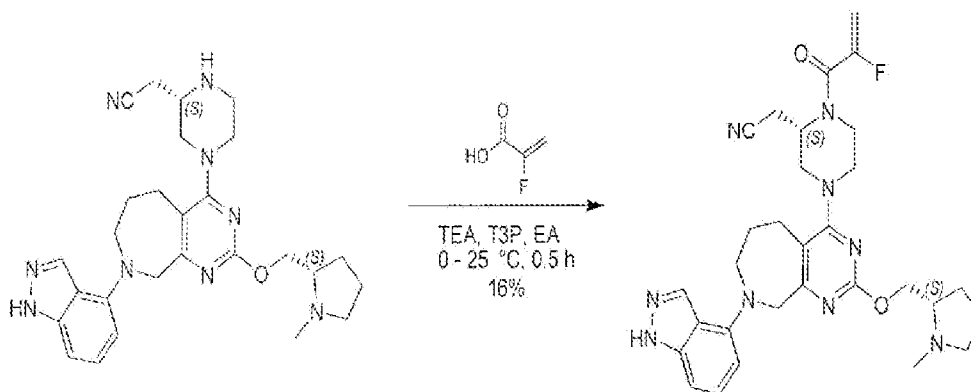


**Ejemplo 25:** A una mezcla de 2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (100 mg, 150  $\mu$ mol, 1 eq, HCl) y DIEA (194 mg, 1.50 mmol, 261  $\mu$ l, 10 eq) en DCM (10 ml) se le añadió prop-2-enoato de prop-2-enoilo (22,7 mg, 180  $\mu$ mol, 1,2 eq) en porciones a  $-40^{\circ}$  C. La mezcla se agitó a  $-40^{\circ}$  C durante 30 min. Una vez se hubo completado, la mezcla se diluyó con agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Diclorometano/Metanol = 10/1). A continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 42%-72%, 10min). El residuo se concentró a presión reducida para eliminar el ACN, y después se liofilizó. Se obtuvo 2-[(2S)-4-[8-(8-metil-1-naftil)-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (6,2 mg, 12,9  $\mu$ mol, 9% de rendimiento, 96,9% de pureza) como un sólido blanco. LCMS [ESI, M+1]: 467.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, cloroformo-d)  $\delta$  = 8,59 (d,  $J=6,2$  Hz, 1H), 7,75-7,57 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 3H), 7,20 (br d,  $J=4,2$  Hz, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,40 (brd,  $J=16,4$  Hz, 1H), 5,84 (br d,  $J=10,6$  Hz, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,70 (br s, 1H), 3,47 (br dd,  $J=7,2, 13,0$  Hz, 1H), 3,37-2,62 (m, 12H), 2,04 (br d,  $J=5,2$  Hz, 2H).

## EJEMPLO 26

2-((S)-4-(8-(1H-indazol-4-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]azepin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperazin-2-il]acetonitrilo



**Ejemplo 26:** A una mezcla de 2-[(2S)-4-[8-(1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (30,0 mg, 59,8  $\mu$ mol, 1,00 eq) en acetato de etilo (0,20 ml) se le añadió TEA (96,8 mg, 957  $\mu$ mol, 133  $\mu$ l, 16,0 eq), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (5,39 mg, 59,8  $\mu$ mol, 1,00 eq) y T3P (228 mg, 359  $\mu$ mol, 213  $\mu$ l, pureza del 50%, 6,00 eq) en porciones a  $0^{\circ}$  C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $25^{\circ}$  C durante 0,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó añadiendo agua (1,00 ml) a  $0^{\circ}$  C, y después se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150 x 25 5  $\mu$ ; fase móvil: [agua (0,05% de hidróxido amónico v/v)-ACN]; B%:

30%-60%, 10 min). El compuesto 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enil)-4-[8-(1H-indazol-4-il)-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,9-tetrahidropirimido[4,5-c]azepin-4-il]piperazin-2-il]acetnitrilo (5.75 mg, 9.82 µmol, rendimiento del 16%, pureza del 98%) como un sólido gris. LCMS [ESI, M+1]: 574.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ = 10,69-9,24 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,20 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5,52-5,29 (m, 1H), 5,23 (dd, J=3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,01-4,54 (m, 4H), 4,44 (dd, J=4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=7.2, 10.8 Hz, 1H), 3,87-3,74 (m, 3H), 3,63 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3,43 (br s, 1H), 3,21 (dd, J=4.0, 14.0 Hz, 1H), 3,12 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 3H), 1,95-1,78 (m, 3H).

## EJEMPLO A

Ensayo de modificación de KRas G12C

Este Ejemplo ilustra que los compuestos ejemplares de la presente invención pueden ensayarse usando un ensayo LCMS para detectar un aducto covalente del compuesto ejemplar y KRAS G12C.

La concentración de proteína del K-Ras cargado con GDP (1-169) G12C, C51S, C80L, C118S y del K-Ras cargado con GTP (1-169) G12C, C51S, C80L, C118S, Q61H se ajusta a 2 µM en tampón de ensayo de K-Ras (25 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, y 10 mM de octil β-glucopiranosido a pH 7,5). Se transfiere una alícuota de 10 µl de cada solución de proteínas a una placa de microtitulación de 384 pocillos. Las reservas iniciales de compuestos se generan en DMSO a una concentración cincuenta veces superior a la concentración final deseada para el ensayo.

Los compuestos ejemplares de Fórmula (I) se diluyen 25 veces en tampón de ensayo de K-Ras hasta una concentración final de dos veces su concentración final. A continuación, se añade una alícuota de 10 µl de cada solución diluida de compuesto a cada una de las soluciones de proteínas de la placa de microtitulación para iniciar la reacción. Las concentraciones finales típicas de los compuestos son 3,0, 5,0 y 25,0 µM. En cada punto temporal, las reacciones se inactivan con 20 µl de una solución de ácido acético 25 mM. Los puntos finales de ensayo habituales son 15, 180 y 1440 minutos. Una vez inactivadas todas las reacciones, las placas se sellan térmicamente y las muestras se inyectan en un sistema LC/MS para la adquisición de datos.

La recopilación de datos puede realizarse en un espectrómetro de masas Agilent 6520 Q-TOF Accurate. Las muestras se inyectan en su fase líquida en una columna de fase inversa C-3 para eliminar el tampón de ensayo y preparar las muestras para el espectrómetro de masas. Las proteínas se eluyen de la columna usando un gradiente de acetonitrilo y se introducen directamente en el analizador de masas. El análisis inicial de los datos brutos puede realizarse usando el software Agilent MassHunter inmediatamente después de la adquisición de los datos.

El análisis de los datos brutos de la proteína intacta es exclusivamente una deconvolución de los múltiples estados de carga de cada proteína en solución usando una deconvolución de máxima entropía proporcionada en Mass Hunter. Para minimizar la complejidad, sólo se consideran para el análisis los datos sobre intervalos de masa limitados, con un mínimo de intervalos de un paso de masa Dalton. Las alturas de todas las masas identificadas durante el análisis de datos brutos se exportan para su posterior análisis en el software de análisis de datos Spotfire®.

El análisis final de los datos es un proceso de varios pasos en el paquete de software de análisis de datos Spotfire®. Brevemente, cada masa de proteína se calcula como un porcentaje de la señal total de esa muestra, ese porcentaje se normaliza con el porcentaje de señal de la proteína en ausencia de compuestos reactivos. Esas señales normalizadas se informan como porcentaje normalizado de control (POC). Un valor de POC aumentado indica un compuesto que muestra un mayor grado de modificación en una condición dada en comparación con otros compuestos en las mismas condiciones.

## EJEMPLO B

Inhibición del crecimiento celular dependiente de KRas G12C

Este Ejemplo ilustra que compuestos ejemplares de la presente invención inhiben el crecimiento de líneas celulares tumorales que expresan KRas G12C.

La inhibición celular de KRAs G12C por compuestos ejemplares de la presente invención se determinó midiendo la cantidad de un marcador en sentido descendente de la actividad de KRas, ERK fosforilada ("Fosfo-ERK").

Las células NCI-H358 (ATCC CRL-5807) expresan KRas G12C y se cultivaron en medio RPMI suplementado con un 10% de suero bovino fetal, penicilina/estreptomicina y 10 mM de HEPES. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas de poli-D-lisina a una concentración de 50.000 células/pocillo y se dejaron adherir durante 8-12 horas. Luego, se añadieron compuestos diluidos a una concentración final del 0,5% de DMSO. Después de 3 horas, se retiró el medio, se añadieron 150 µl de formaldehído al 4% y se incubaron las placas durante 20 minutos.

Las placas se lavaron con PBS y se permeabilizaron con 150 µl de metanol al 100% enfriado con hielo durante 10 minutos. La unión inespecífica de anticuerpos a las placas se bloqueó usando 100 µl de tampón de bloqueo Licor (Licor Biotechnology, Lincoln NE) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las muestras de control positivo y las muestras sin células se procesaron en paralelo con las muestras de ensayo como estándares.

5 La cantidad de fosfo-ERK se determinó usando un anticuerpo específico para la forma fosforilada de ERK y se comparó con la cantidad de GAPDH. Los anticuerpos primarios usados para la detección se añadieron de la siguiente manera: Fosfo-ERK (Cell Signaling cs9101) diluido 1:500 y GAPDH (Millipore MAB374) diluido 1:5000 en bloque Licor + Tween 20 al 0,05%. Las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con PBS + 0,05% Tween 20.

10 Los anticuerpos secundarios usados para visualizar los anticuerpos primarios se añadieron de la siguiente manera: Anti-conejo-680 diluido 1:1000 y Anti-ratón-800 diluido 1:1000 en Licor Block + 0,05% de Tween 20 y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con PBS + 0,05% de Tween 20. Se añadió una alícuota de 100 µl de PBS a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de placas LICOR AERIUS.

15 La señal pERK(Thr202/Tyr204) se normalizó con la señal GAPDH y se calcularon los porcentajes de los valores de control DMSO. Los valores de IC<sub>50</sub> se generaron usando un ajuste de 4 parámetros de la curva de respuesta a la dosis. Los resultados para los compuestos ejemplares de Fórmula (I) se muestran en la Tabla 2. Clave: "A" ≤ 500 nM; "B" > 500 nM y ND = no determinado.

Tabla 1

Inhibición de proliferación celular mediada por KRas G12C por los compuesto ejemplares

Ejemplo N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
IC <sub>50</sub>	A	B	A	B	B	B	B	B	A

Ejemplo N°	10	11	12	13	14	15	16	17	18
IC <sub>50</sub>	A	B	A	ND	A	B	B	A	A

Ejemplo N°	19	20	21	22	23	24	25	26
IC <sub>50</sub>	B	B	B	B	B	ND	B	B

40 Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que es susceptible de modificaciones adicionales y se pretende que esta solicitud cubra cualquier variación, usos o adaptaciones de la invención siguiendo, en general, los principios de la invención e incluyendo tales desviaciones de la presente divulgación como vienen dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y como puede aplicarse a las características esenciales expuestas en la presente con anterioridad, y como sigue en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.



aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, en donde el alquilo C1-C6 puede estar opcionalmente sustituido con cicloalquilo;  
 cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, acilo, alquilo C1-C3, heteroalquilo o hidroxialquilo;

R<sup>11</sup> es haloalquilo;

5 R<sup>A</sup> está ausente, es hidrógeno, deuterio, ciano, halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, heteroalquilo, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o hidroxialquilo;

10 cada R<sup>B</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C1-C3, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxi C1-C3, halógeno, haloalquilo, -ZNR<sup>5</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)alquilo C1-C3, -CH<sub>2</sub>NHC(O)alquilo C1-C3, heteroarilo, heteroarilalquilo, dialquilaminilalquilo, o heterociclilalquilo en donde la porción de heterociclilo está sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi y alquilo C1-C3, en donde el heteroarilo o la porción de heteroarilo del heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>;

15 cuando  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array}$  es un enlace triple, entonces R<sup>A</sup> está ausente, R<sup>B</sup> está presente y p es igual a uno,

o cuando  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array}$  es un enlace doble, entonces R<sup>A</sup> está presente, R<sup>B</sup> está presente y p es igual a dos, o R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup> y los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo parcialmente saturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>,

m es 0, 1, 2 o 3;

20 p es uno o dos; y en donde,

amino es -NH<sub>2</sub>,

acilo es -C(O)CH<sub>3</sub>,

alquilo es un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

25 haloalquilo es una cadena de alquilo en la que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno, alcoxi es -Oalquilo C1-C6,

cicloalquilo es un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono,

heteroalquilo es un grupo alquilo en donde uno o más átomos de carbono de la cadena están sustituidos por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S y N,

30 hidroxialquilo es -alquilo-OH,

dihidroxialquilo es un grupo alquilo en el que dos átomos de carbono están sustituidos cada uno por un grupo hidroxilo,

alquilaminilalquilo es -alquil-NR<sup>x</sup> -alquilo en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno,

35 dialquilaminilo es N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>y</sup> es alquilo C1-C3,

dialquilaminilalquilo es -alquilo-N(R<sup>y</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>y</sup> es alquilo C1-C4,

arilo es una fracción aromática C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> que comprende un grupo arilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo,

aralquilo es un grupo que comprende un grupo arilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo,

40 heterociclo es una estructura de anillo que tiene de 3 a 12 átomos en donde uno o más átomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S, el resto de los átomos del anillo siendo carbono, y excluyendo los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes,

heterocicloalquilo es un grupo heterociclo enlazado a la parte restante de la molécula mediante un conector alquilo,

heteroarilo es un grupo que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, con 6, 10 o 14 electrones p compartidos en una matriz cíclica, y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y

45 heteroarilalquilo es un grupo que comprende un grupo heteroarilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo en donde el radical se encuentra en el grupo alquilo, y excluyendo los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es -C(O)C(R<sup>A</sup>)  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array}$  C(R<sup>B</sup>)<sub>p</sub>, en donde  $\begin{array}{c} \text{-----} \\ \text{=====} \\ \text{-----} \end{array}$  es un enlace doble y R<sup>A</sup> es hidrógeno, p es dos y por lo menos un R<sup>B</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -ZNR<sup>5</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)alquilo C1-C3 o heterociclilalquilo en donde la porción heterociclilo está sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilo C1-C3.

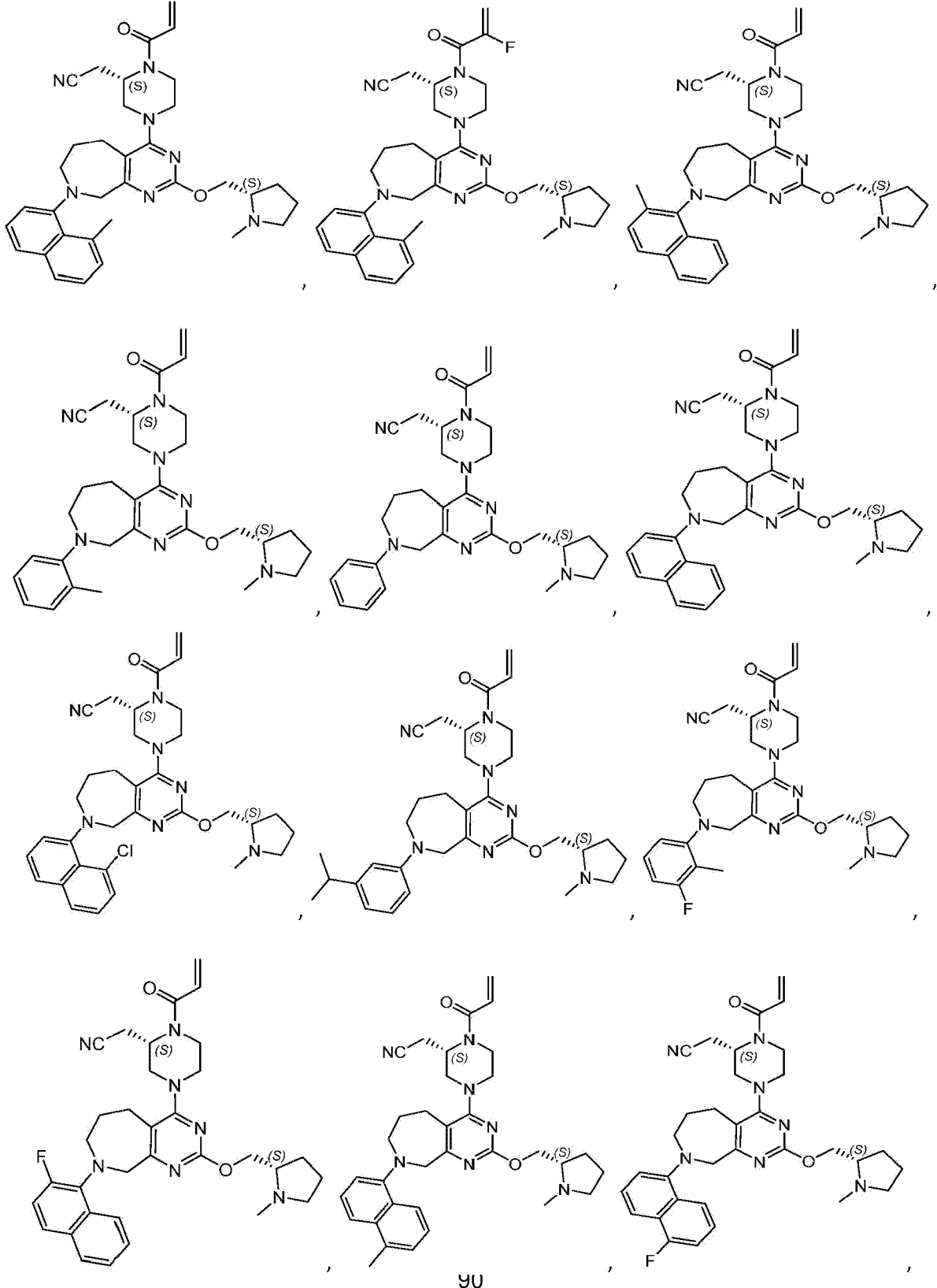
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde Y es O.

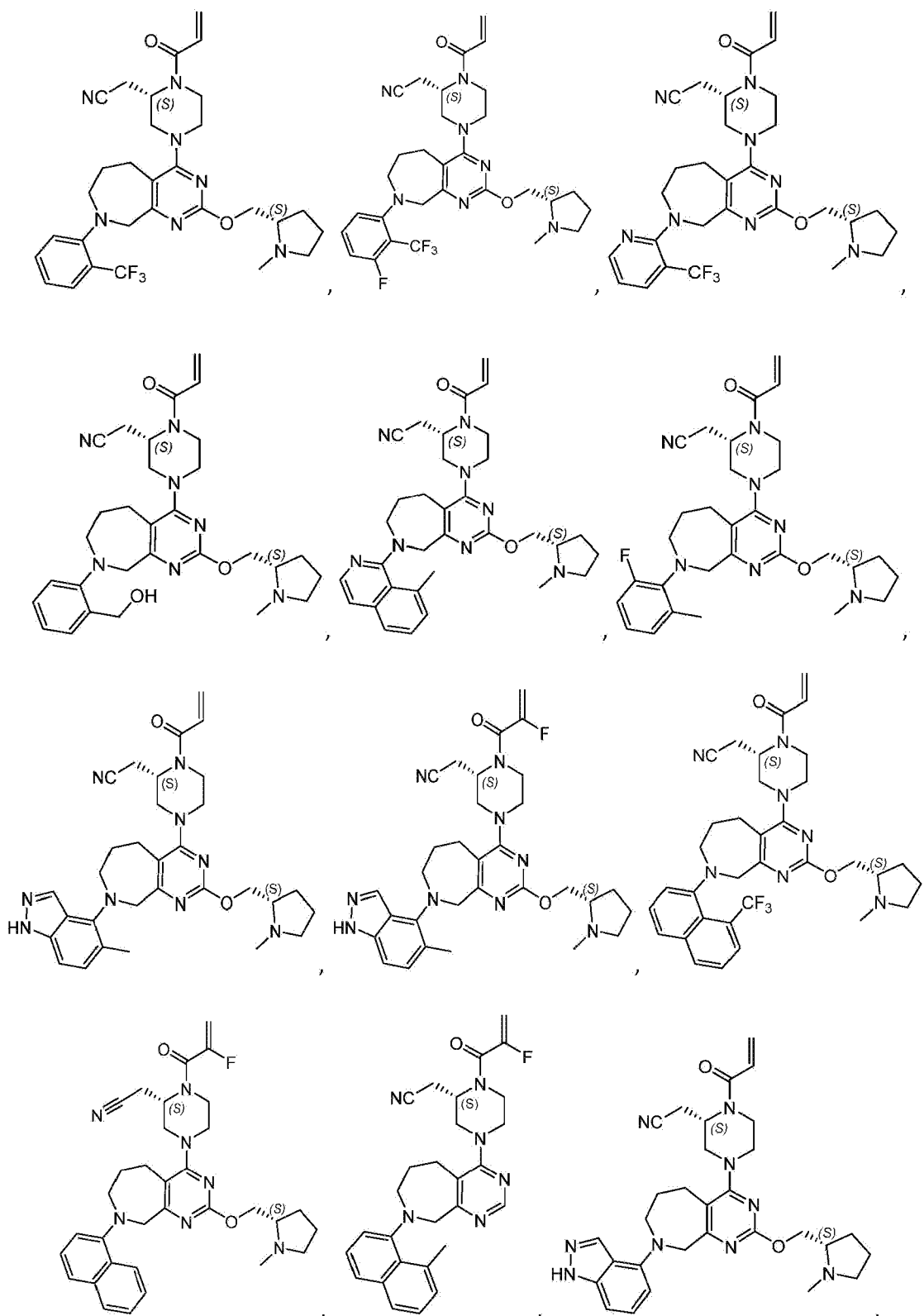
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R<sup>2</sup> es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>9</sup>, en donde el heterociclilo del heterocicloalquilo es independientemente azetidino, metilazetidino, difluoroazetidino, tetrahidropirano, pirrolidino, metilpirrolidino, dietilpirrolidino, isopropilpirrolidino, cicloalquilpirrolidino, hidroxipirrolidino, fluoropirrolidino, difluoropirrolidino, (N-metil)fluoropirrolidino, (N-metil)difluoropirrolidino, metoxetilpirrolidino, (N-metil)metoxipirrolidino, piperazino, dimetilaminilpirrolidino, morfolino, metilmorfolino, 1,4-oxazepano, piperdino, metilpiperidino, acilpiperdino, cianopiperdino, cicloalquilpiperdino, halopiperdino, dihalopiperdino, fluoropiperdino, difluoropiperdino, alcóxipiperdino, pirrolidono, piperidino, tiomorfolino, 1,1-dióxido, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, o azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo.

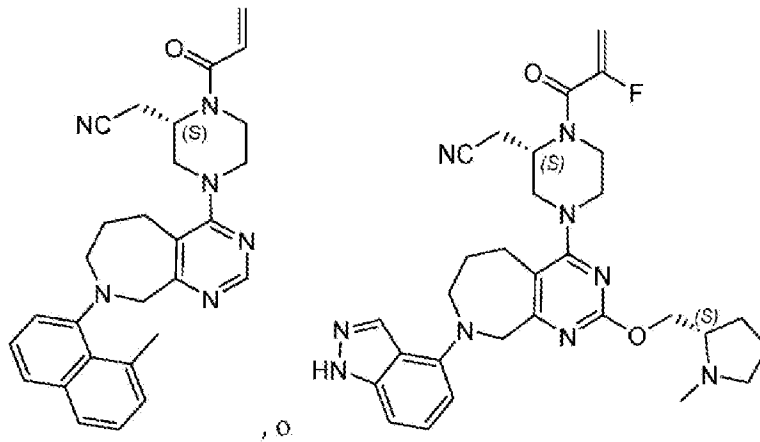
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>7</sup>, y en donde el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>7</sup>, preferiblemente en donde el fenilo y el naftilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>7</sup> seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo e hidroxialquilo, preferiblemente en donde R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

5

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

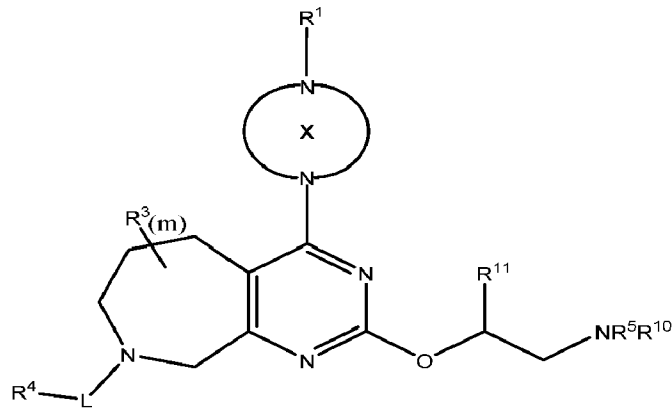






20

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula I-A:

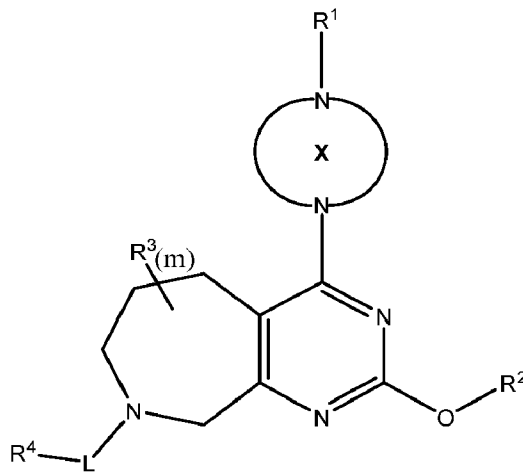


Formula I-A

40

en donde X es un anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, L y m son como se definen en la reivindicación 1 y R<sup>11</sup> es hidrógeno, metilo o hidroxialquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula I-B:



Formula I-B

65

en donde X es un anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, L y m son como se definen en la reivindicación 1.

- 5 9. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Un método in vitro para inhibir la actividad de KRas G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea la inhibición de la actividad de KRas G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 11. Un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir la actividad de KRas G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea la inhibición de la actividad de KRas G12C con una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 12. Un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, solo o combinado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a KRas G12C que comprende administrar a un paciente que tiene un cáncer asociado a KRas G12C una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, solo o combinado con el portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 13. El compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o combinado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto está comprendida entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg por día.
- 30 14. El compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o combinado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el cáncer asociado a KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Vías biliares: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampullar, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticuladas), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: craneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma medular, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa cecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas
- 35 40 45 50 55 60 65

suprarrenales: neuroblastoma.

5 15. El compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o combinado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde el cáncer asociado a KRas G12C es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

10 16. Un compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente con necesidad de ello, que comprende (a) determinar que el cáncer está asociado con una mutación de KRas G12C (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12C); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), Fórmula I-A o Fórmula I-B o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o la composición farmacéutica del mismo.