

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

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

2 Datos del Solicitante

Nombre:	EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.	Dirección Electrónica:	hernandonannetti@gmail.com
Dirección:	4-6-10, KOISHIKAWA, BUNKYO-KU, TOKYO 112-8088 JAPON	Domicilio/País de constitución:	JAPON - TOKYO - BUNKYO- KU
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 792910-			

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.	EE	792910

2.	PRISM PHARMA CO., LTD.	EE	4097188		
4	Datos del Inventor				
Nombre:		Satoshi INOUE	Dirección Electrónica:	hernandonannetti@gmail.com	
Dirección:		5-1-3 Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635	Domicilio/País de constitución:	JAPON - IBARAKI - TSUKUBA	
Identificación:					
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica					
Número:		-			
5	Inventor(es)				
Apellidos - Nombres		Domicilio			
1.	INOUE Satoshi	JAPON			
2.	YAMAMOTO Yuji	JAPON			
3.	ISO Kentaro	JAPON			
6	Datos Inventor(es)				
País de Residencia		Departamento/Estado		Ciudad	Dirección
1.	JAPON	IBARAKI		TSUKUBA	5-1-3 Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635
2.	JAPON	IBARAKI		TSUKUBA	5-1-3 Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635

3.	JAPON	IBARAKI	TSUKUBA	5-1-3 Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		GERMAN ALONSO CUBILLOS MENDOZA	Dirección Electrónica:	hernandonannetti@gmail.com
Dirección:		Calle 17 No. 8-49 Torre A Oficina 408	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
Número:		19397479-		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/JP2014/083932	Fecha Solicitud:	22/12/2014
Número Publicacion:		WO2015/098853	Fecha Publicacion:	02/07/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen JAPON	Codigo del país JP	(31) No. Solicitud 2013-267687	(32) Fecha 25/12/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		17	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☒ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☒ Listado de secuencias

☐ Artes finales 12 x 12 cm

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos

DESCRIPCIÓN

Título de la invención

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

Campo técnico

[0001] La presente invención se relaciona con un compuesto de (6S,9aS)-N-bencil-6-[(4-hidroxifenil)metil]-4,7-dioxo-8-({6-[3-(piperazin-1-il)azetidín-1-il]piridín-2-il}metil)-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida.

Antecedentes

[0002] Se conserva una vía de señalización Wnt independientemente de la diferencia en las especies de organismos, y se conoce como una vía importante involucrada en el desarrollo, la diferenciación y el mantenimiento de organismos vivos. Sin embargo, en los últimos años, se informó que la activación constitutiva de la vía participa del desarrollo de una transformación maligna de fibrosis y cáncer. Se sabe que, particularmente en el cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de hígado y cáncer de próstata, la vía de señalización Wnt puede activarse constitutivamente mediante la mutación suprimible del gen adenomatoso poliposis coli (APC) o mutación de activación de β -catenina o similar. Se sabe, además, que en el cáncer pancreático, en el cáncer hematológico, en el cáncer de hígado y similar, la vía de señalización Wnt puede activarse después del tratamiento con un agente antitumoral conocido.

[0003] En las Bibliografías que no son de patentes 1 y 2, se describe que se puede lograr una excelente actividad antitumoral inhibiendo la vía de señalización Wnt. En las

Bibliografías que no son de patentes 12, 13 y 14, se describe que se puede lograr un efecto excelente en la fibrosis inhibiendo la vía de señalización de Wnt. Por lo tanto, la vía de señalización de Wnt ha atraído la atención como objeto nuevo para el tratamiento de tumores o el tratamiento de la fibrosis.

[0004] En las Bibliografías que no son de patente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, se divulgan los compuestos o anticuerpos capaces de inhibir la vía de señalización Wnt, y se informa que los compuestos o los anticuerpos pueden actuar en tanquira, quinasa interactuante con Traf2- y Nck (TNIK), puercoespín, receptor rizado y similares.

[0005] Además, los compuestos, cada uno de los cuales tiene una base de octahidro-1H-pirazin[2,1-c][1,2,4]triazina son conocidos como un modulador de la vía de señalización Wnt, y se señala la relación entre los compuestos y las enfermedades como cáncer y fibrosis.

(Bibliografías de patente 1 a 3).

Listado de referencias

Bibliografía de patentes

[0006]

[Bibliografía de patente 1] WO 2009/051397

[Bibliografía de patente 2] US 2010/0286094

[Bibliografía de patente 3] WO 2009/148192

Bibliografía no relativa a patentes

[0007]

[Bibliografía no relativa a patentes 1] Nick Barker et al., "Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics", Nature reviews Drug discovery 2006 Dec; 5(12):997-1014.

[Bibliografía no relativa a patentes 2] Katayoon H. Emami et al., "A small molecule inhibitor of beta-catenin/CREB-binding protein transcription", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2004, 101(34), p.12682-12687.

[Bibliografía no relativa a patentes 3] Baozhi Chen et al., "Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer", Nat Chem Biol., 2009, 5(2), p.100-107.

5 [Bibliografía no relativa a patentes 4] Shih-Min A. Huang et al., "Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling", Nature, 2009, 461, p.614-620.

[Bibliografía no relativa a patentes 5] Lari Lehtio et al., "Tankyrases as drug targets", The FEBS Journal, 2013, 10 280, 3576-3593.

[Bibliografía no relativa a patentes 6] Miki Shitashige et al., "Traf2- and Nck-Interacting Kinase Is Essential for Wnt Signaling and Colorectal Cancer Growth", Cancer Res., 2010, 70(12), 5024-5033.

15 [Bibliografía no relativa a patentes 7] Austin Gurney et al., "Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2012, 109(29), 11717-11722.

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

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

[Bibliografía no relativa a patentes 10] H Yao et al., "AV-65, a novel Wnt/ β -catenin signal inhibitor, 30 successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model", Blood Cancer Journal, 2011, 1, e43.

[Bibliografía no relativa a patentes 11] De Robertis A et al., "Identification and characterization of a small-

molecule inhibitor of Wnt signaling in glioblastoma cells", Mol Cancer Ther., 2013, 12(7), 1180-1189.

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

[Bibliografía no relativa a patentes 13] Sha Hao et al., "Targeted Inhibition of β-Catenin/CBP Signaling Ameliorates Renal Interstitial Fibrosis", J. Am. Soc. Nephrol. 22: 1642-1653, 2011.

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

Sumario de la invención

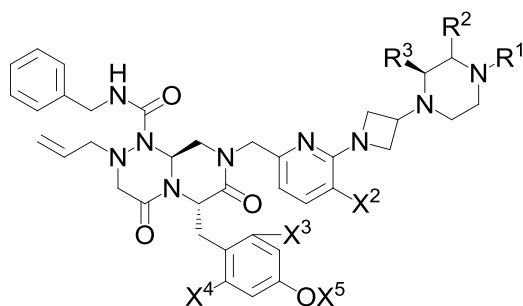
Problema técnico

[0008] El problema que se intenta resolver mediante la invención de la presente solicitud consiste en proporcionar un compuesto que tiene una actividad moduladora de la vía Wnt.

Solución al problema

[0009] Como resultado de estudios exhaustivos para resolver el problema anteriormente mencionado, los inventores de la presente han completado esta invención. Es decir, la invención se relaciona con los siguientes puntos [1] a [21]:

[1] Un compuesto representado por la formula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(1)

donde R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆; R² y R³ son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; X², X³ y X⁴ son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y X⁵ es un átomo de hidrógeno o -P(=O)(OH)₂.

[2] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo.

[3] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde R² y R³ son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

[4] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde X² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

[5] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde X³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

[6] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde X⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

[7] Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionado de:

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-

hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-
il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-

5 hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-
8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-
il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-

10 pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

20 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-
il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-

25 hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-
1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-
hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-

30 1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-
2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-

il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-
pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-
hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-
il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-

en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-

en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

[8] Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionado de:

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

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

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

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidina-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-

hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-
1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-

5 hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-
1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-

10 hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-
1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-

hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

15 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-
hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-
(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-
il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-
carboxamida,

20 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-
hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-
il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-
en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-
carboxamida,

25 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-
1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-
hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

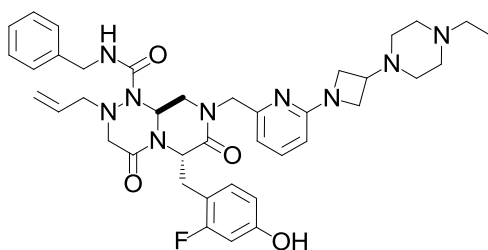
(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

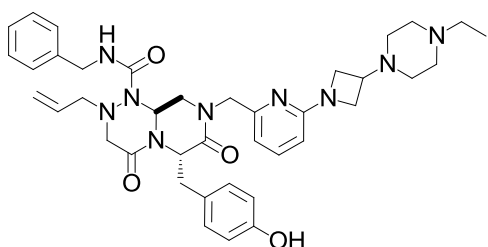
[9] (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



5

[10] (6S, 9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

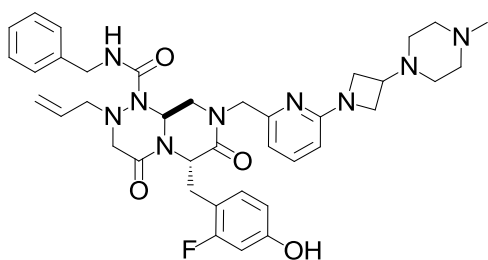
10



15

[11] (6S, 9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

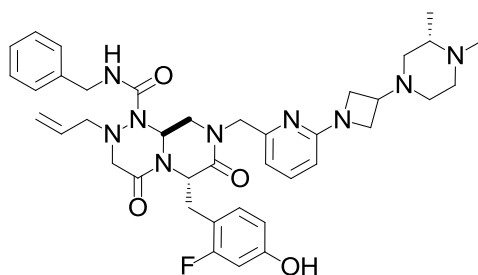
20



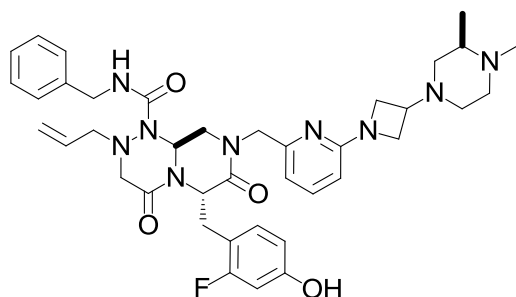
25

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

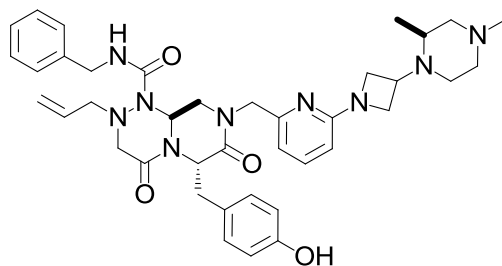
30



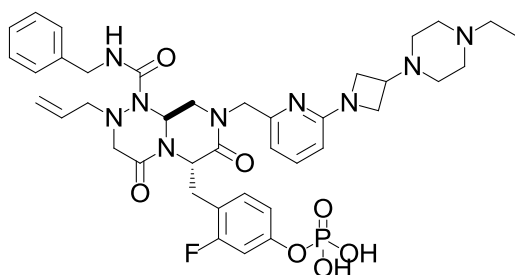
[13] (6*S*, 9*aS*) -*N*-Bencil-8-((6-(3-((3*R*)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1*H*-pirazino[2,1-*c*][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



[14] (6*S*, 9*aS*) -*N*-Bencil-8-((6-(3-((2*S*)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1*H*-pirazino[2,1-*c*][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



[15] Dihidrógeno fosfato de 4-(((6*S*, 9*aS*)-1-(Bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridín-2-yl)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1*H*-pirazino[2,1-*c*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

CCN1CCN(C1)N2CCN2c3ccc(NC(=O)Nc4ccccc4)nc3C(=O)N2C(=O)N(CC=C)C2=CC(=C(C=C2)COP(=O)(O)O)N2C(=O)Nc3cccnc3

[18] Un agente terapéutico o profiláctico para el cáncer o la fibrosis, que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con cualquiera de [1] a [16].

[19] Un metodo para tratar o prevenir el cáncer o la fibrosis, que comprende administrar el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con cualquier de [1] a [16] a un paciente.

[20] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con cualquiera de [1] a [16] para uso en el tratamiento o prevención del cáncer o la fibrosis.

[21] El uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con cualquiera de [1] a [16] en la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para el cáncer o la fibrosis.

5 **Efectos ventajosos de la invención**

[0010] El compuesto de conformidad con la presente invención tiene una actividad de modulación de vía Wnt y por ende, tiene un uso potencial como un agente terapéutico para el cáncer, la fibrosis y similar.

10 **Breve descripción de los dibujos**

[0011] La Figura 1 muestra los resultados del Ejemplo de ensayo 6.

La Figura 2 muestra los resultados del Ejemplo de ensayo 7.

15 La Figura 3 muestra los resultados del Ejemplo de ensayo 7.

Descripción de las realizaciones

[0012] A continuación, se describirán los contenidos de la presente invención en detalle. En la descripción, el término "el compuesto de conformidad con la presente invención" significa un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El compuesto representado por la fórmula (1) suele denominarse "compuesto (1)".

25 [0013] En el compuesto de conformidad con la presente invención, una porción de fórmula (1) de la cual se define claramente la característica estereoquímica, tiene una estructura como se muestra en la fórmula, y una porción de fórmula (1) que es la otra parte de la porción anteriormente mencionada y respecto de la cual no se define la característica estereoquímica claramente, puede contener un estereoisómero y el estereoisómero puede ser un tipo de estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros. El

30

compuesto puede incluir un polimorfismo de cristal de este. El polimorfismo de cristal no se limita a una forma de cristal específica, y puede ser una forma de cristal única o una mezcla de formas de cristal. El compuesto de la presente invención incluye una forma amorfa, y también incluye un anhidro y un solvato como un hidrato.

[0014] A continuación se explicarán los significados de los términos, símbolos y similar descritos en la presente descripción para describir la presente invención en detalle.

[0015] El término "átomo de halógeno" como se utiliza en la presente, se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El término "un grupo alquilo C₁₋₆" como se utiliza en la presente se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del grupo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo 2-propilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 1-hexilo, un grupo 2-hexilo y un grupo 3-hexilo.

[0016] R¹ en el compuesto representado por la fórmula (1) es un grupo alquilo C₁₋₆. R¹ es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, o un grupo isopropilo, y R¹ es más preferentemente un grupo etilo.

[0017] En el compuesto representado por la formula (1), R² y R³ son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆. Preferentemente, R² y R³ son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Más preferentemente tanto R² como R³ son un átomo de hidrógeno.

[0018] X^2 en el compuesto representado por la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de hidrógeno.

5 [0019] X^3 en el compuesto representado por la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

[0020] X^4 en el compuesto representado por la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

10 [0021] X^5 en el compuesto representado por la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o $-P(=O)(OH)_2$, preferentemente un átomo de hidrógeno.

[0022] El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente descripción no está particularmente limitado en la medida en que la sal farmacéuticamente aceptable sea una sal formada con el compuesto representado por la fórmula (1) y sea farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de sal farmacéuticamente aceptable incluyen una sal ácida inorgánica, una sal ácida orgánica, una sal de base inorgánica, una sal de base orgánica, y una sal ácida o de aminoácido básica.

20 [0023] Los ejemplos preferidos de la sal ácida inorgánica incluyen un hidrocloruro, un hidrobromuro, una sal de sulfato, una sal de nitrato y una sal de fosfato, y los ejemplos preferidos de la sal de ácido orgánico incluyen: una sal de carboxilato como una sal de acetato, una sal de succinato, una sal de fumarato, una sal de maleato, una sal de tartrato, una sal de citrato, una sal de lactato, una sal de estearato, una sal de benzoato y una sal de mandelato; y una sal de sulfonato como una sal de metanosulfonato, una sal de etanosulfato, una sal de p-toluenosulfonato y una sal de bencenosulfonato.

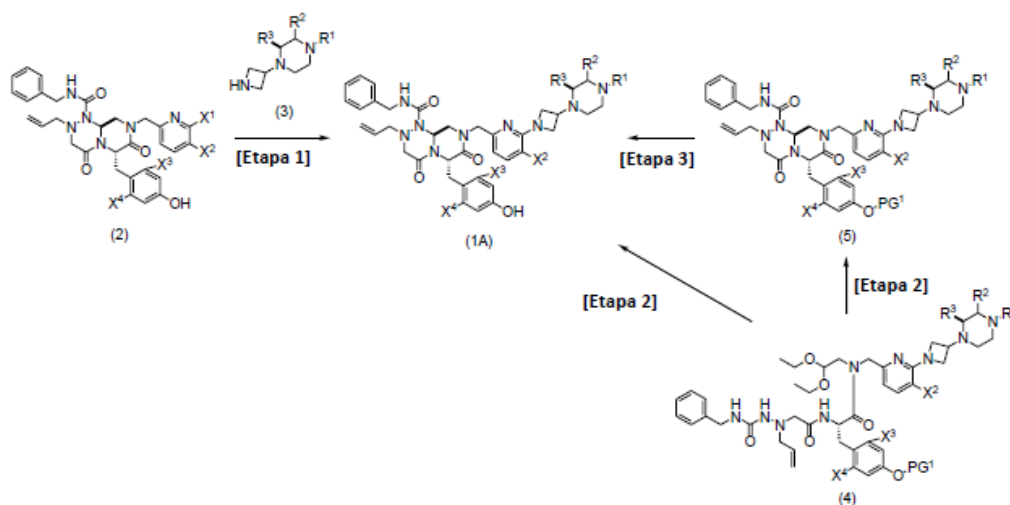
[0024] Los ejemplos preferidos de la sal de base inorgánica incluyen: una sal alcalina como una sal sódica y una sal de potasio; una sal alcalinotérrea como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de aluminio y una sal de amonio. Los ejemplos preferidos de la sal de base orgánica incluyen: una sal de dietilamina, una sal de dietanolamina, una sal de meglumina y una sal de N,N'-dibenciletilendiamina.

[0025] Los ejemplos preferidos de la sal ácida de aminoácido incluyen sal de aspartato y una sal de glutamato. Los ejemplos preferidos de la sal de aminoácido básica incluyen una sal de arginina, una sal de lisina y una sal de ornitina.

[0026] El compuesto representado por la formula (1) como los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 6, 8, 12, 13, 15 a 19 y 22 mencionados a continuación, particularmente los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 6, pueden utilizarse como un agente oral desde el punto de vista de los parámetros como solubilidad, estabilidad metabólica y permeabilidad de la membrana.

[0027] El compuesto representado por la formula (1) puede producirse mediante un método como se menciona a continuación. El método para producir el compuesto representado por la fórmula (1) no se limita a dicho método y puede producirse mediante la modificación del método mencionado por parte de un entendido en la técnica en base a un conocimiento común.

[0028] [Método de producción 1] Método para producir el compuesto (1A)



donde R^1 , R^2 , R^3 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente; X^1 es un átomo de halógeno; y PG^1 es un grupo protector para un grupo hidroxilo fenólico.

[0029] El método para producir un compuesto (1A), que es uno de los compuestos representados por la fórmula (1) donde X^5 es un átomo de hidrógeno, se menciona a continuación.

El compuesto (2) puede producirse mediante un método descrito en los Ejemplos de producción o en el Método de producción 2 en Ejemplos o similar.

Respecto del compuesto (3), un compuesto comercialmente disponible del puede utilizarse sin modificación. Alternativamente, el compuesto (3) puede producirse de un compuesto comercialmente disponible mediante un método conocido. Alternativamente, un compuesto (3) puede producirse mediante un método descrito en los Ejemplos de producción o en el Método de producción 3 en los Ejemplos o similar.

El compuesto (4) puede producirse mediante un método descrito en los Ejemplos de producción o en el Método de producción 4 en los Ejemplos o similar.

[0030] [Etapa 1]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (2) con una amina representada por el compuesto (3) o una sal de este a la vez que se irradian los compuestos con un microondas en presencia de una base para producir compuesto (1A). El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio en cierta medida y no inhibe la reacción. Como disolvente, se puede utilizar un disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente tipo-sulfóxido como dimetil sulfóxido; o se puede utilizar un disolvente mezclado de cualquiera de los dos o más de estos disolventes. Como base a utilizar en la reacción, se puede utilizar una base orgánica como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (también denominado "DBU") y piridina, o se puede utilizar el compuesto (3) en sí. El compuesto (3) puede utilizarse en una cantidad de 1 equivalente o más, preferentemente entre 1.5 y 5 equivalentes, en relación con el compuesto (2). La base puede utilizarse en una cantidad de 1 equivalente o más, preferentemente, entre 1.5 y 5 equivalentes, en relación con la cantidad de compuesto (2). La temperatura de reacción oscila entre 50°C y una temperatura de reflujo y el tiempo de reacción oscila entre 1 y 72 horas.

[0031] El compuesto (1A) puede producirse de un compuesto (2) mediante un método descrito como etapa alternativa (1).

[0032] Etapa alternativa (1): esta etapa de calentamiento del compuesto (2) y compuesto (3) en un disolvente para producir compuesto (1A). El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio hasta cierto punto y no inhiba la

reacción. Por ejemplo, se puede utilizar un disolvente tipo piridina como piridina o un disolvente mezclado del disolvente anteriormente mencionado con agua. Para lograr un buen rendimiento, se puede agregar un carbonato de potasio y carbonato de cesio en una cantidad de 1 a 2 equivalentes. El compuesto (3) puede utilizarse en una cantidad de 1 equivalente o más, preferentemente entre 1.5 y 5 equivalentes, en relación con la cantidad del compuesto (2). La temperatura de reacción oscila entre 50°C y una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción oscila entre 10 minutos y 72 horas.

[0033] [Etapla 2]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (4) en condiciones ácidas para convertir una porción acetal en un aldehído, y de llevar a cabo una reacción de ciclización para producir compuesto (5). Cuando se utiliza un grupo protector para el cual se produce la reacción de desprotección en condiciones ácidas de la presente etapa como un grupo protector PG¹ para un grupo hidroxifenólico, como un grupo terc-butilo, ocurre la reacción de ciclización así como también la eliminación del grupo protector PG¹, derivando en la producción del compuesto (1A). Como ácido a utilizar en la reacción, se puede utilizar ácido fórmico, ácido p-toluenosulfónico o similar. El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se pueden utilizar disolvente tipo éter como tetrahidrofurano, terc-butil metil éter y 1,4-dioxano; un disolvente polar aprótico como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, sulfolano, N-metilpirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y hexametilfosforamida; un disolvente tipo nitrilo como

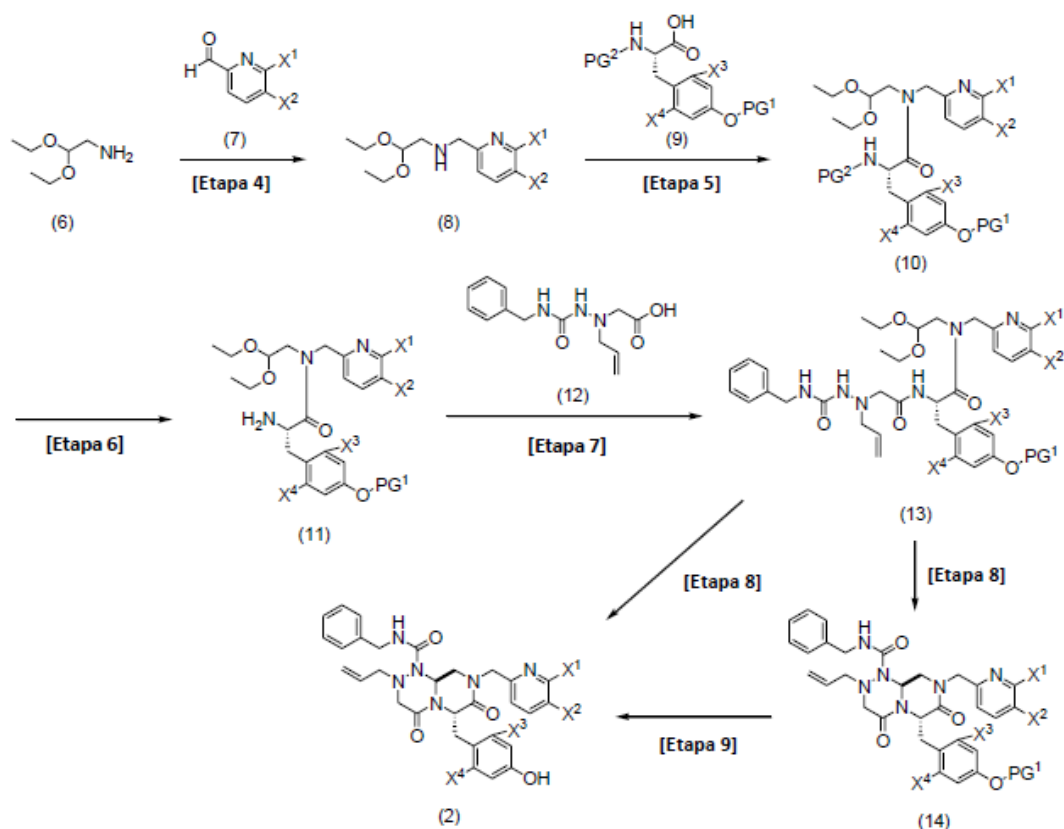
acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente que contiene halógeno como diclorometano y cloroformo; un disolvente tipo hidrocarburo aromático como benceno y tolueno; y agua. Alternativamente, se puede utilizar un ácido en sí mismo o un disolvente mezclado de cualquiera de los dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. El ácido puede utilizarse en una cantidad que oscila entre una cantidad catalítica y una cantidad de disolvente, preferentemente 3 equivalentes a una cantidad de disolvente, en relación con la cantidad del compuesto (4). La temperatura de reacción oscila entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo y el tiempo de reacción oscila entre 10 minutos y 168 horas.

[0034] [Etapa 3]

Esta etapa es una etapa de remoción del grupo protector PG¹ para el grupo hidroxifenólico en el compuesto (5) para producir compuesto (1A). Las condiciones para la reacción varían en función de los tipos del grupo protector PG¹ para el grupo hidroxifenólico a utilizar. Por ejemplo, cuando se ha de eliminar el grupo protector tipo benciléter como un grupo bencilo, la reacción se realiza en condiciones ácidas para producir compuesto (1A). Como ácido a utilizar, se puede utilizar un ácido orgánico como ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico; un ácido inorgánico como ácido sulfúrico; y un ácido de Lewis como éter dietílico de trifluoruro de boro. Con el fin de obtener los mejores resultados, se puede agregar tioanisol y pentametilbenceno en la reacción. El disolvente que se desea utilizar en la reacción no se limita particularmente en la medida en que el disolvente pueda disolver los materiales de inicio y no inhiba la reacción. Preferentemente, se puede utilizar un disolvente tipo éter como dietil éter y tetrahidrofurano y un disolvente que contiene halógeno como diclorometano. Alternativamente, se

puede utilizar un ácido en sí mismo o un disolvente
mezclado de cualquiera de los dos o más de los disolventes
anteriormente mencionados. Como aditivo se puede utilizar
tioanisol, etanotiol, dl-metionina, pentametilbenceno y
similar. El ácido puede utilizarse en una cantidad de 1
equivalente a una cantidad de disolvente en relación con el
monto del compuesto (5). El aditivo puede utilizarse en una
cantidad de 1 a 5 equivalentes en relación con la cantidad
del compuesto (5). La temperatura de reacción oscila entre
0°C y una temperatura de reflujo y el tiempo de reacción
oscila entre 10 minutos y 72 horas.

[0035] [Método de producción 2] Método para producir
el compuesto (2)



donde, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y PG^1 son como se definieron en
las definiciones anteriormente mencionadas; y PG^2 es un
grupo protector para un grupo amino.

[0036] Respecto de cada uno de los compuestos (6) y (7), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación, o el compuesto puede producirse de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido. Alternativamente, el compuesto puede producirse mediante un método descrito en los Ejemplos de producción en los Ejemplos o similar.

[0037] Respecto del compuesto (9), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin ninguna modificación, o el compuesto puede producirse de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido, como un método descrito en J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 863-872 o similar. Alternativamente, el compuesto puede producirse mediante un método descrito en los Ejemplos de producción en los Ejemplos o similar.

[0038] Con respecto al compuesto (12), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin modificación, o el compuesto puede producirse de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido, como un método descrito en la Publicación internacional No. 2009/148192 o similar.

[0039] [Etapa 4]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (7) con el compuesto (6) o una sal de este para realizar una aminación reductora, produciendo así el compuesto (8). Con el fin de acelerar la reacción, se puede agregar un ácido como ácido acético y ácido hidroclicórico. El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción.

Por ejemplo, se puede utilizar un disolvente tipo éter como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano; un disolvente tipo alcohol como metanol y etanol; un disolvente que contiene

halógeno como diclorometano y cloroformo; un disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; un disolvente tipo sulfóxido como dimetil sulfóxido; o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como agente reductor, se puede utilizar hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y complejo de 2-picolino-borano. En lugar de un agente reductor, se puede utilizar una reacción de reducción mediante hidrogenación catalítica que utiliza un catalizador descrito en una etapa alternativa (2) descrita en la etapa 6. El compuesto (7) puede utilizarse en una cantidad de 1 a 2 equivalentes en relación con la cantidad del compuesto (6). La cantidad de agente reductor a utilizar varía en función de los tipos de agente reductor y el agente reductor puede utilizarse en una cantidad de 0.25 a 5 equivalentes en relación con el compuesto (6). Cuando se agrega ácido, el ácido puede agregarse en una cantidad que oscila entre una cantidad catalítica y una cantidad de disolvente en relación con la cantidad de compuesto (6). La temperatura de reacción oscila entre 0°C y una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción oscila entre 5 minutos y 24 horas.

[0040] [Etapa 5]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (9) o una sal de este con compuesto (8) o una sal de este en presencia de un agente condensador para producir compuesto (10). El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede utilizar un disolvente que contiene halógeno como diclorometano y cloroformo; un disolvente tipo éter como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano;

un disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente tipo sulfóxido como dimetil sulfóxido; un disolvente tipo nitrilo como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente tipo éster como acetato de etilo; o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como agente condensador, se puede utilizar, HATU hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HBTU hexafluorofosfato de (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TBTU tetrafluoroborato de (O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), DMT-MM cloruro de n-hidrato de (4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio), Bop hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio), WSC hidroccloruro de (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida). Con el fin de acelerar la reacción, se puede agregar una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina o 1-hidroxibenzotriazol. Se puede agregar una base como trietilamina en una cantidad de 1 a 5 equivalentes y la cantidad puede variar en función de los tipos de agente condensador a utilizar. El compuesto (8) puede utilizarse en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, preferentemente entre 1 y 1.5 equivalentes, en relación con la cantidad del compuesto (9). El agente condensador puede utilizarse en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, preferentemente entre 1 y 1.5 equivalentes en relación con la cantidad del compuesto (9). La temperatura de reacción oscila entre 0°C y una temperatura de reflujo, el tiempo de reacción oscila entre 10 minutos y 48 horas.

[0041] [Etapa 6]

Esta etapa es una etapa de remoción del grupo protector para el grupo amino en el compuesto (10) para

producir compuesto (11). Las condiciones para la desprotección varían en función de los tipos del grupo protector para el grupo amino a utilizar. Por ejemplo, cuando se utiliza un grupo 9-fluoronilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o similar como grupo protector para el grupo amino, las condiciones para la desprotección son condiciones básicas y el compuesto (11) puede producirse llevando a cabo la reacción en condiciones básicas. El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción, y se puede utilizar un disolvente que contiene halógeno como diclorometano y cloroformo, un disolvente tipo éter como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente tipo sulfóxido como dimetil sulfóxido; un disolvente tipo nitrilo como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente tipo alcohol como metanol y etanol; un disolvente tipo éster como acetato de etilo; agua; o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. También se puede utilizar una base en sí como disolvente, en la medida en que la base pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción. Como base, se puede utilizar una base orgánica como piperidina, morfolina, dimetilamina, dietilamina, diciclohexilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina y DBU; o una base inorgánica como hidrógenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio. La base puede utilizarse en una cantidad que oscila entre una cantidad catalítica y una cantidad de disolvente, preferentemente 1 equivalente a una cantidad de disolvente, en relación con la cantidad del compuesto (10). La

temperatura de reacción oscila entre 0°C y una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción oscila entre 5 minutos y 96 horas.

5 [0042] El compuesto (11) también puede producirse mediante el método descrito en la etapa alternativa (2) mencionada a continuación, es decir, llevando a cabo la reacción de desprotección del grupo protector para el grupo amino en el compuesto (10), donde se utiliza un grupo benciloxicarbonilo (Cbz o Z), un grupo 9-
10 fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o similar como el grupo protector para el grupo amino.

[0043] Etapa alternativa (2): esta etapa es una etapa de producción del compuesto (11) mediante una reacción de hidrogenación catalítica. El disolvente que se desea
15 utilizar en la reacción no está particularmente limitado, en la medida en que el disolvente pueda disolver el material de inicio y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede utilizar un disolvente tipo alcohol como metanol y etanol; un disolvente tipo éter como tetrahidrofurano; un
20 disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente tipo nitrilo como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente tipo éster como acetato de etilo; ácido acético; agua; o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes
25 anteriormente mencionados. Como el catalizador a utilizar en esta etapa, se puede utilizar paladio sobre carbono o paladio sobre hidróxido de carbono. El catalizador puede utilizarse en una cantidad de una cantidad catalítica o más en relación con la cantidad del compuesto (10). La
30 temperatura de reacción oscila entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo y el tiempo de reacción oscila entre 10 minutos y 48 horas.

[0044] [Etapa 7]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (12) o una sal de este con compuesto (11) o una sal de este en presencia de un agente condensador para producir el compuesto (13). El compuesto (13) puede producirse de la misma manera que en la etapa 5.

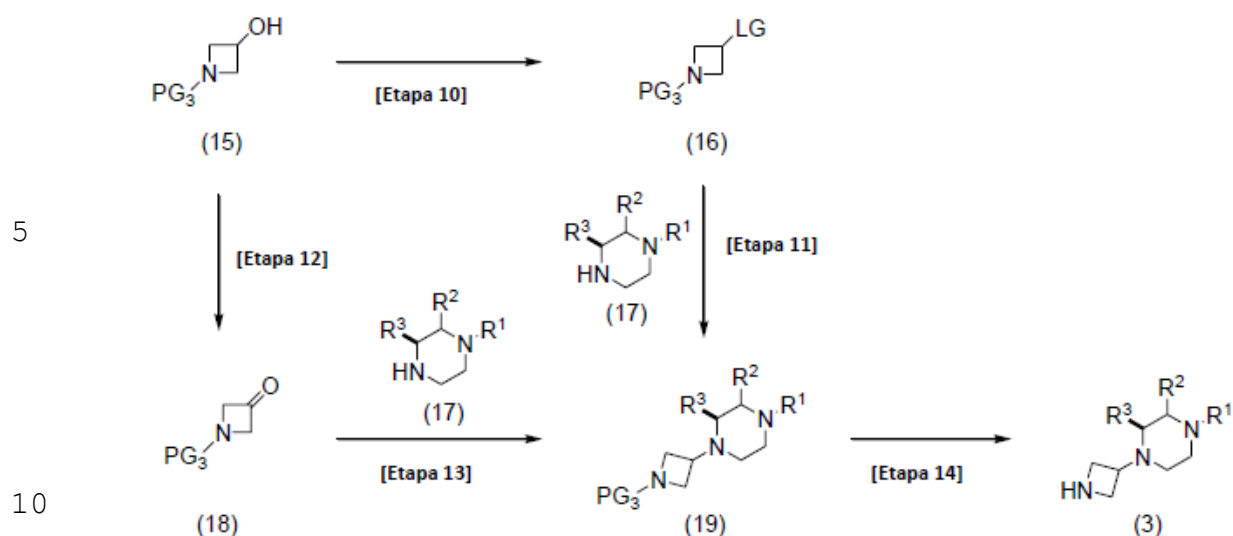
[0045] [Etapa 8]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (13) en condiciones ácidas para convertir una porción acetal en un aldehído y posteriormente realizar una reacción de ciclización para producir compuesto (14). El compuesto (14) puede producirse de manera similar a la etapa 2. Las condiciones para la desprotección varían en función de los tipos del grupo protector para el grupo hidroxifenólico. Por ejemplo, cuando el grupo protector PG¹ para el grupo hidroxifenólico es un grupo protector cuya desprotección puede proceder en las condiciones ácidas empleadas en esta etapa, como un grupo terc-butilo, la reacción de desprotección procede simultáneamente con la ciclización en esta etapa, produciendo compuesto (2).

[0046] [Etapa 9]

Esta etapa es una etapa de remoción del grupo protector para el grupo hidroxifenólico en el compuesto (14) para producir compuesto (2). Las condiciones para la desprotección varían en función de los tipos del grupo protector para el grupo hidroxifenólico. Por ejemplo, cuando se utiliza un grupo éter bencílico como un grupo bencilo como el grupo protector para el grupo hidroxifenólico, el compuesto (2) puede producirse mediante las mismas condiciones de reacción que las empleadas en la etapa 3 para la desprotección.

[0047] [Método de producción 3] Método para producir compuesto (3)



donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la definición; LG es un grupo saliente; y PG^3 es un grupo protector para un grupo amino.]

15 [0048] Con respecto a cada compuesto (15), compuesto (16), compuesto (17), compuesto (18) y compuesto (19), se puede utilizar un producto comercialmente disponible sin modificación alguna, o el compuesto puede producirse de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido. Alternativamente, cada uno de los compuestos

20 puede producirse mediante un método descrito en los Ejemplos de producción en Ejemplos.

[0049] [Etapa 10]

25 Esta etapa es una etapa de conversión del grupo hidroxilo en un compuesto (15) en un grupo saliente para producir compuesto (16). Cuando LG es un átomo de cloro o un átomo de bromo, la etapa es una etapa de halogenación del compuesto (15) en presencia de trifenilfosfina utilizando tetraclorometano o tetrabromometano para

30 producir compuesto (16). El disolvente que se desea utilizar en la reacción no se limita particularmente en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede

utilizar un disolvente tipo éter como tetrahidrofurano; un disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente que contiene halógeno, como diclorometano y cloroformo; o un disolvente mezclado que comprende cualquiera de dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. También se puede utilizar tetraclorometano o tetrabromometano como el disolvente. Se puede utilizar trifenilfosfina en una cantidad que oscila entre 1 y 5 equivalentes en relación a la cantidad de compuesto (15). Se puede utilizar tetraclorometano o tetrabromometano en una cantidad que oscila entre 1 equivalente y una cantidad de disolvente en relación con la cantidad del compuesto (15). La temperatura de reacción oscila entre 0°C y una temperatura de reflujo, el tiempo de reacción oscila entre 5 minutos y 48 horas.

[0050] El compuesto (16) puede producirse a través del compuesto (15) mediante el método descrito en cualquiera de las etapas alternativas (3), (4), y (5) mencionadas a continuación.

[0051] Etapa alternativa (3): el compuesto (15) puede convertirse en compuesto (16) mediante la reacción en condiciones ácidas. El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado, en la medida en que el disolvente pueda disolver material de inicio y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede utilizar un disolvente tipo éter como dietil éter, agua, acetato de etilo, o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes mencionados. En la reacción, se puede agregar un catalizador de transferencia de fase como bromuro de tetrabutilamonio en una cantidad que oscila entre una cantidad catalítica y 2 equivalentes en relación con la cantidad de compuesto (15). Como ácido, se puede utilizar ácido hidroclicórico, ácido bromhídrico y similares.

Para lograr un buen rendimiento, se puede agregar ácido sulfúrico. La temperatura de reacción oscila entre 0°C y temperatura ambiente y el tiempo de reacción oscila entre 5 minutos y 48 horas.

5 [0052] Etapa alternativa (4): se puede producir compuesto (16) mediante la reacción del compuesto (15) con cloruro de tionilo. El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado, en la medida en que el disolvente pueda disolver material de inicio y no
10 inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede utilizar un disolvente tipo hidrocarburo aromático como benceno y tolueno; un disolvente tipo nitrilo como acetonitrilo; un disolvente que contiene halógeno como cloroformo y diclorometano; o un disolvente mezclado que comprende dos o
15 más de los disolventes mencionados, y se puede utilizar cloruro de tionilo como el disolvente. Para lograr un buen rendimiento, se puede agregar una cantidad catalítica de piridina. Se puede utilizar cloruro de tionilo en una cantidad que oscila entre 1 equivalente y una cantidad de
20 disolvente en relación con la cantidad del compuesto (15). La temperatura de reacción oscila entre 0°C y una temperatura de reflujo y el tiempo de reacción oscila entre 5 minutos y 48 horas.

 [0053] Etapa alternativa (5): se puede producir
25 compuesto (16) mediante la reacción del compuesto (15) con un haluro de fósforo. El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede
30 utilizar disolvente tipo éter como dietiléter; un disolvente tipo nitrilo como acetonitrilo; un disolvente que contiene halógeno como diclorometano y cloroformo; o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los

disolventes anteriormente mencionados. Como el haluro de fósforo, se puede utilizar oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y similar. El haluro de fósforo puede utilizarse en una cantidad entre 0.33 y 3 equivalentes en relación con la cantidad del compuesto (15). La temperatura de reacción oscila entre 0°C y una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción oscila entre 5 minutos y 48 horas.

[0054] Cuando LG es un éster de ácido sulfónico como un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo, la etapa es una etapa de reacción del compuesto (15) con un cloruro de ácido sulfónico o un anhídrido de ácido sulfónico en condiciones básicas para producir compuesto (16). El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede utilizar un disolvente tipo éter como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano; un disolvente tipo hidrocarburo aromático como benceno y tolueno; un disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente tipo sulfóxido como dimetilsulfóxido; un disolvente que contiene halógeno como diclorometano o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como base, se puede utilizar trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similar. Como cloruro de ácido sulfónico, se puede utilizar cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similar. Como anhídrido de ácido sulfónico, se puede utilizar anhídrido de ácido metanosulfónico, anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, anhídrido de ácido p-toluenosulfónico y similar. La base puede utilizarse en una

cantidad de 1 a 5 equivalentes en relación con la cantidad de compuesto (15). Se puede utilizar cloruro de ácido sulfónico o anhídrido de ácido sulfónico en una cantidad entre 1 y 3 equivalentes en relación con la cantidad del compuesto (15). La temperatura de reacción oscila entre 0°C y temperatura ambiente, y el tiempo de reacción oscila entre 5 minutos y 48 horas.

[0055] [Etapla 11]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (16) con compuesto (17) o una sal de este en presencia de una base para producir compuesto (19). El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede utilizar un disolvente tipo éter como tetrahidrofurano y dietiléter; un disolvente tipo hidrocarburo aromático como benceno y tolueno; un disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente tipo alcohol como metanol y etanol; un disolvente que contiene halógeno como diclorometano y cloroformo; un disolvente tipo nitrilo como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente tipo sulfóxido como dimetilsulfóxido; un disolvente básico como piridina; un disolvente tipo éster como acetato de etilo; o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes anteriormente mencionados. Como la base a utilizar en la reacción, se puede utilizar trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, DBU, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de potasio y similar y el compuesto (17) en sí mismo. El compuesto (17) puede utilizarse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferentemente 1 a 2 equivalentes, en relación con la cantidad del compuesto (16). La base puede utilizarse en una cantidad de 1

equivalente a una cantidad en exceso en relación con la cantidad del compuesto (16). La temperatura de reacción oscila entre 0°C y una temperatura de reflujo y el tiempo de reacción oscila entre 10 minutos y 48 horas.

5 [0056] [Etapa 12]

Esta etapa es una etapa de oxidación del compuesto (15) para producir compuesto (18). El disolvente que se desea utilizar en la reacción no está particularmente limitado en la medida en que el disolvente pueda disolver materiales de inicio y no inhiba la reacción, y se puede utilizar disolvente que contiene halógeno como diclorometano y cloroformo; un disolvente tipo hidrocarburo aromático como benceno y tolueno; un disolvente tipo amida como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidinona; un disolvente tipo éster como acetato de etilo; un disolvente tipo nitrilo como acetonitrilo y propionitrilo; un disolvente tipo sulfóxido como dimetilsulfóxido; acetona; un disolvente mezclado que comprende dos o más de los disolventes anteriormente mencionados o similar. Como agente oxidante que se desea utilizar en la reacción, se puede utilizar dióxido de manganeso, clorocromato de piridonio, dicromato de piridinio, agente activador del sulfóxido de dimetilo, perrutenato de tetrapropilamonio, diclorotris(trifenilfosfina)rutenio (II), 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (periodinano de Dess-Martin), 1-óxido de 1-hidrox-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (IBX) y similar. El agente oxidante puede utilizarse en una cantidad que oscila entre una cantidad catalítica y una cantidad en exceso en relación con la cantidad de compuesto (15). Cuando la oxidación se realiza utilizando un agente activador de sulfóxido de dimetilo, se puede utilizar un anhídrido ácido como anhídrido acético y anhídrido trifluoroacético, un cloruro

10

15

20

25

30

ácido como cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo; cloro, N-clorosuccinimida y similar como agente activador. Se puede utilizar sulfóxido de dimetilo en una cantidad de 1 a 20 equivalentes en relación con la cantidad de agente activador. Cuando se utiliza perrutenato de tetrapoli-amino o diclorotris(trifenilfosfina)rutenio (II) en una cantidad catalítica, es posible utilizar un agente oxidante como N-óxido de N-metilmorfolina o bis(trimetilsilil)peróxido simultáneamente. La temperatura de reacción varía en función de los tipos de agente oxidante que se desea utilizar y oscila entre -78°X y una temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción oscila entre 10 minutos y 96 horas.

[0057] [Etapa 13]

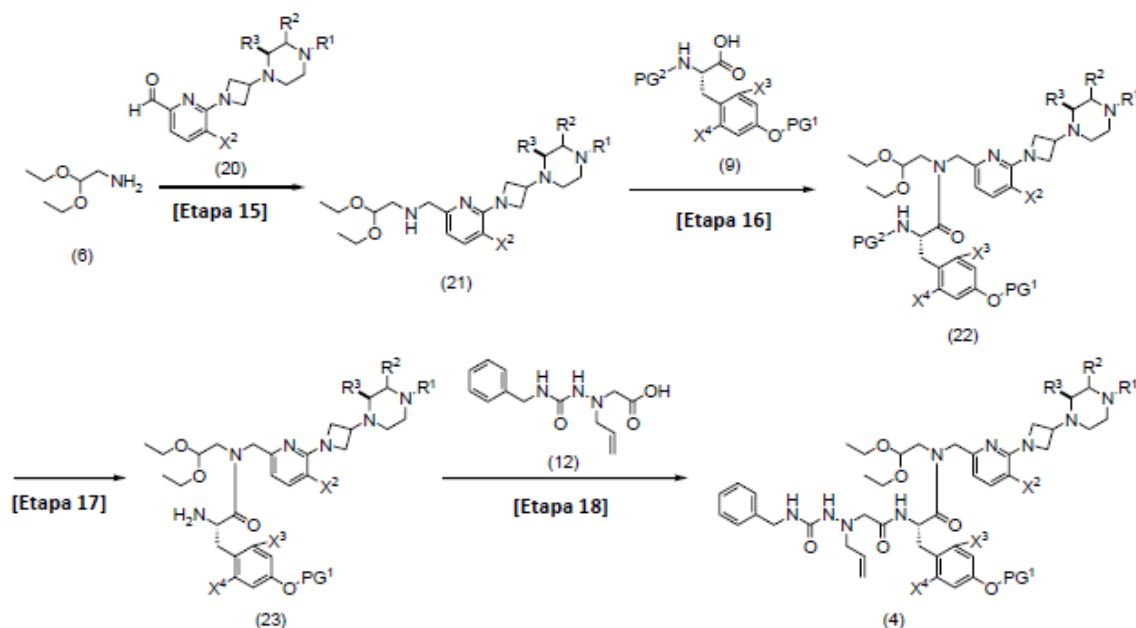
Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (18) con compuesto (17) o una sal de este para realizar aminación reductora, produciendo así compuesto (19). El compuesto (19) puede producirse de manera similar a la etapa 4.

[0058] [Etapa 14]

Esta etapa es una etapa de remoción del grupo protector para el grupo amino en compuesto (19) para producir compuesto (3). Las condiciones para la desprotección varían en función de los tipos del grupo protector para el grupo amino. Por ejemplo, cuando se utiliza un grupo tipo bencilo como grupo bencilo y un grupo benzhidrilo, un grupo benciloxicarbonilo (Cbz o Z) o similar como el grupo protector para el grupo amino, las condiciones para la desprotección son aquellas condiciones empleadas en un método de hidrogenación catalítica que es el mismo que el empleado en la Etapa alternativa (2) en etapa 6 o aquellas condiciones generalmente empleadas para remover un grupo bencilo, y se puede producir compuesto (3) empleando las condiciones. Cuando se utiliza un grupo terc-

butiloxicarbonilo (Boc) o similar como el grupo protector para el grupo amino, las condiciones para la desprotección a emplear son condiciones ácidas utilizando ácido hidroclicórico, ácido trifluoroacético o similar, condiciones que utilizan un ácido de Lewis como cloruro de aluminio y bromuro de zinc, condiciones que utilizan fluoruro de tetrabutilamonio o similar, condiciones que utilizan un compuesto de sililo como yoduro de trimetilsililo, cloruro de trimetilsililo y tetraclorosilano y similar.

[0059] [Método de producción 4] Método para producir compuesto (4)



donde R^1 , R^2 , R^3 , X^2 , X^3 , X^4 , PG^1 y PG^2 son como se definieron en las definiciones.

[0060] Respecto del compuesto (20), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin modificación. Alternativamente, el compuesto puede producirse de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido. El compuesto también puede producirse empleando un método descrito en los Ejemplos de producción en Ejemplos, el Método de producción 5 o similar.

[0061] Respecto de cada compuesto (6), el compuesto (9) y el compuesto (12), se pueden utilizar un compuesto comercialmente disponible sin modificación. Alternativamente, los compuestos pueden producirse respectivamente de productos comercialmente disponibles mediante un método conocido.

[0062] [Etapa 15]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (20) con compuesto (6) o una sal de este para realizar una aminación reductora, produciendo así compuesto (21). El compuesto (21) puede producirse de manera similar a la etapa 4.

[0063] [Etapa 16]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (21) o una sal de este con compuesto (9) o una sal de este en presencia de un agente condensador para producir compuesto (22). El compuesto (22) puede producirse de manera similar a la etapa 5.

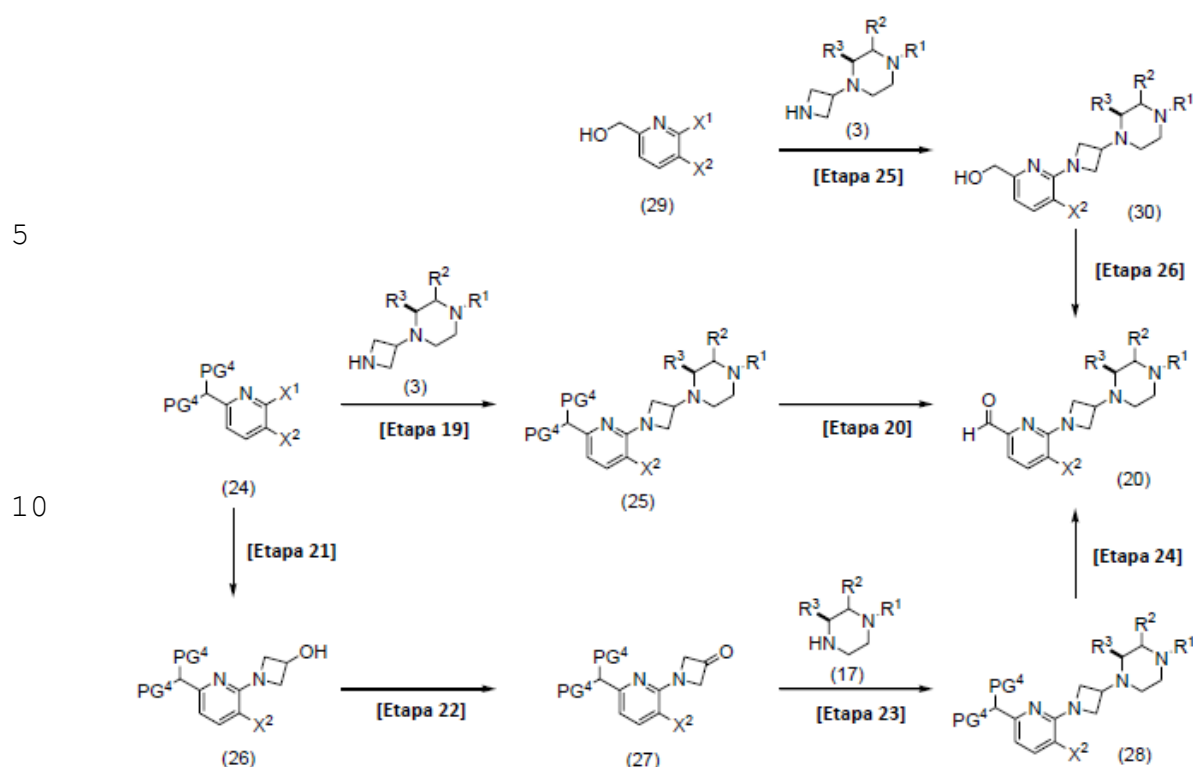
[0064] [Etapa 17]

Esta etapa es una etapa de remoción del grupo protector para el grupo amino en el compuesto (22) para producir compuesto (23). El compuesto (23) puede producirse de manera similar a la etapa 6.

[0065] [Etapa 18]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (23) o una sal de este con compuesto (12) o una sal de este en presencia de un agente condensador para producir compuesto (4). El compuesto (4) puede producirse de manera similar a la etapa 5.

[0066] [Método de producción 5] Método para producir compuesto (20)



donde R¹, R², R³, X¹ y X² son como se definen en la definición; y PG⁴ es un grupo protector para un aldehído.

[0067] Con respecto al compuesto (3), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin modificación. Alternativamente, el compuesto puede producirse de un compuesto comercialmente disponible mediante un método conocido. El compuesto también puede producirse empleando un método descrito en los Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 3 o similar.

[0068] Con respecto a cada uno del compuesto (17), compuesto (24) y compuesto (29), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin modificación o el compuesto puede producirse de un compuesto comercialmente disponible mediante un método conocido. Cada uno de los compuestos puede producirse mediante un método descrito en los Ejemplos de producción en Ejemplos.

[0069] [Etapa 19]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (24) con compuesto (3) o una sal de este para producir compuesto (25). El compuesto (25) puede producirse de manera similar a la etapa 1.

5 [0070] [Etapa 20]

Esta etapa es una etapa de remoción del grupo protector para el grupo aldehído en compuesto (25) para producir compuesto (20). Las condiciones para la desprotección varían en función de los tipos de grupo protector para el grupo aldehído. Por ejemplo, cuando se utiliza un grupo protector tipo acetal como el grupo protector para el grupo aldehído, el compuesto (20) se puede producir mediante las condiciones para la desprotección que son aquellas generalmente empleadas para la remoción de un acetal, como condiciones empleadas en un método para reaccionar en condiciones ácidas utilizando ácido fórmico, ácido p-toluenosulfónico o similar.

[0071] [Etapa 21]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (24) con azetidín-3-ol o una sal de este para producir compuesto (26). El compuesto (26) puede producirse de manera similar a la etapa 1.

[0072] [Etapa 22]

Esta etapa es una etapa de oxidación del compuesto (26) para producir compuesto (27). El compuesto (27) puede producirse de manera similar a la etapa 12.

[0073] [Etapa 23]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (27) con compuesto (17) para realizar aminación reductora, produciendo así compuesto (28). El compuesto (28) puede producirse de manera similar a la etapa 4.

[0074] [Etapa 24]

Esta es una etapa de remoción del grupo protector para el grupo aldehído en el compuesto (28) para producir compuesto (20). El compuesto (20) puede producirse de manera similar a la etapa 20.

[0075] [Etapa 25]

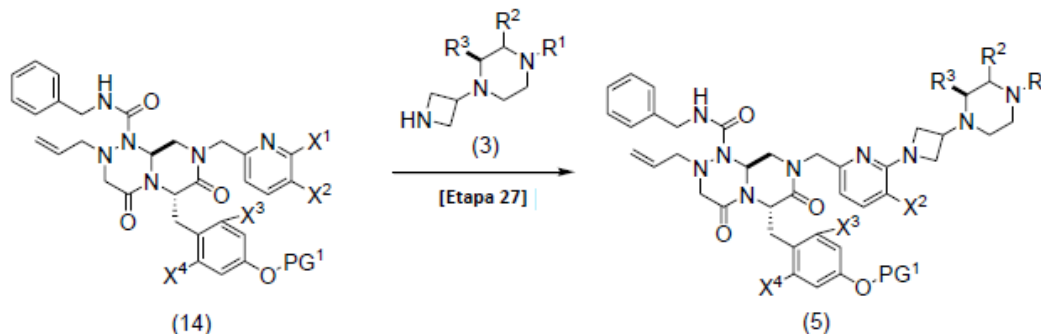
Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (29) con compuesto (3) o una sal de este para producir compuesto (30). El compuesto (30) puede producirse de manera similar a la etapa 1.

[0076] [Etapa 26]

Esta etapa es una etapa de oxidación del compuesto (30) para producir compuesto (20). El compuesto (20) puede producirse de manera similar a la etapa 12.

[0077] [Método de producción 6] Método para producir

compuesto (5)



donde R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴ y PG¹ son como se definen en la definición.

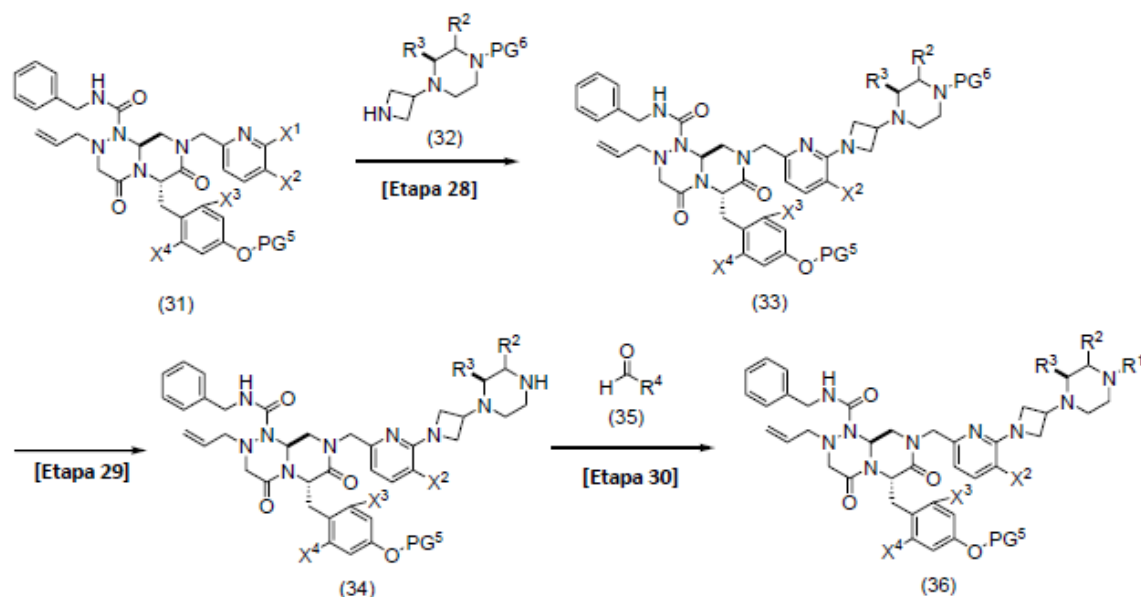
[0078] Respecto del compuesto (3), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin modificación. Alternativamente, el compuesto puede producirse de un compuesto comercialmente disponible mediante un método conocido. El compuesto también puede producirse empleando un método descrito en los Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 3 o similar.

[0079] El compuesto (14) puede producirse de un compuesto comercialmente disponible mediante un método conocido, y también puede producirse empleando un método descrito en los Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 2 o similar.

[0080] [Etapa 27]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (14) con compuesto (3) o una sal de este para producir compuesto (5). El compuesto (5) puede producirse de manera similar a la etapa 1.

[0081] [Método de producción 7] Método para producir el compuesto (36)



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

[0082] El compuesto (31) puede producirse de un compuesto comercialmente disponible mediante un método conocido, y puede producirse empleando un método descrito

en los Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 2, o similar.

5 [0083] Con respecto al compuesto (32), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin modificación. Alternativamente, el compuesto puede producirse de un compuesto comercialmente disponible mediante un método conocido. Alternativamente, el compuesto también puede producirse empleando un método descrito en los Ejemplos de producción en Ejemplos, Método de producción 3 o similar.

10 [0084] Con respecto al compuesto (35), se puede utilizar un compuesto comercialmente disponible sin modificación. Alternativamente, el compuesto puede producirse de un compuesto comercialmente disponible mediante un método conocido.

15 [0085] [Etapa 28]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (31) con un compuesto (32) o una sal de este para producir compuesto (33). El compuesto (33) puede producirse de manera similar a la etapa 1.

20 [0086] [Etapa 29]

Esta etapa es una etapa de remoción del grupo protector PG⁶ para el grupo amino en el compuesto (33) para producir compuesto (34). Las condiciones para la desprotección varían en función de los tipos del grupo protector para el grupo amino. Por ejemplo, cuando se utiliza un grupo terc-butiloxicarbonilo o similar como grupo protector para el grupo amino, el compuesto (34) puede producirse mediante una condición para la desprotección similar a la empleada en la etapa 14.

25 [0087] [Etapa 30]

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (34) o una sal de este con compuesto (35) para realizar

[0088] [Método de producción 8] Método para producir compuesto (1B)



15 [0089] El método para producir compuesto (1B) que es un compuesto representado por la fórmula (1) donde X⁵ es -P(=O)(OH)₂ se menciona a continuación.

Esta etapa es una etapa de reacción de un grupo hidroxí fenólico en el compuesto (1A) con un agente esterificante de fosfato como oxícloruro de fósforo, posteriormente llevando a cabo un post-tratamiento del producto resultante con una solución de hidróxido de sodio acuosa o similar, y neutralizando el producto tratado, produciendo compuesto (1B). La temperatura de reacción es preferentemente 0°C o menor, y el tiempo de reacción es preferentemente 10 minutos a 3 horas. La cantidad de agente esterificante de fosfato es preferentemente 1 a 5 veces equivalente en relación con la cantidad de compuesto (1A).

30 [0091] Después de completar cada método o cada etapa, se puede recolectar un compuesto deseado en cada etapa de una mezcla de reacción de conformidad con un método convencional.

[0092] Los métodos típicos para producir compuesto (1) son como se menciona a continuación. Cada uno de los compuestos de material de inicio y los reactivos utilizados en la producción del compuesto (1) pueden tener una forma de una sal o un solvato como hidrato y pueden variar en función de los tipos de los materiales de inicio, los disolventes utilizados y similar y no están particularmente limitados en la medida en que no inhiban la reacción. Los disolventes utilizados pueden variar en función de los tipos de materiales de inicio, reactivos y similar y no están particularmente limitados en la medida en que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de inicio. Cuando se produce el compuesto (1) en forma libre, la forma libre puede convertirse en una sal o un solvato en que se puede formar el compuesto (1) mediante método convencional.

[0093] Cuando se produce compuesto (1) en la forma de una sal o un solvato, la sal o el solvato pueden convertirse en forma libre de compuesto (1) mediante un método convencional.

[0094] Varios isómeros (por ejemplo, un isómero geométrico, un isómero óptico, un rotámero, un estereoisómero, un tautómero) del compuesto (1) o un intermedio de este pueden purificarse y aislarse mediante métodos de separación comunes, como un método de cristalización, un método de sal diastereomérica, un método de resolución enzimática, varios tipos de cromatografía (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía de columna, cromatografía de gases).

[0095] Si se requiere, el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede mezclarse con un aditivo farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica. Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica incluyen

preparaciones orales (por ejemplo, comprimidos, gránulos, un polvo, una cápsula, un jarabe), preparaciones inyectables (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal), y preparaciones para aplicaciones externas (por ejemplo, una preparación transdérmica (un ungüento, un parche cutáneo adhesivo, etc.), gotas para los ojos, gotas para la nariz, un supositorio).

[0096] Una preparación sólida como comprimidos, una cápsula, gránulos y un polvo pueden contener generalmente entre un 0.001 y un 99.5% en masa, preferentemente entre un 0.001% y un 90% en masa del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0097] Cuando se ha de producir una preparación sólida para administración oral, se puede agregar un excipiente, un ligante, un agente desintegrante, un agente lubricante, un agente colorante y similar como se requiere para que el compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable para producir comprimidos, gránulos, polvo, cápsula o similar mediante un método convencional. De ser necesario, los comprimidos, los gránulos, el polvo, la cápsula o similar pueden someterse a un revestimiento de película.

[0098] Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz, y celulosa cristalina, los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa y los ejemplos del agente desintegrantes incluyen carboximetilcelulosa de calcio y croscarmelosa de sodio.

[0099] Los ejemplos del agente lubricante incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio y los ejemplos del agente colorante incluyen sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo y óxido de titanio.

[0100] Los ejemplos de un agente de revestimiento con película incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metil celulosa.

5 [0101] Los ejemplos de los aditivos anteriormente mencionados no se limitan a sustancias mencionadas anteriormente.

10 [0102] Cuando se ha de producir una preparación inyectable (por ejemplo, para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), la preparación inyectable puede producirse mediante un método convencional agregando un modificador de pH, un agente tampón, un agente de suspensión, una ayuda para la disolución, un agente anti-oxidante, un agente conservante (un agente antiséptico), un agente de tonicidad y similar
15 al compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Como se requiere. La preparación inyectable puede liofilizarse para preparar una preparación liofilizada que puede disolverse inmediatamente antes del uso. La preparación inyectable puede administrarse por vía
20 intravenosa, subcutánea, intramuscular o similar.

[0103] Los ejemplos del modificador de pH y el agente tampón incluyen un ácido orgánico o un ácido inorgánico y/o una sal de este, hidróxido de sodio y meglumina, y los ejemplos del agente de suspensión incluyen metilcelulosa,
25 polisorbato 80 y carboximetilcelulosa de sodio. Los ejemplos de agente de solubilización incluyen polisorbato 80 y monolaurato de sorbitán polioxietilenado, los ejemplos del agente antioxidante incluyen ácido ascórbico y α -tocoferol, los ejemplos del agente conservante incluyen
30 paraoxibenzoato de metilo y paraoxibenzoato de etilo y los ejemplos del agente de tonicidad incluyen glucosa, cloruro de sodio y manitol. Estos componentes no se limitan a las sustancias anteriormente mencionadas.

[0104] La solución inyectable puede contener generalmente compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad entre 0.000001% un 99.5% en masa, preferentemente un 0.000001% y un 90% en masa.

5 [0105] Cuando se produce una preparación para la aplicación externa, la preparación puede producirse de forma convencional agregando una materia prima básica al compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y de ser necesario, agregando además el agente emulsionante,
10 el agente conservante, el modificador de pH, el agente colorante y similar anteriormente mencionados a la mezcla resultante, produciendo una preparación transdérmica (por ejemplo, un ungüento, un parche cutáneo adhesivo), gotas para los ojos, gotas para la nariz, un supositorio y
15 similar.

[0106] Como materia prima básica a utilizar, se pueden utilizar varias materias primas que han sido utilizadas convencionalmente en fármacos, cuasi fármacos, cosméticos y similar. Los ejemplos de la materia prima básica incluyen
20 materia prima como aceite vegetal/animal, aceite mineral, un aceite de éster, una cera, un alcohol volátil y agua purificada.

[0107] La preparación para aplicación externa puede contener generalmente compuesto (1) o una sal
25 farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de 0.000001% y un 99.5% en masa, preferentemente entre un 0.000001% y un 90% en masa.

[0108] La dosis de la medicina de conformidad con la presente invención varía generalmente en función de las
30 condiciones corporales, las edades, los sexos, los pesos corporales y similares y puede ser una cantidad suficiente para desarrollar un efecto deseado. Por ejemplo, en el caso de un adulto humano, aproximadamente entre 0.1 y 5000 mg

(preferentemente entre 0.5 y 1000mg) por día se administran una vez diaria o varios días o en 2 a 6 dosis diarias divididas.

5 [0109] El compuesto de conformidad con la presente invención incluye una forma isotópicamente etiquetada del compuesto (1). La forma isotópicamente etiquetada es sustancialmente igual que el compuesto (1), excepto que al menos un átomo se sustituye con un átomo que tiene una masa atómica diferente o un número de masa atómica diferente de
10 la usualmente encontrada naturalmente. Los ejemplos del isótopo que puede incorporarse en el compuesto (1) incluyen un isótopo de hidrógeno, un isótopo de carbono, un isótopo de nitrógeno, un isótopo de oxígeno, un isótopo de fósforo, un isótopo de flúor, un isótopo de yodo o un isótopo de cloro como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I y ^{125}I .
15

[0110] El compuesto (1) que contiene el isótopo y/u otro isótopo o un derivado farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, una sal) se incluye en el alcance del compuesto de conformidad con la invención. El compuesto
20 isotópicamente etiquetado de conformidad con la presente invención, por ejemplo, un compuesto donde un isótopo radioactivo como ^3H y ^{14}C se incorpora, es útil para un medicamento o un ensayo de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos ^3H y ^{14}C se consideran como útiles por la facilidad de la preparación y detección de este. Los
25 isótopos ^{11}C y ^{18}F se consideran útiles para TEP (tomografía de emisión de positrones), un isótopo ^{125}I se considera útil para SPECT (tomografía computada de emisión monofotónica) y todos los isótopos son útiles para imágenes cerebrales. La
30 sustitución por un isótopo más pesado como ^2H proporciona una ventaja terapéutica como el aumento en la vida media *in vivo*, la reducción en una cantidad de dosis necesaria o similar debido a una mayor estabilidad metabólica, y por

ende se considera útil en algunas situaciones. Una forma isotópicamente etiquetada del compuesto (1) puede prepararse constantemente llevando a cabo el procedimiento divulgado en los Ejemplos mencionados a continuación
5 utilizando un reactivo isotópicamente etiquetado aplicable en lugar de un reactivo no etiquetado de isótopo.

[0111] El compuesto (1) puede utilizarse como una sonda química para capturar una proteína objetivo de un compuesto de peso molecular bajo fisiológicamente activo.
10 Es decir, el compuesto (1) puede convertirse en una sonda de cromatografía de afinidad, una sonda de cromatografía de fotoafinidad o similar introduciendo un grupo de etiquetado, un ligante o similar en una porción del compuesto (1) que es diferente de una porción estructural esencial al
15 desarrollo de la actividad del compuesto por una técnica divulgada en J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, No.5 2003, p492-498, International Publication No. 2007/139149 o similar.

[0112] Los ejemplos del grupo de etiquetado, el
20 ligante, o similar a utilizar en la sonda química incluyen grupos mencionados en los grupos (1) a (5) a continuación:

(1) un grupo de etiquetado de proteína como un grupo de etiquetado de fotoafinidad (por ejemplo, un grupo benzoílo, un grupo benzofenona, un grupo azida, un grupo
25 carbonilazida, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo nitro) y un grupo de afinidad química (por ejemplo, un grupo cetona donde un átomo carbono alfa está sustituido por un átomo de halógeno, un grupo carbamoílo, un grupo de éster, un grupo alquiltio, un
30 aceptador Michael como un grupo cetona α,β no saturada y un grupo éster α,β no saturado y un grupo oxirano);

(2) un ligante escindible como -S-S-, -O-Si-O-, un grupo monosacárido (por ejemplo, un grupo glucosa, un grupo

de galactosa) o un grupo disacárido (por ejemplo, un grupo lactosa) y un ligante oligopéptido capaz de escindirse mediante reacción enzimática;

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

(4) un grupo de etiquetado radioactivo como ^{125}I , ^{32}P , ^3H y ^{14}C ; y un grupo de etiquetado fluorescente como fluoroceína, rodamina, dansilo, umbelliferona, a 7-nitrofurazanilo, grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il) propionilo; un grupo de luminiscencia química como luciferina y luminol; un
10 marcador capaz de detectar un ión metálico pesado como un ión metálico lantanoide y un ión de radio;

15 (5) un grupo capaz de estar enlazado por un vehículo sólido como perlas de vidrio, un lecho de vidrio, una placa de microtitulación, una perla de agarosa, un lecho de agarosa, una perla de poliestireno, un lecho de poliestireno, una perla de nilón y un lecho de nilón y
20 otros.

Una sonda preparada mediante la introducción de un grupo de etiquetado o similar seleccionado del grupo que consiste de los ítems anteriormente mencionados (1) a (5) en el compuesto (1) mediante un método descrito en las
25 publicaciones anteriormente mencionadas que es útil para buscar un objetivo de descubrimiento de fármaco nuevo y similar.

Ejemplos

[0113] El compuesto de conformidad con la presente
30 invención se puede producir mediante los métodos que se describen en Ejemplos de producción y Ejemplos como se menciona continuación. Sin embargo, estos Ejemplos tienen solo propósitos ilustrativos y el compuesto de conformidad

con la presente invención no se limita de ninguna manera a los Ejemplos específicos que se mencionan a continuación.

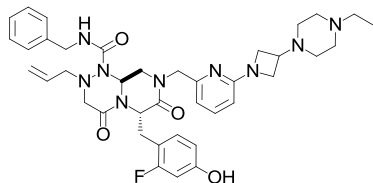
[0114] En los Ejemplos de producción y en los Ejemplos, al menos que se indique específicamente lo contrario, el
5 gel de sílice para purificación mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice fue GEL DE SÍLICE YMC (YMC Co., Ltd, código de catálogo: SL06I52W), el gel de sílice para purificación mediante el uso de cromatografía NH en columna de gel de sílice fue gel de sílice NH (Fuji
10 Silysia Chemical LTD., código de catálogo: DM2035), el gel de sílice para purificación mediante el uso de cromatografía ODS en columna de gel de sílice fue YAMAZEN GEL ODS-SM (YAMAZEN Corporation, código de catálogos: W113, W116, etc.), el plato TLC para purificación mediante el uso
15 de gel de sílice cromatografía de capa fina fue gel de sílice TLC 60F₂₅₄ (Merck KGaA, código de catálogo: 1.05715.0001), y el plato TLC para purificación mediante el uso de cromatografía de capa fina de gel de sílice NH fue plato de gel de sílice NH TLC (Fuji Silysia Chemical LTD.,
20 código de catálogo: T050908).

[0115] Las abreviaturas que se usaron en la presente son como se indica a continuación:

NMP: N-metilpirrolidinona
THF: tetrahidrofurano
25 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TFA: ácido trifluoroacético
30 DMF: N,N-dimetilformamida
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
[0116] [Ejemplo 1]

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

5



10

15

20

25

30

A una mezcla de solución de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (397 mg, 0.689 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-6 y NMP (10 mL) se agregó una mezcla (1.16 g) de 1-(azetidin-3-il)-4-etilpiperazina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 1-3-2 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con un microondas a 140°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua a la misma, posteriormente la solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y una capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1), para proporcionar el compuesto del título (402 mg, Rendimiento: 80%).

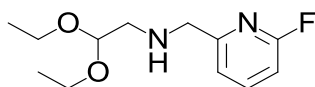
Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.00(3H, t, J = 6.8 Hz), 2.10-2.65(10H, m), 3.10-3.21(2H, m), 3.41-3.74(8H, m), 3.84-3.89(1H, m), 3.95-4.05(2H, m), 4.17-4.23(2H, m), 4.51(1H, dd, J = 6.8 Hz, 15.6 Hz), 4.95(1H, d,

J = 13.6 Hz), 5.20-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 5.82-5.87 (1H, m), 6.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 11.2 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 8.8 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.80-6.86 (1H, m), 7.20-7.31 (3H, m), 7.35-7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 726.57 [M+H]⁺.

[0117] [Ejemplo de producción 1-1-1]

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



A una mezcla de solución de un producto comercialmente disponible de 2,2-dietoxietan-1-amina (926 µL, 6.39 mmol), THF (10.0 mL) y ácido acético (1.00 mL) se agregó un producto comercialmente disponible de 6-fluoropiridina-2-carbaldehído (800 mg, 6.39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Posteriormente, triacetoxiborohidruro de sodio (2.71 g, 12.8 mmol) se agregó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora y 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó hidrógeno carbonato de sodio y agua para finalizar la reacción. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1 : 1), y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1), para proporcionar el compuesto del título (1.14 g, Rendimiento: 74%).

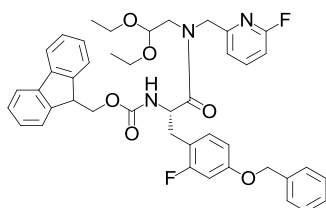
Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.22 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.76 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.50-3.61 (2H, m), 3.65-

3.76(2H, m), 3.89(2H, s), 4,64(1H, t, J = 5.5 Hz), 6.80(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.2 Hz), 7.22(1H, dd, J = 2.4 Hz, 7.3 Hz), 7.74(1H, q, J = 7.9 Hz).

[0118] [Ejemplo de producción 1-1-2]

5 9H-Fluoren-9-ilmetil N-((1S)-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1-(2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)etil)carbamato

10



15

20

25

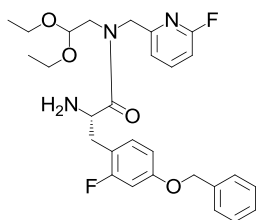
A una mezcla de solución de (2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)amina (3.50 g, 14,4 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-1 y diclorometano (25 mL) se agregaron ácido (2S)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoico (7.76 g, 15.1 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-2-7, N-metilmorfolina (2.06 mL, 18.7 mmol) y HATU (6.04 g, 15.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se agregaron hidrógeno carbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la solución resultante se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar un producto en bruto (14,4 g) del compuesto del título. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 758.50 [M+Na]⁺.

30

[0119] [Ejemplo de producción 1-1-3]

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

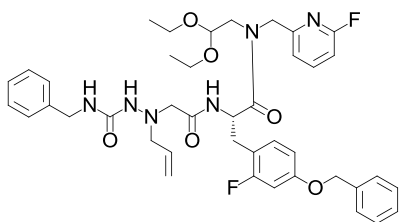


A una mezcla de solución de 9H-fluoren-9-ilmetil N-((1S)-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-1-((2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)etil)carbamato que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-2 (14,4 g) y THF (30 mL) se agregó dietilamina (5.27 mL, 50.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, metanol, agua y heptano se agregaron al residuo, y la mezcla resultante se repartió. Una capa acuosa se lavó con heptano, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1 : 1, y posteriormente acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (6.87 g, Rendimiento: 93%).

ESI-MS (m/z): 514,32 [M+H]⁺.

[0120] [Ejemplo de producción 1-1-4]

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



5

10

15

20

25

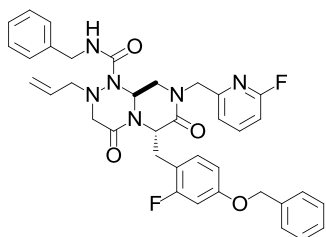
30

A una mezcla de solución de (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (4,87 g, 9.48 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-3 y diclorometano (100 mL) se agregaron una sustancia conocida (WO2009148192) ácido 2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino) acético (2.62 g, 9.95 mmol), trietilamina (2.64 mL, 19.0 mmol) y HBTU (3.96 g, 10.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo y posteriormente acetato de etilo : metanol = 30 : 1) para proporcionar el compuesto del título (7.28 g, Rendimiento: cuantitativo).

ESI-MS (m/z): 759.43 [M+H]⁺.

[0121] [Ejemplo de producción 1-1-5]

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



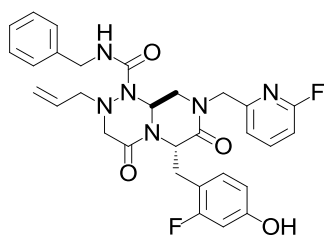
Una solución mezcla de (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-

3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (7.28 g, 9.48 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-4 y ácido fórmico (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, una solución acuosa de amoníaco se agregó al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título (5.04 g, Rendimiento: 80%).

ESI-MS (m/z): 667.39 [M+H]⁺.

[0122] [Ejemplo de producción 1-1-6]

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



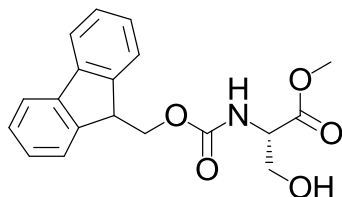
A una mezcla de solución de (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-(benciloxi)-2-fluorofenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (5.04 g, 7.56 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-5 y TFA (20 mL) se agregó tioanisol (3.55 mL, 30.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y 50 minutos. La

mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, hidrógeno carbonato de sodio y agua se agregaron al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) para proporcionar el compuesto del título (4,34 g, Rendimiento: cuantitativo).

ESI-MS (m/z): 577.31 [M+H]⁺.

[0123] [Ejemplo de producción 1-2-1]

Metil (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-hidroxipropanoato



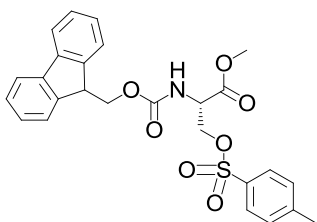
A una mezcla de solución de un producto comercialmente disponible de hidrocloruro de metil éster L-serina (10.0 g, 64,3 mmol), 1,4-dioxano (15 mL) y agua (90 mL) se agregó hidrógeno carbonato de sodio (10.8 g, 129 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 9H-fluoren-9-ilmetilcarbonato (21.7 g, 64,3 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se agregó a la solución resultante a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces, y una capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, éter dietílico y heptano se

agregaron al residuo resultante, y un precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (22.3 g, Rendimiento: cuantitativo).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.00-2.15(1H, m), 3.81(3H, s), 3.89-4.07(2H, m), 4.20-4.28(1H, m), 4.39-4.53(3H, m), 5.63-5.74(1H, m), 7.29-7.37(2H, m), 7.38-7.46(2H, m), 7.55-7.65(2H, m), 7.74-7.82(2H, m).

[0124] [Ejemplo de producción 1-2-2]

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



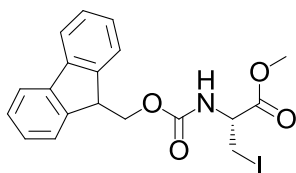
A una mezcla de solución de (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-hidroxipropanoato de metilo (5.00 g, 14,6 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-2-1 y piridina (25 mL) se agregaron 4-dimetilaminopiridina (18.0 mg, 0.146 mmol) y cloruro de p-tolueno sulfonilo (5.58 g, 29.3 mmol) a 0°C , y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 7 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Una capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1N tres veces, después con una solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuosa saturada, y posteriormente con salmuera saturada. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, posteriormente acetato de etilo, éter dietílico y heptano se agregaron al residuo resultante, y posteriormente un precipitado se recogió por filtración

para proporcionar el compuesto del título (6.20 g, Rendimiento: 85%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.37(3H, s), 3.74(3H, s), 4.16-4.23(1H, m), 4.23-4.31(1H, m), 4.32-4.40(2H, m), 4.41-4.48(1H, m), 4.54-4.62(1H, m), 5.63-5.66(1H, m), 7.26-7.37(4H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.56-7.64(2H, m), 7.72-7.81(4H, m).

[0125] [Ejemplo de producción 1-2-3]

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

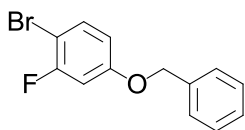


A una mezcla de solución de (2S)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-(((4-metilbenceno)sulfonil)oxi)propanoato de metilo (6.20 g, 12.5 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-2-2 y acetona (50 mL) se agregó yoduro de sodio (9.38 g, 62.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 horas y 50 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y a filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua, después con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y posteriormente salmuera saturada. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, posteriormente éter dietílico y heptano se agregaron al residuo resultante, y un precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (3.82 g, Rendimiento: 68%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.55-3.66(2H, m), 3.84(3H, s), 4,20-4,30(1H, m), 4,35-4,48(2H, m), 4,56-4,62(1H, m), 5.63-5.72(1H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.62(2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.78(2H, d, $J = 7.5$ Hz).

[0126] [Ejemplo de producción 1-2-4]

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

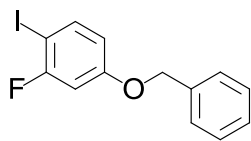


A una mezcla de solución de un producto comercialmente disponible de 4-bromo-3-fluorofenol (15.0 g, 78.5 mmol) y DMF (30 mL) se agregaron carbonato de potasio (21.7 g, 157 mmol) y bromuro de bencilo (10.2 mL, 86.4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y posteriormente a 70°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se agregó agua a la mezcla de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua y posteriormente con salmuera saturada. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 5 : 1) para proporcionar el compuesto del título (22.7 g, Rendimiento: cuantitativo).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.04 (2H, s), 6.65-6.72 (1H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.30-7.45 (6H, m).

[0127] [Ejemplo de producción 1-2-5]

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

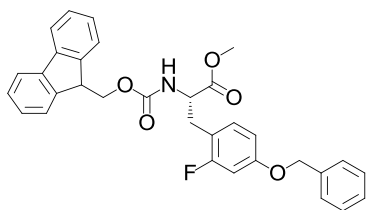


A una mezcla de solución de 4-(benciloxi)-1-bromo-2-fluorobenceno (187 g, 665 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-2-4 y 1,4-dioxano (300 mL) se agregaron yoduro de cobre (I) (12.6 g, 66.1 mmol), yoduro de sodio (200 g, 1.33mol) y N,N'-dimetiletilenodiamina (14,0 mL, 132 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 110 a 115°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente agua y acetato de etilo se agregaron a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se filtró utilizando Celite, y a filtrado se repartió entre una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron utilizando un filtro de vidrio que tenía colocado gel de sílice. El gel de sílice se lavó con acetato de etilo, las capas orgánicas obtenidas se combinaron, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 7 : 1 y posteriormente 4 : 1) para proporcionar el compuesto del título (195 g, Rendimiento: 89%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.04(2H, s), 6.57-6.62(1H, m), 6.73(1H, dd, $J = 2.8 \text{ Hz}, 10.0 \text{ Hz}$), 7.31-7.43(5H, m), 7.55-7.60(1H, m).

[0128] [Ejemplo de producción 1-2-6]

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



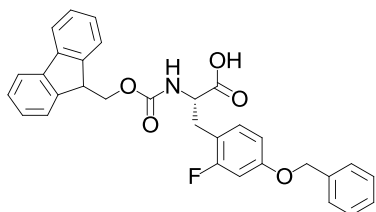
5 Se agregó polvo de zinc (51.6 g, 789 mmol) a ácido clorhídrico 1N (100 mL), la mezcla resultante se sonicó y posteriormente se dejó reposar, y posteriormente se eliminó el flotante de este. Este procedimiento se repitió dos veces. Se agregó agua (300 mL) al residuo de zinc
10 resultante, la solución resultante se agitó y posteriormente se dejó reposar, y posteriormente se eliminó el flotante de este. Este procedimiento se repitió tres veces. Se agregó acetona (300 mL) al producto resultante, la mezcla se agitó y posteriormente se dejó reposar, se
15 eliminó el flotante de este, posteriormente se agregó éter dietílico (300 mL) a la solución, la solución resultante se agitó y posteriormente se dejó reposar, se eliminó el flotante de este, y un residuo se secó bajo presión reducida para proporcionar zinc activado. Al zinc activado se agregaron DMF (120 mL) y yodo (3.36 g, 13.2 mmol) bajo
20 una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución de (2R)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (120 g, 266 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-2-3 en DMF (500 mL) durante
25 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-yodobenceno (104 g, 318 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-2-5, tris(dibencilidaneacetona)paladio (0) (6.00 g, 6.55 mmol) y
30

2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (5.40 g, 13.2 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y 40 minutos. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la solución resultante se filtró utilizando Celite. A filtrado se repartió, y una capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo tres veces. Una capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, posteriormente éter dietílico (1.00 L) y heptano (1.00 L) se agregaron al residuo resultante, y posteriormente un precipitado se recogió por filtración. Éter dietílico (500 mL) y heptano (500 mL) se agregaron al filtrado sólido, y un precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (107 g, Rendimiento: 77%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.03-3.20(2H, m), 3.75(3H, s), 4.20(1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.25-4.38(1H, m), 4.43(1H, dd, $J = 7.1$ Hz, 10.4 Hz), 4.58-4.70(1H, m), 4.99(2H, s), 5.33(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.63-6.72(2H, m), 6.94-7.03(1H, m), 7.26-7.48(9H, m), 7.52-7.62(2H, m), 7.77(2H, d, $J = 7.7$ Hz).

[0129] [Ejemplo de producción 1-2-7]

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



A una mezcla de solución de (2S)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-

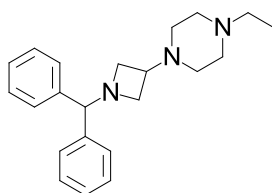
ilmetoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (60.0 g, 114 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-2-6 y acetato de etilo (1331 mL) se agregó yoduro de litio (92.0 g, 685 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 23 horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y un precipitado se recogió por filtración. Al sólido resultante se agregó ácido clorhídrico 1N (228 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (42.2 g, Rendimiento: 72%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.05-3.15(1H, m), 3.18-3.30(1H, m), 4.15-4.23(1H, m), 4.25-4.50(2H, m), 4.60-4.70(1H, m), 4.99(2H, m), 5.29(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.64-6.73(2H, m), 7.06(1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 9.6 Hz), 7.24-7.44(9H, m), 7.55(2H, dd, $J = 6.4$ Hz, 6.4 Hz), 7.76(2H, d, $J = 7.6$ Hz).

ESI-MS (m/z): 512.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0130] [Ejemplo de producción 1-3-1]

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



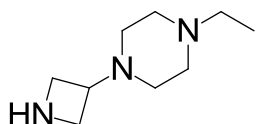
A una mezcla de solución de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (10.1 g, 42.6 mmol), THF (100 mL) y ácido acético (5.00 mL) se agregó etilpiperazina (6.48 mL, 51.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó a la mezcla de reacción triacetoxiborohidruro de sodio (18.1 g, 85.1 mmol) a

temperatura ambiente y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregaron hidrógeno carbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la solución resultante que se formó, se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-metanol) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 2 : 1 y el 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título (12.7 g, Rendimiento: 89%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07(3H, t, J = 7.6 Hz), 2.20-2.65(10H, m), 2.85-2.93(2H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.35-3.45(2H, m), 4.41(1H, s), 7.15-7.20(2H, m), 7.23-7.29(4H, m), 7.37-7.42(4H, m).

[0131] [Ejemplo de producción 1-3-2]

1-(Azetidin-3-il)-4-etilpiperazina



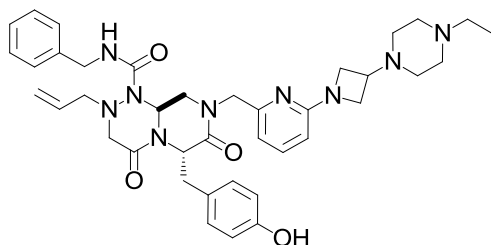
A una mezcla de solución de 1-(1-(difenilmetil)azetidin-3-il)-4-etilpiperazina (12.7 g, 37.9 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-3-1 y metanol (50 mL) se agregó hidróxido de paladio-carbono (5.00 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0.35 MPa a 0.40 MPa durante 10 horas. La mezcla de reacción se purgó con una atmósfera de nitrógeno y después se filtró utilizando Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el

compuesto del título en forma de mezcla (12.4 g) con bencilbenceno. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.10-2.80 (10H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m).

[0132] [Ejemplo 2]

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



A una mezcla de solución de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (30.0 mg, 0.0537 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 2-4 y NMP (2.0 mL) se agregó una mezcla (45.0 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-etilpiperazina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 1-3-2 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con un microondas a 140°C durante 8 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y una capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1), y luego se purificó

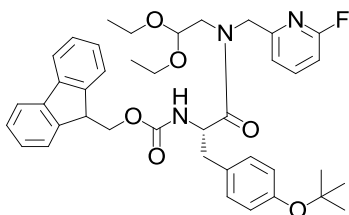
adicionalmente mediante cromatografía de capa fina de gel de sílice NH (acetato de etilo). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante gel de sílice cromatografía de capa fina (metanol) y después se filtró utilizando un gel de sílice NH para proporcionar el compuesto del título (14,0 mg, Rendimiento: 37%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.02(3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.30-2.70(10H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.15-3.30(1H, m), 3.43(2H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.50-3.70(5H, m), 3.75-3.83(1H, m), 3.83-3.90(1H, m), 4.00-4.10(2H, m), 4.15-4.30(2H, m), 4.35-4.45(1H, m), 5.00(1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.03-5.10(1H, m), 5.15-5.30(3H, m), 5.60-5.80(1H, m), 6.30(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.39(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.56(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.70-6.78(2H, m), 7.18-7.24(2H, m), 7.26-7.32(1H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.44-7.52(1H, m).

ESI-MS (m/z): 708.67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0133] [Ejemplo de producción 2-1]

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



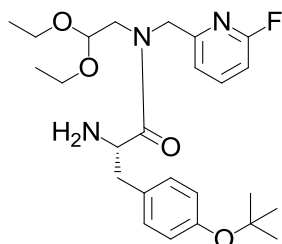
A una mezcla de solución de (2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)amina (514 mg, 2.12 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-1 y DMF (10 mL) se agregaron un producto comercialmente disponible de ácido (2S)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoico (886 mg, 2.12 mmol), trietilamina (355 μL , 2.54 mmol) y HATU (968 mg, 2.54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante que se formó, se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1 : 1 y posteriormente acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1.37 g, Rendimiento: 94%).

ESI-MS (m/z): 684,58 [M+H]⁺.

[0134] [Ejemplo de producción 2-2]

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

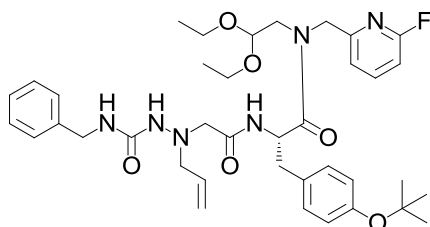


A una mezcla de solución de 9H-fluoren-9-ilmetil N-((1S)-2-(4-(terc-butoxi)fenil)-1-((2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)etil)carbamato (1.37 g, 2.00 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 2-1 y diclorometano (7.0 mL) se agregó piperidina (7.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (881 mg, Rendimiento: 95%).

ESI-MS (m/z): 462.49 [M+H]⁺.

[0135] [Ejemplo de producción 2-3]

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

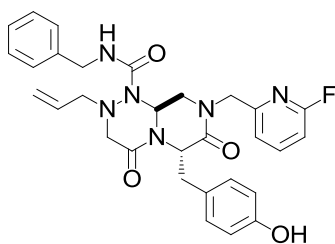


A una mezcla de solución de (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi) fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il) metil) propanamida (881 mg, 1.91 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 2-2 y DMF (10.0 mL) se agregaron ácido 2-(((bencilcarbamoil) amino) (prop-2-en-1-il) amino) acético (503 mg, 1.91 mmol) que se describe en Publicación Internacional No. 2009148192, trietilamina (532 μ L, 3.82 mmol) y HATU (871 mg, 2.29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) para proporcionar el compuesto del título (1.22 g, Rendimiento: 91%).

ESI-MS (m/z): 707.67 [M+H]⁺.

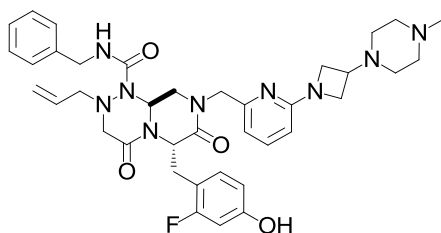
[0136] [Ejemplo de producción 2-4]

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



(6S, 9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-
8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-

il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-
pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida



A una mezcla de solución de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (40.0 mg, 0.0694 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-6 y NMP (2.0 mL) se agregó una mezcla (112 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-metilpiperazina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 3-2 a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se irradió con un microondas a 140°C durante 12 horas. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla de reacción, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y una capa orgánica se lavó con agua y posteriormente con salmuera saturada. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol =20 : 1) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía de capa fina de gel de sílice NH (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (26.0 mg, Rendimiento: 53%).

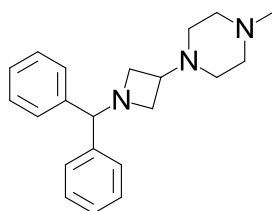
Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.20-2.60(11H, m), 3.10-3.25(2H, m), 3.43(1H, d, $J = 17.1 \text{ Hz}$), 3.45-3.75(7H, m), 3.86(1H, dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 9.9 Hz), 4.01(2H, dd, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 6.4 Hz), 4.15-4.30(2H, m), 4.48(1H, dd, $J = 6.8$

Hz, 15.2 Hz), 4,95(1H, d, J = 13.8 Hz), 5.20-5.30(3H, m),
5.53(1H, dd, J = 4,0 Hz, 10.8 Hz), 5.65-5.80(1H, m),
5.85(1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.5 Hz), 6.24(1H, d, J = 8.1 Hz),
6.41(1H, dd, J = 2.2 Hz, 11.6 Hz), 6.47(1H, dd, J = 8.4 Hz,
5 8.8 Hz), 6.69(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.78-6.86(1H, m), 7.20-
7.32(3H, m), 7.34-7.47(3H, m).

ESI-MS (m/z): 712.57 [M+H]⁺.

[0138] [Ejemplo de producción 3-1]

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



A una mezcla de solución de un producto comercialmente
15 disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (1.00 g, 4,21
mmol), THF (20 mL) y ácido acético (1.00 mL) se agregó
metilpiperazina (561 µL, 5.05 mmol) a temperatura ambiente.
La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregó
20 triacetoxiborohidruro de sodio (1.79 g, 8.42 mmol) a
temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a
temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. Se
agregaron hidrógeno carbonato de sodio y agua a la mezcla
de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato
25 de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera saturada,
posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y
después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión
reducida, y el residuo resultante se purificó mediante
cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de
30 etilo-metanol) y luego se purificó adicionalmente mediante
cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano :

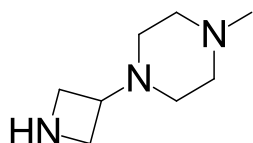
acetato de etilo = 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título (1.21 g, Rendimiento: 89%).

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.20-2.55(11H, m), 2.85-2.95(2H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.35-3.45(2H, m), 4,41(1H, s), 7.15-7.20(2H, m), 7.23-7.30(4H, m), 7.37-7.43(4H, m).

ESI-MS (m/z): 322.29 [M+H]⁺.

[0139] [Ejemplo de producción 3-2]

1-(Azetidin-3-il)-4-metilpiperazina



A una mezcla de solución de 1-(1-(difenilmetil)azetidin-3-il)-4-metilpiperazina (1.21 g, 3.75 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 3-1 y metanol (20 mL) se agregó hidróxido de paladio-carbono (500 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0.35 MPa a 0.40 MPa durante 4 horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se purgó con una atmósfera de nitrógeno, y después se filtró utilizando Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de mezcla (1.00 g) con bencilbenceno. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

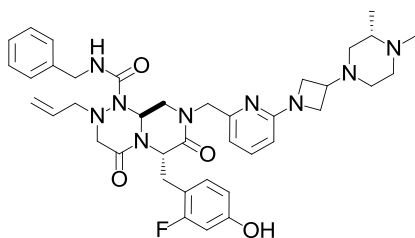
Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.25-2.60(11H, m), 3.20-3.30(1H, m), 3.50-3.70(4H, m).

ESI-MS (m/z): 155.96 [M+H]⁺.

[0140] [Ejemplo 4]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-

hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida



A una mezcla de solución de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (4,00 g, 6.94 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-6 y piridina (100 mL) se agregó (2S)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (2.35 g, 13.9 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 4-3 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 6 horas y 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol), y después se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) para proporcionar el compuesto del título (2.93 g, Rendimiento: 58%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.03(3H, d, J = 6.2 Hz), 1.76(2H, t, J = 10.8 Hz), 1.90-2.00(1H, m), 2.10-2.35(6H, m), 2.73(1H, d, J = 11.0 Hz), 3.08-3.20(2H, m), 3.40-3.50(2H, m), 3.50-3.62(3H, m), 3.62-3.75(3H, m), 3.85(1H, dd, J = 7.0 Hz, 9.9 Hz), 3.95-4.10(2H, m), 4.18-4.26(2H, m), 4.50(1H, dd, J = 7.1 Hz, 15.6 Hz), 4.95(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.20-5.30(3H, m), 5.55(1H, dd, J = 4.0 Hz, 10.6 Hz), 5.70-5.80(1H, m), 5.84(1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.4 Hz), 6.24(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40(1H, dd, J = 2.2 Hz, 11.7

Hz), 6.47(1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 8.8 Hz), 6.69(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.83(1H, dd, $J = 6.0$ Hz, 6.8 Hz), 7.22(2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.24-7.32(1H, m), 7.34-7.46(3H, m).

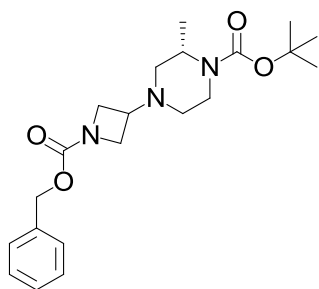
ESI-MS (m/z): 726.60 $[M+H]^+$.

5

[0141] [Ejemplo de producción 4-1]

(2S)-4-(1-((benciloxi)carbonil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

10



15

A una mezcla de solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de bencilo (30.0 g, 146 mmol), que es un producto conocido y disponible comercialmente, THF (100 mL) y ácido acético (60 mL) se agregó un producto comercialmente disponible de (2S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (32.2 g, 161 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (46.5 g, 219 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron

20

25

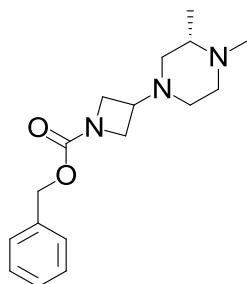
30

hidrógeno carbonato de sodio y agua a 0°C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 5 : 1) para proporcionar el compuesto del título (36.7 g, Rendimiento: 64%).

ESI-MS (m/z): 390.31 $[M+H]^+$.

[0142] [Ejemplo de producción 4-2]

3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo



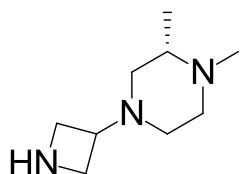
A una mezcla de solución de (2S)-4-(1-((benciloxi)carbonil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (36.7 g, 94,2 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 4-1 y diclorometano (20 mL) se agregó TFA (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A una solución de formaldehído acuosa (70.1 mL, 942 mmol) se agregó una solución mezcla del residuo resultante y THF (100 mL) a temperatura ambiente y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (29.9 g, 141 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y 45 minutos. Una solución de formaldehído acuosa (10.0 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (17.5 g, 82.6 mmol) se agregaron adicionalmente a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregaron hidrógeno carbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción a 0°C, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo y posteriormente con diclorometano. Una capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión

reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 3 : 1) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (28.6 g, Rendimiento: cuantitativo).

ESI-MS (m/z): 304,13 [M+H]⁺.

[0143] [Ejemplo de producción 4-3]

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



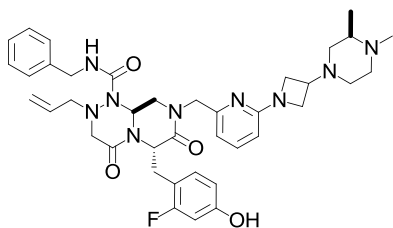
A una mezcla de solución de 3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo (28.6 g, 94,3 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 4-2 y metanol (150 mL) se agregó un 10% de paladio-carbono (50% acuoso, 10.0 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0.35 MPa a 0.40 MPa durante 1 hora y 45 minutos. La mezcla de reacción se purgó con una atmósfera de nitrógeno, y después se filtró utilizando Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (21.2 g, Rendimiento: cuantitativo). El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.06(3H, d, J = 6.4 Hz), 1.70-1.82(2H, m), 2.05-2.25(2H, m), 2.25-2.50(4H, m), 2.58(1H, d, J = 10.6 Hz), 2.67(1H, dd, J = 2.2 Hz, 10.6 Hz), 2.75-2.85(1H, m), 3.25-3.38(1H, m), 3.70-3.80(4H, m).

[0144] [Ejemplo 5]

(6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-

hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida



A una mezcla de solución de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (20.0 mg, 0.0347 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-6 y NMP (2.0 mL) se agregó una mezcla (59.0 mg) de (2R)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 5-3 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con un microondas a 140°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se agregó agua, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo, y una capa orgánica se lavó con agua y posteriormente con salmuera saturada. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía de capa fina de gel de sílice NH (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10.8 mg, Rendimiento: 43%).

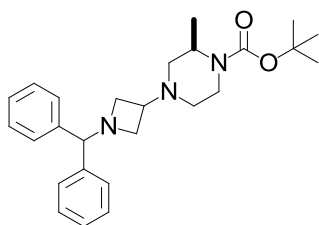
Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.884(3H, d, J = 6.1 Hz), 1.60-1.90(1H, m), 2.13-2.25(2H, m), 2.29(3H, s), 2.33-2.42(1H, m), 2.43-2.54(1H, m), 2.75-2.92(2H, m), 3.08-3.24(2H, m), 3.25-3.35(1H, m), 3.40(1H, d, J = 17.1 Hz), 3.45-3.77(7H, m), 3.83-3.93(1H, m), 4.00(2H, d, J =

7.2 Hz), 4,16-4,25 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 14,4 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 7.1 Hz, 15.3 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.16-5.28 (2H, m), 5.56-5.66 (1H, m), 5.66-5.80 (1H, m), 5.82-5.91 (1H, m), 6.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.39 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.47-6.56 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.76-6.81 (1H, m), 7.20-7.33 (3H, m), 7.33-7.47 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 726.71 [M+H]⁺.

[0145] [Ejemplo de producción 5-1]

(2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



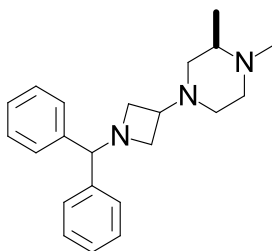
A una mezcla de solución de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (300 mg, 1.26 mmol), THF (6.0 mL) y ácido acético (500 µL) se agregó un producto comercialmente disponible de (2R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1.51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (536 mg, 2.52 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y 35 minutos. Se agregaron hidrógeno carbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 5 : 1) para

proporcionar el compuesto del título (476 mg, Rendimiento: 90%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20(3H, d, J = 6.8 Hz), 1.44(9H, s), 1.77(1H, td, J = 3.4 Hz, 11.7 Hz), 1.96(1H, dd, J = 4,0 Hz, 11.2 Hz), 2.40(1H, d, J = 11.0 Hz), 2.56(1H, d, J = 11.2 Hz), 2.78(1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 2.83-2.95(2H, m), 2.98-3.05(1H, m), 3.39(2H, dd, J = 5.6 Hz, 6.4 Hz), 3.78(1H, d, J = 12.8 Hz), 4,12-4,22(1H, m), 4,38(1H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.24-7.30(4H, m), 7.41(4H, d, J = 7.2 Hz).

[0146] [Ejemplo de producción 5-2]

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



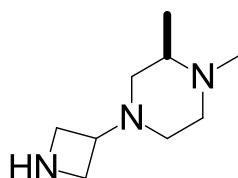
A una mezcla de solución de (2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (476 mg, 1.13 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 5-1 y THF (10.0 mL) se agregó hidruro de aluminio y litio (171 mg, 4,52 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 1 hora y 55 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se agregaron agua (171 μL) y una solución 5N de hidróxido de sodio acuoso (171 μL) y se volvió a agregar agua (513 μL). La mezcla de reacción se filtró utilizando Celite y posteriormente se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 2 : 1) para

proporcionar el compuesto del título (342 mg, Rendimiento: 90%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01(3H, d, J = 6.0 Hz), 1.67(1H, dd, J = 10.4 Hz, 10.8 Hz), 2.00-2.10(2H, m), 2.20-2.33(4H, m), 2.54(1H, d, J = 10.8 Hz), 2.63(1H, d, J = 12.3 Hz), 2.75(1H, d, J = 11.6 Hz), 2.87-3.00(3H, m), 3.35-3.42(2H, m), 4.14(1H, s), 7.15-7.20(2H, m), 7.23-7.29(4H, m), 7.37-7.42(4H, m).

[0147] [Ejemplo de producción 5-3]

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

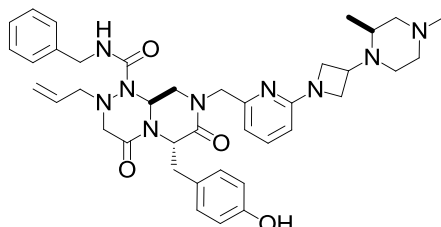


A una mezcla de solución de (2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidin-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (342 mg, 1.02 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 5-2 y metanol (10 mL) se agregó hidróxido de paladio-carbono (200 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0.35 MPa a 0.40 MPa durante 5 horas. La mezcla de reacción se purgó con una atmósfera de nitrógeno, y después se filtró utilizando Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla (287 mg) del compuesto del título y bencilbenceno. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.06(3H, d, J = 6.0 Hz), 1.65-1.80(2H, m), 1.90-2.20(2H, m), 2.25-2.35(4H, m), 2.58(1H, d, J = 10.6 Hz), 2.67(1H, d, J = 9.2 Hz), 2.80(1H, d, J = 11.3 Hz), 3.22-3.30(1H, m), 3.60-3.75(4H, m).

[0148] [Ejemplo 6]

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



A una mezcla de solución de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (3.68 g, 6.59 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 2-4 y piridina (20 mL) se agregó una mezcla (4,45 g) de (2S)-1-(azetidín-3-il)-2,4-dimetilpiperazina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 6-3 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 5 horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1 y posteriormente metanol) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 20 : 1) para proporcionar un sólido material. Acetato de etilo, éter dietílico y heptano se agregaron al material sólido, y un precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (3.44 g, Rendimiento: 74%).

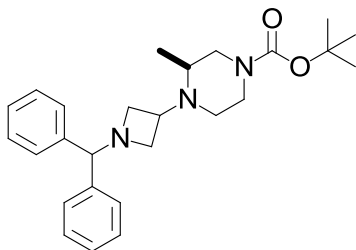
Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07(3H, d, J = 6.2 Hz), 1.50-1.70(1H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.18(3H, s), 2.25-2.40(2H, m), 2.59(1H, d, J = 11.3 Hz), 3.10(1H, dd, J = 4,8 Hz, 13.9 Hz), 3.25-3.50(4H, m), 3.52-3.75(6H, m),

3.85-3.92 (1H, m), 4.10-4.26 (4H, m), 4.37 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 15.4 Hz), 4.99 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.08-5.15 (1H, m), 5.16-5.30 (3H, m), 5.68-5.80 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.43 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.55 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 708.56 $[M+H]^+$.

[0149] [Ejemplo de producción 6-1]

(3S)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



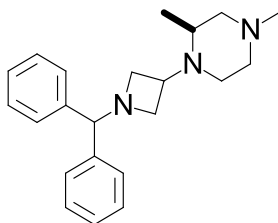
A una mezcla de solución de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (300 mg, 1.26 mmol), THF (6.0 mL) y ácido acético (500 μ L) se agregó un producto comercialmente disponible de (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1.51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 40 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (536 mg, 2.52 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y 45 minutos. Se agregaron hidrógeno carbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera saturada y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de

sílice (heptano : acetato de etilo = 5 : 1) para proporcionar el compuesto del título (493 mg, Rendimiento: 93%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89(3H, d, J = 6.4 Hz), 1.44(9H, s), 1.90-2.05(1H, m), 2.20-2.35(1H, m), 2.54(1H, d, J = 10.6 Hz), 2.65-3.00(4H, m), 3.08-3.23(2H, m), 3.35-3.42(1H, m), 3.43-3.52(1H, m), 3.60-3.70(1H, m), 4.37(1H, s), 7.15-7.22(2H, m), 7.23-7.30(4H, m), 7.36-7.42(4H, m).

[0150] [Ejemplo de producción 6-2]

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

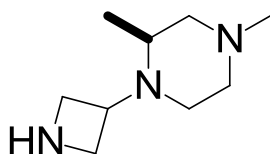


A una mezcla de solución de (3S)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (493 mg, 1.17 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 6-1 y THF (10.0 mL) se agregó hidruro de aluminio y litio (178 mg, 4.68 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 5 horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, posteriormente se agregaron agua (178 μL) y una solución 5N de hidróxido de sodio acuoso (178 μL) y agua (534 μL). La mezcla de reacción se filtró utilizando Celite y posteriormente se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 2 : 1) para proporcionar el compuesto del título (321 mg, Rendimiento: 82%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.90(3H, d, J = 6.4 Hz), 1.85-2.00(1H, m), 2.03-2.13(1H, m), 2.13-2.40(5H, m), 2.52-2.70(3H, m), 2.84(1H, dd, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz), 2.94(1H, dd, J = 6.8 Hz, 7.2 Hz), 3.13(1H, dt, J = 6.7 Hz, 13.7 Hz), 3.39(1H, td, J = 2.6 Hz, 6.6 Hz), 3.49(1H, td, J = 2.7 Hz, 6.5 Hz), 4.38(1H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.23-7.30(4H, m), 7.36-7.43(4H, m).

[0151] [Ejemplo de producción 6-3]

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

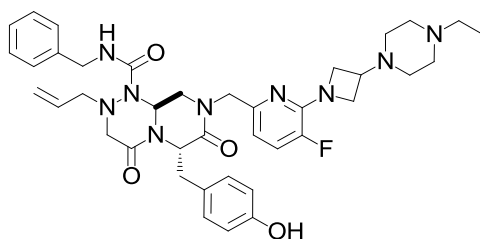


A una mezcla de solución de (2S)-1-(1-(difenílmetil)azetidín-3-il)-2,4-dimetilpiperazina (321 mg, 0.957 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 6-2 y metanol (7.0 mL) se agregó hidróxido de paladio-carbono (150 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 0.35 MPa a 0.40 MPa durante 5 horas. La mezcla de reacción se purgó con una atmósfera de nitrógeno y después se filtró utilizando Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla (263 mg) del compuesto del título y bencilbenceno. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 170.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0152] [Ejemplo 7]

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



5

El compuesto del título (39.0 mg, Rendimiento: 36%) se produjo a partir de (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil) amino) (prop-2-en-1-il) amino) acetamido)-3-(4-(terc-butoxi) fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il) azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il) metil) propanamida (131 mg, 0.150 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 7-5 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 2-4.

10

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.00(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.25-2.72(10H, m), 3.14(1H, dd, J = 5.1 Hz, 13.7 Hz), 3.17-3.25(1H, m), 3.40-3.70(9H, m), 3.80-3.89(2H, m), 4.08(1H, dd, J = 4.5 Hz, 11.1 Hz), 4.18(1H, dd, J = 5.6 Hz, 15.3 Hz), 4.39-4.48(1H, m), 4.95(1H, d, J = 13.9 Hz), 5.00-5.56(1H, m), 5.15-5.29(3H, m), 5.67-5.79(1H, m), 6.46-6.61(4H, m), 6.67(1H, dd, J = 2.7 Hz, 7.8 Hz), 6.69-6.75(1H, m), 7.12(1H, dd, J = 7.9 Hz, 11.8 Hz), 7.18-7.42 (5H, m).

15

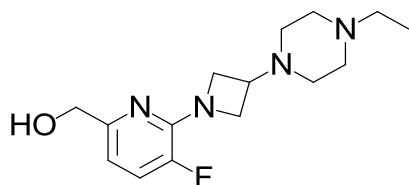
20

ESI-MS (m/z): 726.53 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0153] [Ejemplo de producción 7-1]

25

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



30

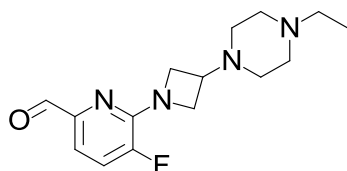
A una mezcla de solución de un producto comercialmente disponible de (6-cloro-5-fluoropiridin-2-il) metanol (200 mg, 1.24 mmol) y NMP (2.00 mL) se agregaron una mezcla (627 mg) de 1-(azetidín-3-il)-4-etilpiperazina y bencilbenceno que

se describe en el Ejemplo de producción 1-3-2 y DBU (565 mg, 3.71 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con un microondas a 180°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se agregó agua, y la solución resultante se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía NH en columna de gel de sílice (acetato de etilo : heptano = 1 : 4 y posteriormente acetato de etilo) para proporcionar un producto en bruto (402 mg) del compuesto del título.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.10(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.37-2.66(10H, m), 3.26-3.36(1H, m), 4.00-4.08(2H, m), 4.18-4.29(2H, m), 4.56(2H, s), 6.39-6.50(1H, m), 7.05-7.18(1H, m).

[0154] [Ejemplo de producción 7-2]

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

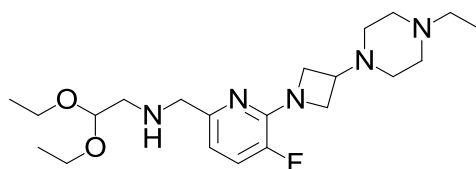


A una solución mezcla del producto en bruto (402 mg) de (6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridín-2-il)metanol que se describe en el Ejemplo de producción 7-1 y diclorometano (10.0 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (787 mg, 1.86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado y una solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuosa saturada se agregaron a la mezcla de reacción, y la solución resultante se extrajo con

diclorometano. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar un producto en bruto (362 mg) del compuesto del título. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0155] [Ejemplo de producción 7-3]

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

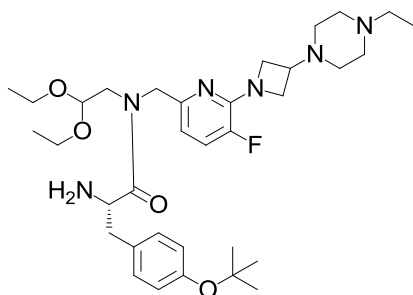


El compuesto del título (271 mg, Rendimiento: 53%) se produjo a partir del producto en bruto (362 mg) de 6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridina-2-carbaldehído que se describe en el Ejemplo de producción 7-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 410.28 [M+H]⁺.

[0156] [Ejemplo de producción 7-4]

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



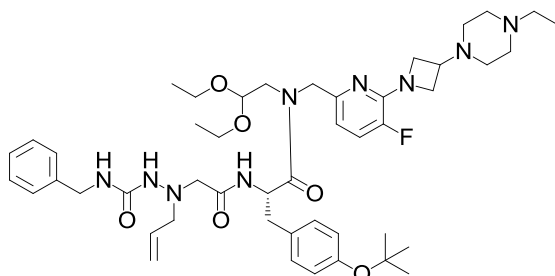
El compuesto del título (118 mg, Rendimiento: 86%) se produjo a partir de (2,2-dietoxietil)((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-

il)metil)amina (90.0 mg, 0.220 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 7-3 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 2-1 y Ejemplo de producción 2-2.

ESI-MS (m/z): 629.59 [M+H]⁺.

[0157] [Ejemplo de producción 7-5]

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

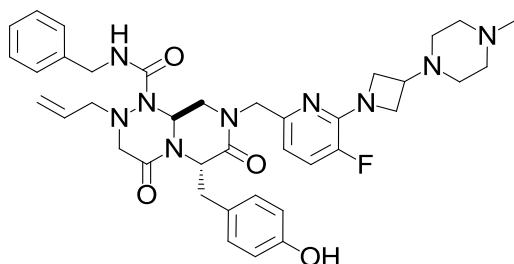


El compuesto del título (131 mg, Rendimiento: 79%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi) fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il) azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il) metil) propanamida (118 mg, 0.188 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 7-4 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 2-3.

ESI-MS (m/z): 874,81 [M+H]⁺.

[0158] [Ejemplo 8]

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



5

10

El compuesto del título (65.0 mg, Rendimiento: 57%) se produjo a partir de (2S)-2-(2-((bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (134 mg, 0.156 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 8-5 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 2-4,

15

20

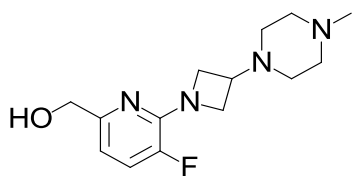
Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.25(3H, s), 2.29-2.78(8H, m), 3.14(1H, dd, $J = 5.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.18-3.25(1H, m), 3.38-3.70(9H, m), 3.78-3.89(2H, m), 4.08(1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 11.3 Hz), 4.20(1H, dd, $J = 5.6$ Hz, 15.7 Hz), 4.35-4.46(1H, m), 4.95(1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.99-5.06(1H, m), 5.14-5.29(3H, m), 5.66-5.79(1H, m), 6.47-6.53(2H, m), 6.55-6.61(2H, m), 6.64-6.74(2H, m), 7.13(1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 11.9 Hz), 7.18-7.23(2H, m), 7.28-7.42(3H, m).

ESI-MS (m/z): 712.60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0159] [Ejemplo de producción 8-1]

25

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



30

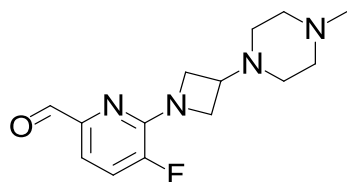
El compuesto del título (267 mg, Rendimiento: 77%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de (6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metanol (200 mg, 1.24 mmol) y una mezcla (450 mg) de 1-(azetidin-3-il)-4-

metilpiperazina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 3-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 7-1.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.31(3H, s), 2.36-2.63(8H, m), 3.20(1H, m), 3.97-4.07(2H, m), 4.18-4.27(2H, m), 4.56(2H, m), 6.40-6.50(1H, m), 7.06-7.18(1H, m).

[0160] [Ejemplo de producción 8-2]

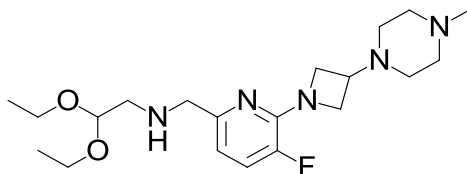
5-Fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridina-2-carbaldehído



Un producto en bruto (265 mg) del compuesto del título se produjo a partir de (5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metanol (267 mg, 0.952 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 8-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 7-2. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0161] [Ejemplo de producción 8-3]

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



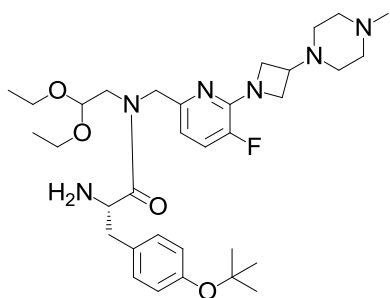
El compuesto del título (240 mg, Rendimiento: 64%) se produjo a partir del producto en bruto (265 mg) de 5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridina-2-carbaldehído que se describe en el Ejemplo de producción

8-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 396.24 [M+H]⁺.

[0162] [Ejemplo de producción 8-4]

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

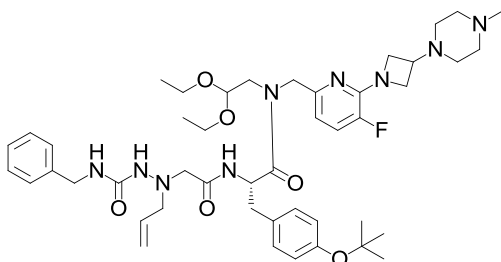


El compuesto del título (120 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de (2,2-dietoxietil)((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)amina (80.0 mg, 0.202 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 8-3 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 2-1 y Ejemplo de producción 2-2.

ESI-MS (m/z): 615.58 [M+H]⁺.

[0163] [Ejemplo de producción 8-5]

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



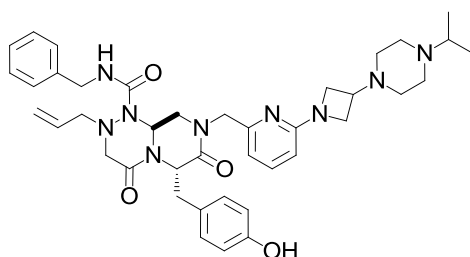
El compuesto del título (134 mg, Rendimiento: 80%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-

N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (120 mg, 0.202 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 8-4 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 2-3.

ESI-MS (m/z): 860.94 [M+H]⁺.

[0164] [Ejemplo 9]

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



El compuesto del título (28.5 mg, Rendimiento: 37%) se produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (60 mg, 0.107 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 2-4 y una mezcla (164 mg) de 1-(azetidin-3-il)-4-(propan-2-il)piperazina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 9-2 utilizando el procedimiento similar al Ejemplo 2.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.94-1.01(6H, m), 2.20-2.80(9H, m), 3.10(1H, dd, J = 13.7 Hz, 5.1 Hz), 3.20(1H, ddd, J = 6.6 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz), 3.37-3.47(2H, m), 3.50-3.70(5H, m), 3.79(1H, dd, J = 9.8 Hz, 6.6 Hz), 3.88(1H, dd, J = 9.8 Hz, 7.0 Hz), 3.98-4.09(2H, m), 4.14-4.23(2H, m), 4.43(1H, dd, J = 15.2 Hz, 7.0 Hz), 4.99(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.05(1H, dd, J = 10.9 Hz, 4.3 Hz), 5.17(1H, dd, J = 4.7 Hz, 3.1 Hz), 5.20-5.23(1H, m), 5.23-5.27(1H, m), 5.66-

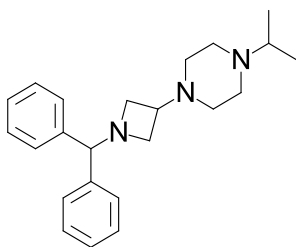
5.78 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.36-6.43 (2H, m), 6.52-6.58 (2H, m), 6.69-6.77 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 7.2 Hz)

5 ESI-MS (m/z): 722.59 $[M+H]^+$.

[0165] [Ejemplo de producción 9-1]

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

10



15

El compuesto del título (800 mg, Rendimiento: 91%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (600 mg, 2.53 mmol) y 1-(propan-2-il)piperazina (389 mg, 3.03 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-1.

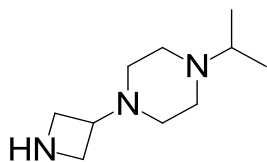
ESI-MS (m/z): 350.30 $[M+H]^+$.

20

[0166] [Ejemplo de producción 9-2]

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

25



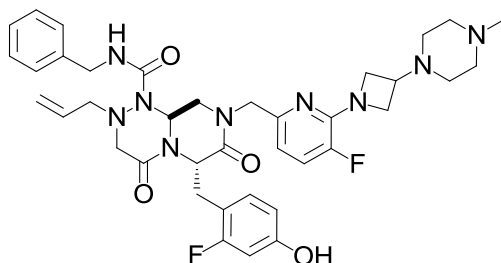
30

El compuesto del título se produjo en forma de mezcla (680 mg) con bencilbenceno a partir de 1-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-4-(propan-2-il)piperazina (550 mg, 1.57 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 9-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-2.

ESI-MS (m/z): 184,03 $[M+H]^+$.

[0167] [Ejemplo 10]

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



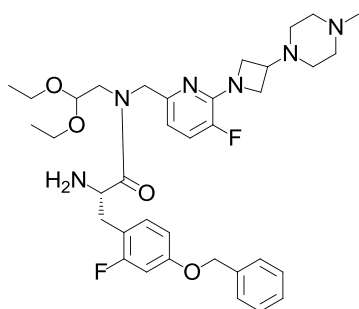
El compuesto del título (15.0 mg, Rendimiento: 33%) se
produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-(benciloxi)-2-
fluorofenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-
il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-
en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-
carboxamida (52.0 mg, 0.0634 mmol) que se describe en el
Ejemplo de producción 10-3 utilizando un procedimiento
similar al del Ejemplo de producción 1-1-6.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.21(3H, s),
2.22-2.76(8H, m), 3.09-3.21(2H, m), 3.39-3.87(11H, m),
4.08(1H, dd, $J = 4.3 \text{ Hz}, 11.1 \text{ Hz}$), 4.16-4.23(1H, m),
4.50(1H, dd, $J = 7.2 \text{ Hz}, 15.4 \text{ Hz}$), 4.91(1H, d, $J = 13.9 \text{ Hz}$),
5.19-5.29(3H, m), 5.52(1H, dd, $J = 4.0 \text{ Hz}, 10.8 \text{ Hz}$), 5.69-
5.81(1H, m), 6.01(1H, dd, $J = 2.3 \text{ Hz}, 8.2 \text{ Hz}$), 6.42-6.54(2H,
m), 6.61(1H, dd, $J = 2.8 \text{ Hz}, 7.9 \text{ Hz}$), 6.78-6.86(1H, m),
7.09(1H, dd, $J = 7.8 \text{ Hz}, 11.9 \text{ Hz}$), 7.19-7.42(5H, m).

ESI-MS (m/z): 730.62 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0168] [Ejemplo de producción 10-1]

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



5

El compuesto del título (63.0 mg, Rendimiento: 24%) se produjo a partir de (2,2-dietoxietil)((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)amina (160 mg, 0.405 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 8-3 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

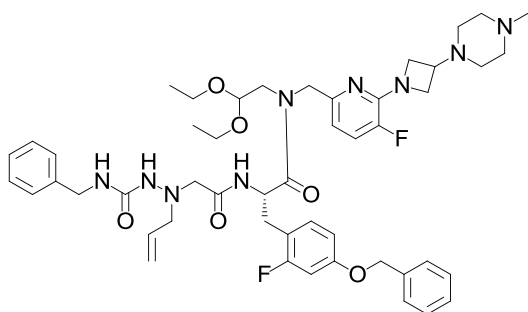
ESI-MS (m/z): 667.66 [M+H]⁺.

15

[0169] [Ejemplo de producción 10-2]

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

20



25

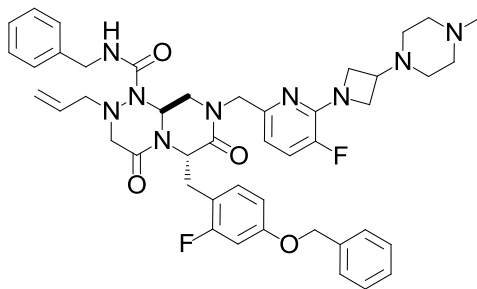
El compuesto del título (58.0 mg, Rendimiento: 68%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (63.0 mg, 0.0945 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 10-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-4,

30

ESI-MS (m/z): 912.93 [M+H]⁺.

[0170] [Ejemplo de producción 10-3]

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



El compuesto del título (52.0 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (58.0 mg, 0.0634 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 10-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-5.

ESI-MS (m/z): 820.74 [M+H]⁺.

[0171] Los compuestos de los Ejemplos 11 a 23 que se describen a continuación se sintetizaron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 1 utilizando las combinaciones mencionadas a continuación en la Tabla 1 de los compuestos de los ejemplos de producción 12-2-4, 18-3 y 19-3 que se describen a continuación y el compuestos del ejemplos de producción 1-1-6, 1-3-2, 2-4, 3-2, 4-3, 6-3 y 9-2 descritos anteriormente.

[Tabla 1]

Ejemplos	Materiales de partidas	Materiales de partidas
11	Ejemplo de producción 1-1-6	Ejemplo de producción 9-2

5

10

15

20

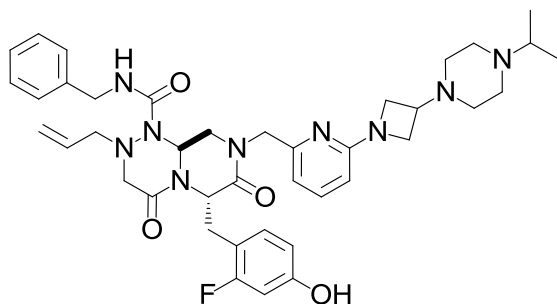
25

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

[0172] [Ejemplo 11]

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

30



5

10

15

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.97 (6H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.10-2.80 (9H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.35-3.75 (8H, m), 3.87 (1H, dd, $J = 7.4, 10$ Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 4.54 (1H, dd, $J = 15.6$ Hz, 7.4 Hz), 4.95 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 5.19-5.29 (3H, m), 5.52 (1H, dd, $J = 10.9$ Hz, 3.9 Hz), 5.75 (1H, m), 5.86 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, 2.3 Hz), 6.25 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, 2.3 Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 7.0$ Hz, 5.9 Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.38 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 7.2 Hz).

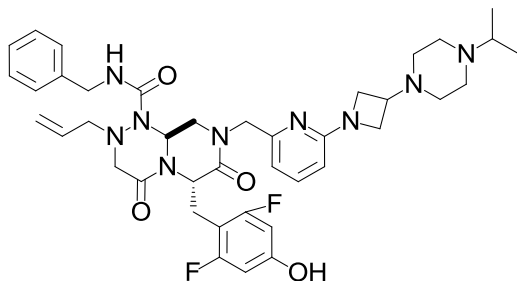
ESI-MS (m/z): 740.66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0173] [Ejemplo 12]

20

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

25



30

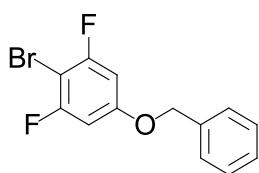
Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.93-1.00 (6H, m), 2.25-2.75 (9H, m), 3.21 (1H, ddd, $J = 6.5$ Hz, 6.5 Hz, 6.5 Hz), 3.27-3.42 (3H, m), 3.50-3.86 (6H, m), 3.88-4.03 (3H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J = 15.6$ Hz, 5.5 Hz),

4,55(1H, dd, J = 15.4 Hz, 7.2 Hz), 4,87(1H, m), 5.13-5.28(2H, m), 5.31(1H, dd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz), 5.74(1H, m), 5.89(1H, m), 6.05(2H, d, J = 10.2 Hz), 6.20(1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62(1H, d, J = 7.0 Hz), 6.83(1H, dd, J = 6.2 Hz, 6.2 Hz), 7.22-7.32(3H, m), 7.32-7.44(3H, m)

ESI-MS (m/z): 758.67 [M+H]⁺.

[0174] [Ejemplo de producción 12-1-1]

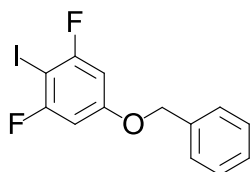
5-(Benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno



Un producto en bruto (2.68 g) del compuesto del título se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de 4-bromo-3,5-difluorofenol (1.00 g, 4,79 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-2-4. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0175] [Ejemplo de producción 12-1-2]

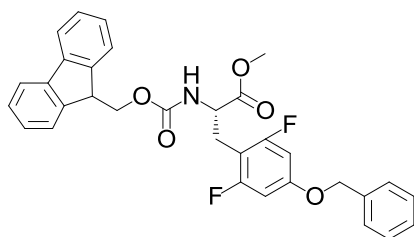
5-(Benciloxi)-1,3-difluoro-2-yodobenceno



Un producto en bruto (1.66 g) del compuesto del título se produjo a partir de 5-(benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno (1.43 g) que se describe en el Ejemplo de producción 12-1-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-2-5. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0176] [Ejemplo de producción 12-1-3]

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



5

El compuesto del título (264 mg, Rendimiento: 22%) se produjo a partir de 5-(benciloxi)-1,3-difluoro-2-yodobenceno (844 mg, 2.44 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 12-1-2 y (2R)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (1.15 g, 2.22 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-2-3 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-2-6.

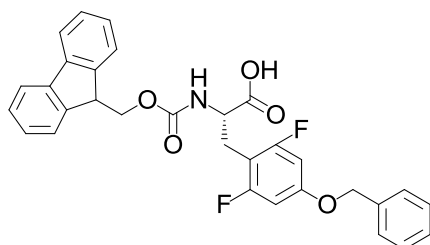
10

ESI-MS (m/z): 545.2 [M+H]⁺.

15

[0177] [Ejemplo de producción 12-1-4]

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



20

El compuesto del título (80.0 mg, Rendimiento: 31%) se produjo a partir de (2S)-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (264 mg, 0.486 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 12-1-3 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-2-7.

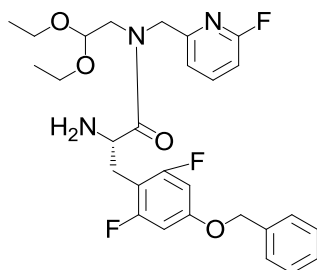
25

30

ESI-MS (m/z): 531.3 [M+H]⁺.

[0178] [Ejemplo de producción 12-2-1]

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

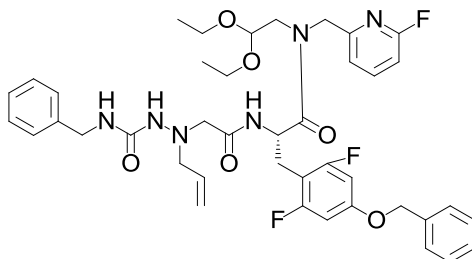


El compuesto del título (1.64 g, Rendimiento: 91%) se produjo a partir de (2,2-dietoxietil)((6-fluoropiridin-2-il)metil)amina (821 mg, 3.39 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-1 y ácido (2S)-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-2-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)propanoico (1.67 g, 3.39 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 12-1-4 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 532.46 [M+H]⁺.

[0179] [Ejemplo de producción 12-2-2]

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



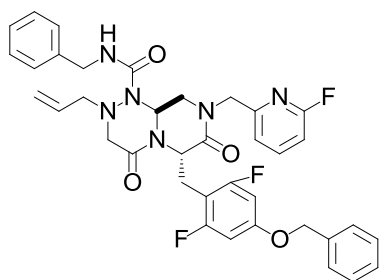
El compuesto del título (1.51 g, Rendimiento: 63%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (1.64 g, 3.08 mmol) que se describe en

el Ejemplo de producción 12-2-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-4,

ESI-MS (m/z): 777.61 [M+H]⁺.

[0180] [Ejemplo de producción 12-2-3]

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

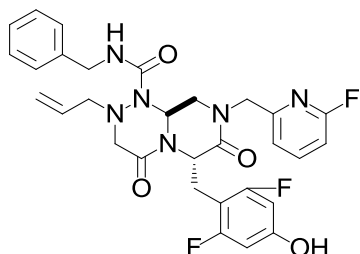


El compuesto del título (1.08 g, Rendimiento: 81%) se produjo a partir de (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (1.51 g, 1.95 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 12-2-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-5.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.20-3.30(2H, m), 3.35-3.50(2H, m), 3.51-3.60(2H, m), 3.61-3.69(1H, m), 3.93(1H, dd, J = 11.2 Hz, 11.6 Hz), 4.36-4.56(3H, m), 4.76(1H, d, J = 15.0 Hz), 4.94(2H, d, J = 2.4 Hz), 5.17-5.26(2H, m), 5.45(1H, dd, J = 4.9 Hz, 9.0 Hz), 5.64-5.76(1H, m), 6.16(1H, dd, J = 4.0 Hz, 11.0 Hz), 6.45(2H, d, J = 9.5 Hz), 6.76(1H, dd, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 6.85(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.2 Hz), 7.20(1H, dd, J = 2.4 Hz, 7.5 Hz), 7.24-7.33(3H, m), 7.33-7.42(7H, m), 7.77(1H, dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz).

[0181] [Ejemplo de producción 12-2-4]

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

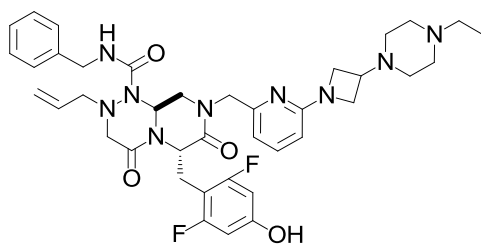


El compuesto del título (755 mg, Rendimiento: 80%) se produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (1.08 g, 1.58 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 12-2-3 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-6.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.20-3.30(1H, m), 3.40-3.70(5H, m), 3.97(1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 12.0 Hz), 4.35-4.55(3H, m), 4.84(1H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.18-5.28(2H, m), 5.45(1H, dd, $J = 4.6$ Hz, 9.0 Hz), 5.65-5.75(1H, m), 6.14-6.26(3H, m), 6.76(1H, dd, $J = 6.0$ Hz, 6.4 Hz), 6.82-6.88(1H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.24-7.34(3H, m), 7.34-7.42(2H, m), 7.76-7.90(2H, m).

[0182] [Ejemplo 13]

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



5

10

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.25-2.70(10H, m), 3.18-3.28(1H, m), 3.35-3.50(3H, m), 3.50-3.80(6H, m), 3.85-3.92(1H, m), 3.92-4,05(2H, m), 4,18-4,28(2H, m), 4,54(1H, dd, J = 6.8 Hz, 15.9 Hz), 5.01(1H, d, J = 13.9 Hz), 5.20-5.30(3H, m), 5.70-5.80(2H, m), 6.00(2H, d, J = 9.5 Hz), 6.22(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.67(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.85(1H, dd, J = 5.2 Hz, 7.2 Hz), 7.20-7.32(3H, m), 7.34-7.46(3H, m).

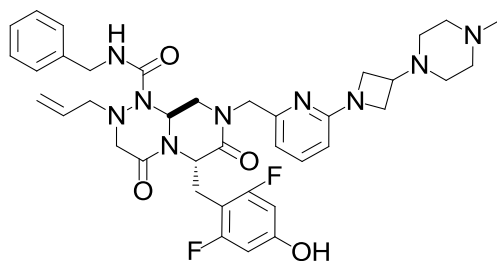
ESI-MS (m/z): 744,60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

[0183] [Ejemplo 14]

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

20



25

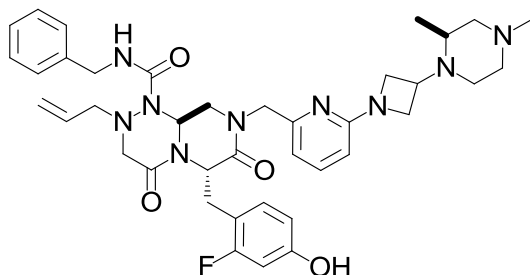
30

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.18-2.30(5H, m), 2.30-2.60(6H, m), 3.18-3.25(1H, m), 3.30-3.45(3H, m), 3.50-3.80(6H, m), 3.85-3.95(1H, m), 3.95-4,03(2H, m), 4,18-4,28(2H, m), 4,51(1H, dd, J = 7.1 Hz, 15.9 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.9 Hz), 5.20-5.30(3H, m), 5.70-5.80(2H, m), 6.00(2H, d, J = 9.9 Hz), 6.22(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.84(1H, dd, J = 6.0 Hz, 6.4 Hz), 7.20-7.32(3H, m), 7.34-7.46(3H, m).

ESI-MS (m/z): 730.62 [M+H]⁺.

[0184] [Ejemplo 15]

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

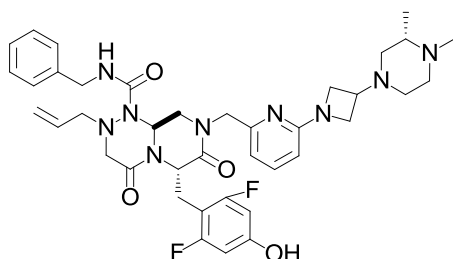


Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.05 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.95-2.10 (2H, m), 2.10-2.35 (5H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.50-3.75 (8H, m), 3.88 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 9.6 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 7.2 Hz), 4.18-4.25 (2H, m), 4.49 (1H, dd, J = 7.0 Hz, 15.7 Hz), 4.94 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.18-5.30 (3H, m), 5.56 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 10.4 Hz), 5.70-5.80 (1H, m), 5.90 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.2 Hz), 6.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40-6.48 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 7.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.38 (2H, dd, J = 7.2 Hz, 8.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz).

ESI-MS (m/z): 726.67 [M+H]⁺.

[0185] [Ejemplo 16]

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



5

10

15

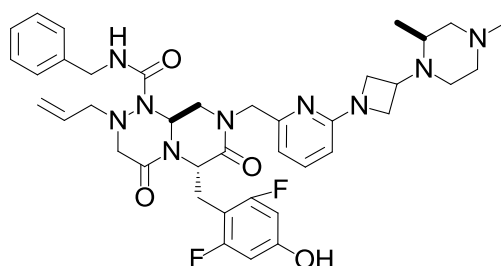
Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.04 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.60-1.85 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.15-2.30 (6H, m), 2.74 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.35-3.50 (3H, m), 3.50-3.80 (6H, m), 3.89 (1H, dd, J = 7.1 Hz, 10.1 Hz), 3.98 (2H, dd, J = 3.1 Hz, 6.4 Hz), 4.24 (2H, dd, J = 4.6 Hz, 14.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 7.1 Hz, 16.3 Hz), 5.00 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.20-5.30 (3H, m), 5.75-5.81 (2H, m), 5.99 (2H, d, J = 9.5 Hz), 6.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 6.4 Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.34-7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 744,69 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0186] [Ejemplo 17]

20

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



25

30

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.50-1.90 (2H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.10-2.25 (5H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.50-3.78 (6H, m), 3.91 (1H, dd, J = 7.1 Hz, 9.7 Hz), 4.02-4.12 (2H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 4.52 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 15.7 Hz), 5.00 (1H, d,

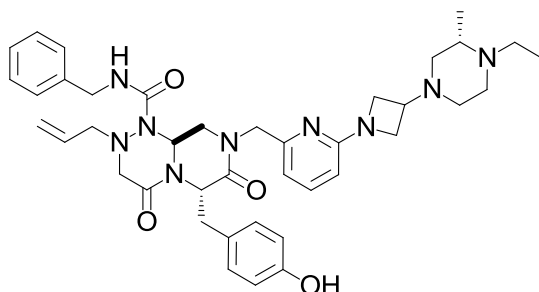
$J = 13.5$ Hz), 5.20-5.30 (3H, m), 5.70-5.81 (2H, m), 6.03 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz, 6.4 Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.34-7.48 (3H, m).

5 ESI-MS (m/z): 744,65 $[M+H]^+$.

[0187] [Ejemplo 18]

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

15



20

25

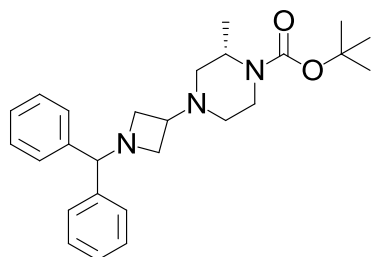
Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.948 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.70-2.00 (2H, m), 2.27-2.60 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.05-3.22 (2H, m), 3.30-3.70 (8H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.19 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.35-4.50 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.03-5.12 (1H, m), 5.13-5.30 (3H, m), 5.68-5.80 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.56 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.14-7.32 (3H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 722.72 $[M+H]^+$.

[0188] [Ejemplo de producción 18-1]

(2S)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

30



5

10

El compuesto del título (451 mg, 85%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidina-3-ona (300 mg, 1.26 mmol) y un producto comercialmente disponible de (2S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1.51 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 6-1.

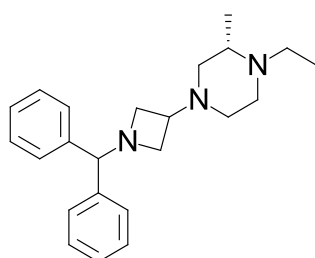
15

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20(3H, d, J = 6.8 Hz), 1.44(9H, s), 1.73-1.82(1H, m), 1.96(1H, dd, J = 4.0 Hz, 11.0 Hz), 2.40(1H, d, J = 11.0 Hz), 2.56(1H, d, J = 11.0 Hz), 2.78(1H, dd, J = 6.4 Hz, 7.6 Hz), 2.83-2.95(2H, m), 3.01(1H, td, J = 3.3 Hz, 12.8 Hz), 3.35-3.43(2H, m), 3.78(1H, d, J = 12.8 Hz), 4.13-4.22(1H, m), 4.38(1H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.23-7.30(4H, m), 7.38-7.43(4H, m).

20

[0189] [Ejemplo de producción 18-2]

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



25

30

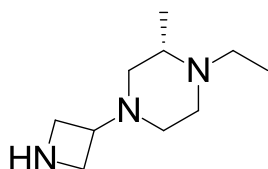
El compuesto del título (381 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de (2S)-4-(1-(difenilmetil)azetidina-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (451 mg, 1.07 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 18-1 y acetaldehído

(180 μ L, 3.21 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 4-2.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.95-1.05(6H,m), 1.73(1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 10.4 Hz), 1.98-2.10(1H, m), 2.30-2.45(3H, m), 2.53(1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.64(1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.78-2.98(5H, m), 3.39(2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 7.2 Hz), 4.42(1H, s), 7.18(2H, td, $J = 0.80$ Hz, 8.0 Hz), 7.23-7.29(4H, m), 7.64(4H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.0 Hz).

[0190] [Ejemplo de producción 18-3]

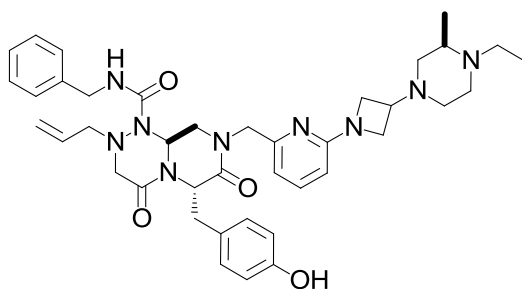
(2S)-4-(azetidin-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina



El compuesto del título se produjo en forma de mezcla (288 mg) con bencilbenceno a partir de (2S)-4-(1-(difenilmetil)azetidin-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina (381 mg, 1.09 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 18-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 6-3. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0191] [Ejemplo 19]

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

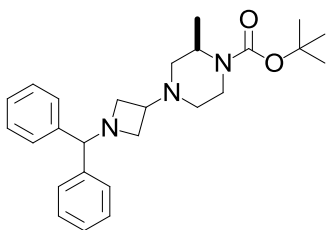


Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.91(3H, d, J = 5.9 Hz), 1.03(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.50-1.95(1H, m), 2.13-2.25(1H, m), 2.35-2.55(2H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.80-2.95(3H, m), 3.05-3.25(3H, m), 3.35-3.48(2H, m), 3.50-3.60(5H, m), 3.75(1H, dd, J = 6.4 Hz, 9.2 Hz), 3.89(1H, dd, J = 7.0 Hz, 9.5 Hz), 4.03(2H, d, J = 6.6 Hz), 4.19(1H, dd, J = 4.2 Hz, 11.2 Hz), 4.25-4.42(2H, m), 4.98(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.15-5.30(4H, m), 5.65-5.78(1H, m), 6.28(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.39(2H, d, J = 8.4 Hz), 6.59(2H, d, J = 8.4 Hz), 6.68-6.76(2H, m), 7.20-7.33(3H, m), 7.37(2H, dd, J = 7.2 Hz, 8.0 Hz), 7.46(1H, dd, J = 7.6 Hz, 8.0 Hz).

ESI-MS (m/z): 722.68 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0192] [Ejemplo de producción 19-1]

(2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



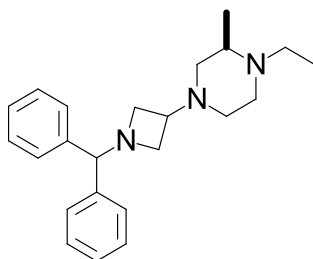
El compuesto del título (491 mg, Rendimiento: 92%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (300 mg, 1.26 mmol) y un producto comercialmente disponible de (2R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1.51 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 6-1.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20(3H, d, J = 6.8 Hz), 1.44(9H, s), 1.77(1H, td, J = 3.5 Hz, 11.6 Hz), 1.96(1H, dd, J = 4.0 Hz, 11.3 Hz), 2.40(1H, d, J = 11.3 Hz), 2.56(1H, d, J = 11.0 Hz), 2.78(1H, dd, J = 6.4 Hz, 6.8 Hz), 2.83-2.95(2H, m), 3.01(1H, td, J = 2.9 Hz, 12.6 Hz), 3.35-3.45(2H, m), 3.78(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.10-4.22(1H, m),

4,38(1H, s), 7.18(2H, dd, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz), 7.23-7.30(4H, m), 7.41(4H, d, J = 7.2 Hz).

[0193] [Ejemplo de producción 19-2]

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

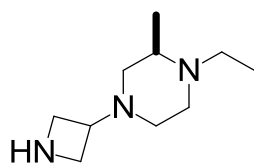


El compuesto del título (410 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de (2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (491 mg, 1.16 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 19-1 y acetaldehído (196 µL, 3.48 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 4-2.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.95-1.05(6H, m), 1.73(1H, dd, J = 10.0 Hz, 10.4 Hz), 1.98-2.10(1H, m), 2.28-2.48(3H, m), 2.53(1H, d, J = 10.3 Hz), 2.64(1H, d, J = 10.3 Hz), 2.78-3.00(5H, m), 3.39(2H, dd, J = 5.6 Hz, 6.8 Hz), 4.42(1H, s), 7.18(2H, dd, J = 6.8 Hz, 7.2 Hz), 7.23-7.29(4H, m), 7.37-7.42(4H, m).

[0194] [Ejemplo de producción 19-3]

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

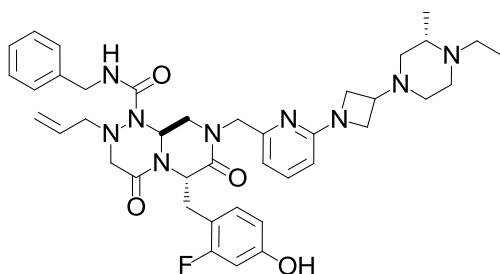


El compuesto del título se produjo en forma de mezcla (343 mg) con bencilbenceno a partir de (2R)-4-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-1-etil-2-metilpiperazina (410 mg, 1.17 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción

19-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 6-3. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0195] [Ejemplo 20]

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

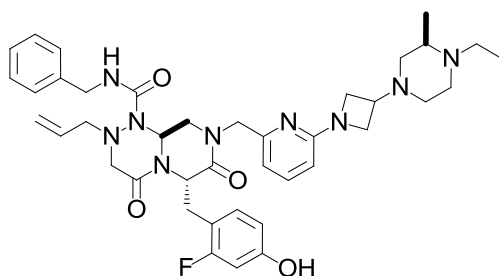


Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.926 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.04 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.38-3.75 (9H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.53 (1H, dd, $J = 7.1$ Hz, 15.9 Hz), 4.95 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.20-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 6.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, 11.6 Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 8.8 Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, 6.4 Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.34-7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 740.70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0196] [Ejemplo 21]

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

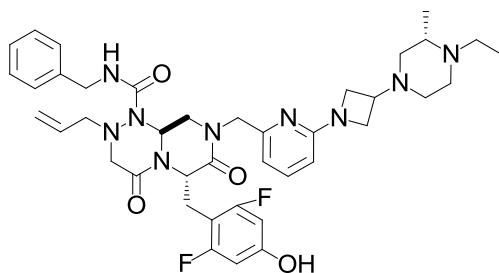


Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (3H, d, J = 8.0 Hz), 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.50-1.90 (1H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 3.10-3.30 (3H, m), 3.35-3.75 (8H, m), 3.88 (1H, dd, J = 7.1 Hz, 10.1 Hz), 4.00 (2H, dd, J = 3.8 Hz, 6.4 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 11.0 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 15.2 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 15.4 Hz), 4.95 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.20-5.30 (3H, m), 5.62 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 7.5 Hz), 5.65-5.80 (1H, m), 5.85-5.90 (1H, m), 6.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 11.5 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 8.8 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 6.4 Hz), 7.22-7.32 (3H, m), 7.37 (2H, dd, J = 6.8 Hz, 7.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 8.0 Hz).

ESI-MS (m/z): 740.66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0197] [Ejemplo 22]

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



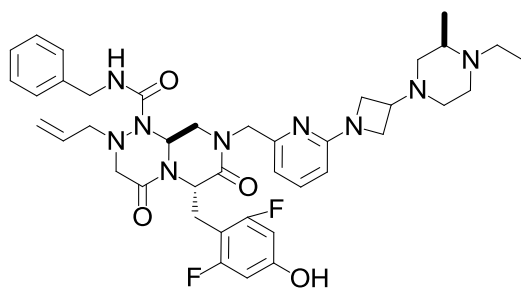
Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.70-2.10 (2H, m), 2.25-

2.40 (3H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.30-3.82 (11H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 7.0$ Hz, 15.4 Hz), 5.00 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 5.20-5.30 (3H, m), 5.70-5.82 (2H, m), 6.00 (2H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 6.0$ Hz, 6.8 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.35-7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 758.76 $[M+H]^+$.

[0198] [Ejemplo 23]

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

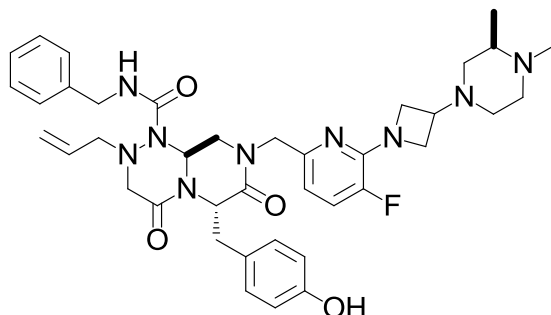


Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.893 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.02 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.50-1.90 (1H, m), 2.15-2.40 (1H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.30-3.80 (10H, m), 3.90-4.02 (3H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 11.2 Hz), 4.32 (1H, dd, $J = 5.8$ Hz, 15.2 Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 14.8 Hz), 4.99 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 5.20-5.30 (3H, m), 5.66-5.84 (2H, m), 6.02 (2H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, 6.4 Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 758.72 $[M+H]^+$.

[0199] [Ejemplo 24]

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



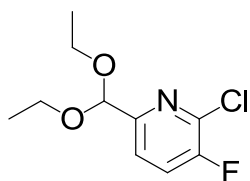
El compuesto del título (47.0 mg, Rendimiento: 24%) se produjo a partir de (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidina-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (241 mg, 0.276 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 24-1-6 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 2-4,

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.91(3H, d, J = 6.2 Hz), 1.65-1.76(1H, m), 2.10-2.21(2H, m), 2.30(3H, s), 2.38-2.56(2H, m), 2.77-2.91(2H, m), 3.12(1H, dd, J = 4,7 Hz, 13.9 Hz), 3.17-3.24(2H, m), 3.39-3.70(8H, m), 3.74-3.81(1H, m), 3.84-3.91(1H, m), 4.07(1H, dd, J = 4,4 Hz, 11.2 Hz), 4.26-4.44(3H, m), 4.94(1H, d, J = 13.8 Hz), 5.17-5.27(3H, m), 5.64-5.77(1H, m), 6.47-6.53(2H, m), 6.59-6.66(3H, m), 6.69-6.74(1H, m), 7.11(1H, dd, J = 7.8 Hz, 12.1 Hz), 7.21-7.42(5H, m).

ESI-MS (m/z): 726.59 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0200] [Ejemplo de producción 24-1-1]

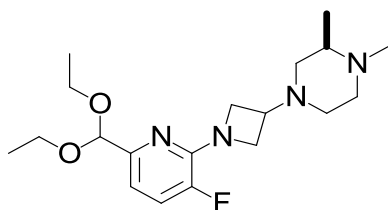
2-Cloro-6-(dietoximetil)-3-fluoropiridina



5 A una mezcla de solución de un producto comercialmente disponible de 6-cloro-5-fluoropiridina-2-carbaldehído (820 mg, 5.14 mmol) y etanol (10.0 mL) se agregaron ortofromato de trietilo (2.56 mL, 15.4 mmol) y piridinio p-toluenosulfonato (64,6 mg, 0.257 mmol) a temperatura
10 ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua al residuo, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Una
15 capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar un producto en bruto (977 mg) del compuesto del título. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 234,91 [M+H]⁺.

20 [0201] [Ejemplo de producción 24-1-2]
(2R)-4-(1-(6-(Dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)-1,2-dimetilpiperazina



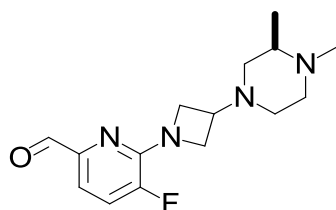
25 Un producto en bruto (157 mg) del compuesto del título se produjo a partir de 2-cloro-6-(dietoximetil)-3-fluoropiridina (100 mg, 0.428 mmol) que se describe en el
30 Ejemplo de producción 24-1-1 y un producto en bruto (229 mg) de (2R)-4-(azetidin-3-il)-1,2-dimetilpiperazina que se describe en el Ejemplo de producción 24-2-3 utilizando un

procedimiento similar al del Ejemplo de producción 7-1. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 367.24 [M+H]⁺.

[0202] [Ejemplo de producción 24-1-3]

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

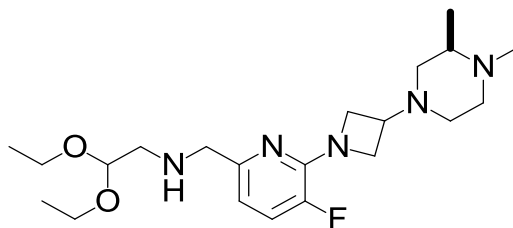


A (2R)-4-(1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridín-2-il)azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (157 mg, 0.428 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 24-1-2 se agregó ácido fórmico (5.00 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, para proporcionar un producto en bruto (125 mg) del compuesto del título. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 293.13 [M+H]⁺.

[0203] [Ejemplo de producción 24-1-4]

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



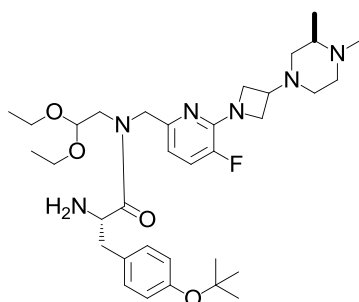
El compuesto del título (176 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de un producto en bruto (125 mg) de 6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridina-2-carbaldehído que se describe en el

Ejemplo de producción 24-1-3 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 410.35 [M+H]⁺.

[0204] [Ejemplo de producción 24-1-5]

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

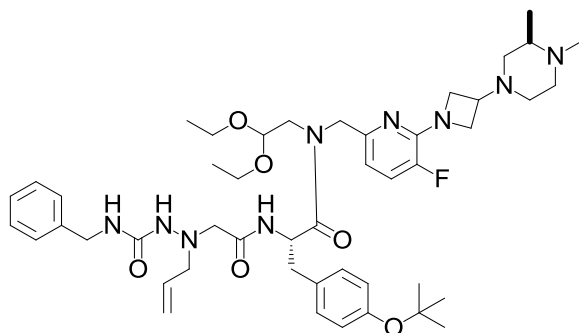


El compuesto del título (206 mg, Rendimiento: 77%) se produjo a partir de (2,2-dietoxietil)((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)amina (176 mg, 0.430 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 24-1-4 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 2-1 y Ejemplo de producción 2-2.

ESI-MS (m/z): 629.57 [M+H]⁺.

[0205] [Ejemplo de producción 24-1-6]

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

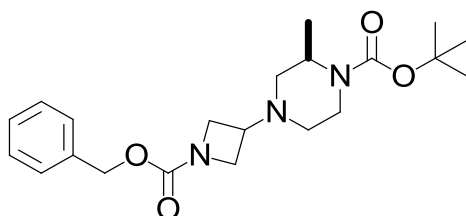


El compuesto del título (241 mg, Rendimiento: 82%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (206 mg, 0.328 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 24-1-5 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 2-3.

ESI-MS (m/z): 874,84 [M+H]⁺.

[0206] [Ejemplo de producción 24-2-1]

(2R)-4-(1-((benciloxi)carbonil)azetidin-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

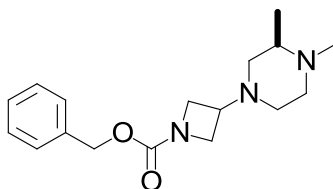


El compuesto del título (610 mg, Rendimiento: 83%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de (2R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (451 mg, 2.25 mmol) y 3-oxoazetidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1.88 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 4-1.

ESI-MS (m/z): 390.35 [M+H]⁺.

[0207] [Ejemplo de producción 24-2-2]

3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo



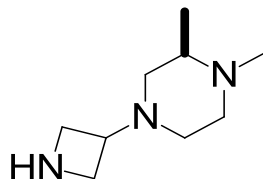
El compuesto del título (423 mg, Rendimiento: 82%) se produjo a partir de (2R)-4-(1-((benciloxi)carbonil)azetidin-3-il)-2-metilpiperazina-1-

carboxilato de terc-butilo (660 mg, 1.70 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 24-2-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 4-2.

ESI-MS (m/z): 304,18 [M+H]⁺.

[0208] [Ejemplo de producción 24-2-3]

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

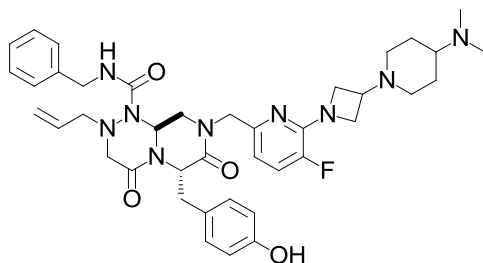


Un producto en bruto (236 mg) del compuesto del título se produjo a partir de 3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo (423 mg, 1.39 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 24-2-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 4-3. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 169.83 [M+H]⁺.

[0209] [Ejemplo de referencia 1]

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



El compuesto del título (37.1 mg, Rendimiento: 22%) se produjo a partir de (2S)-2-(2-(((Bencilcarbamoyl)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-

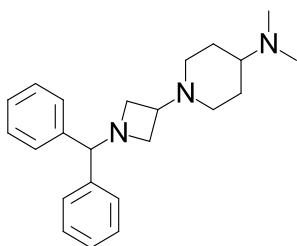
fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (200 mg, 0.225 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 25-7 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 2-4,

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.60-2.00 (6H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.95 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.09-3.22 (2H, m), 3.35-3.71 (8H, m), 3.86 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 11.1 Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 5.3$ Hz, 15.2 Hz), 4.27-4.47 (3H, m), 4.90-5.02 (2H, m), 5.12-5.33 (3H, m), 5.64-5.79 (1H, m), 6.45-6.62 (4H, m), 6.63-6.73 (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 11.4 Hz), 7.19-7.44 (5H, m), 9.82 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 740.70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0210] [Ejemplo de producción 25-1]

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

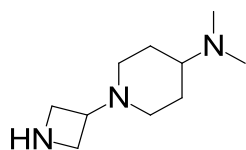


El compuesto del título (1.30 g, Rendimiento: 89%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de N,N-dimetilpiperidina-4-amina (640 mg, 5.00 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-1.

ESI-MS (m/z): 350.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0211] [Ejemplo de producción 25-2]

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

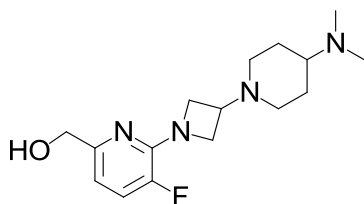


El compuesto del título se produjo en forma de mezcla (1.24 g) con bencilbenceno a partir de 1-(1-(difenilmetil)azetidín-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-amina (1.30 g, 3.71 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 25-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-2.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.46-1.60 (2H, m), 1.73-1.87 (4H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.77-2.87 (2H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.59-3.66 (2H, m).

[0212] [Ejemplo de producción 25-3]

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

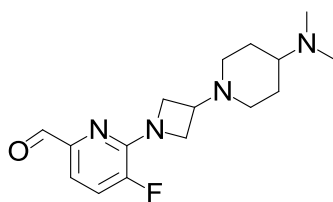


El compuesto del título (240 mg, Rendimiento: 63%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de (6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metanol (200 mg, 1.24 mmol) y una mezcla (650 mg) de 1-(azetidín-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-amina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 25-2 utilizando el procedimiento similar al Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): 309.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0213] [Ejemplo de producción 25-4]

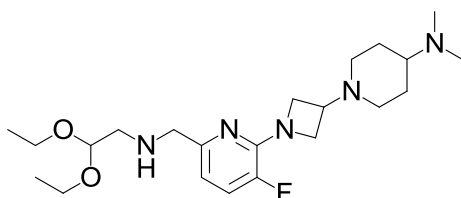
6-(3-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridina-2-carbaldehído



A una mezcla de solución de 6-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metanol (240 mg, 0.779 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 25-3 y diclorometano (6.00 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (400 mg) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas. Se desactivó con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y tiosulfato de sodio y la reacción solución se extrajo con cloroformo. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se filtró, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (320 mg). El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0214] [Ejemplo de producción 25-5]

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



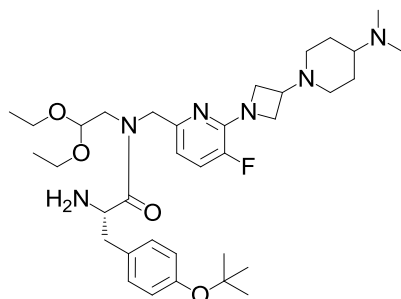
El compuesto del título (230 mg, Rendimiento: 54%) se produjo a partir de 6-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidín-1-il)-5-fluoropiridina-2-carbaldehído (320 mg, 1.04 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 25-4 y un producto comercialmente disponible de 2,2-dietoxiethan-1-amina (170 mg, 1.28 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 424,42 [M+H]⁺.

[0215] [Ejemplo de producción 25-6]

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

5



10

El compuesto del título (250 mg, Rendimiento: 72%) se produjo a partir de 1-(1-(6-((2,2-dietoxietil)amino)metil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-amina (230 mg, 0.542 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 25-5 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 2-1 y Ejemplo de producción 2-2 (donde el agente condensador utilizado fue HATU en lugar de HBTU).

15

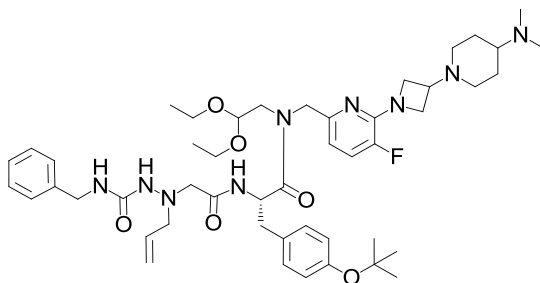
ESI-MS (m/z): 643.64 [M+H]⁺.

[0216] [Ejemplo de producción 25-7]

20

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

25



30

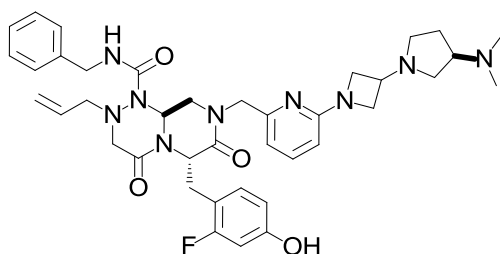
El compuesto del título (290 mg, Rendimiento: 84%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida

(250 mg, 0.389 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 25-6 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-4,

ESI-MS (m/z): 888.99 [M+H]⁺.

[0217] [Ejemplo de referencia 2]

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



El compuesto del título (5.90 mg, Rendimiento: 16%) se produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (30.0 mg, 0.0520 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 1-1-6 y (3R)-1-(azetidín-3-il)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (88.0 mg, 0.260 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 26-2 utilizando el procedimiento similar al Ejemplo 1.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.56-1.69(1H, m), 1.84-1.96(1H, m), 2.18(6H, s), 2.27-2.36(1H, m), 2.71-2.87(2H, m), 2.92-3.00(1H, m), 3.08-3.18(2H, m), 3.29-3.35(1H, m), 3.48-3.60(3H, m), 3.60-3.72(2H, m), 3.75-3.82(1H, m), 3.84-3.91(1H, m), 3.94-4.00(1H, m), 4.01-4.07(1H, m), 4.17-4.30(2H, m), 4.37-4.50(1H, m), 4.93-5.01(1H, m), 5.17-5.24(2H, m), 5.24-5.28(1H, m), 5.38-5.47(1H, m), 5.65-5.80(2H, m), 5.86-5.93(1H, m), 6.22-6.25(1H, m), 6.37-6.39(1H, m), 6.44-6.48(1H, m), 6.68-

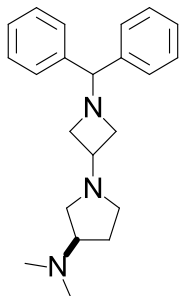
6.72 (1H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 726.59 [M+H]⁺.

[0218] [Ejemplo de producción 26-1]

5 (3R)-1-(1-(Difenilmetil)azetidín-3-il)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina

10



15

El compuesto del título (458 mg, Rendimiento: 65%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (500 mg, 2.11 mmol) y un producto comercialmente disponible de (3R)-(+)-3-(dimetilamino)-pirrolidina (289 mg, 2.53 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-1.

20

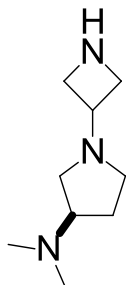
Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.63-1.74 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.27-2.37 (1H, m), 2.66-2.76 (2H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 2.92-2.96 (2H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 4.40 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.24-7.29 (4H, m), 7.38-7.42 (4H, m).

[0219] [Ejemplo de producción 26-2]

25

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

30



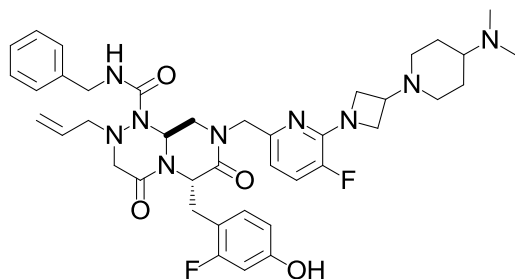
El compuesto del título se produjo en forma de mezcla (408 mg) con bencilbenceno a partir de (3R)-1-(1-

(difenilmetil)azetidín-3-il)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (458 mg, 1.37 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 26-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-2. El producto se usó en la

ESI-MS (m/z): 170.0 [M+H]⁺.

[0220] [Ejemplo de referencia 3]

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



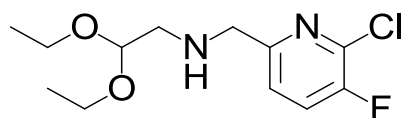
El compuesto del título (19.0 mg, Rendimiento: 39%) se produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (40.0 mg, 0.0655 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 27-4 y 1-(azetidín-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-amina (40.0 mg, 0.0655 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 25-2 utilizando el procedimiento similar al Ejemplo 1.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.21-2.16(7H, m), 2.20(6H, s), 2.88-2.98(1H, m), 3.09-3.20(1H, m), 3.35-3.78(10H, m), 3.81-3.89(1H, m), 4.09(1H, dd, J = 4.2 Hz, 11.2 Hz), 4.16-4.31(2H, m), 4.34-4.42(1H, m), 4.52(1H, dd, J = 7.4 Hz, 15.6 Hz), 4.91(1H, d, J = 13.9 Hz), 5.19-5.29(3H, m), 5.45-5.53(1H, m), 5.67-5.81(1H, m), 6.00-

6.07(1H, m), 6.42-6.51(2H, m), 6.62(1H, dd, J = 2.7 Hz, 7.8 Hz), 6.77-6.83(1H, m), 7.09(1H, dd, J = 8.0 Hz, 11.9 Hz), 7.23-7.43(5H, m).

ESI-MS (m/z): 758.67 [M+H]⁺.

5 [0221] [Ejemplo de producción 27-1]
((6-Cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)(2,2-dietoxietil)amina



10

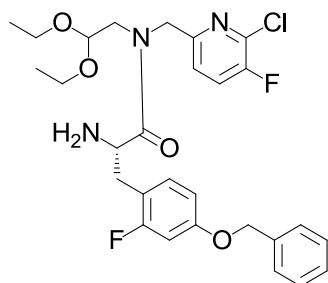
El compuesto del título (233 mg, Rendimiento: 68%) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de 6-cloro-5-fluoropiridina-2-carbaldehído (198 mg) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-1.

15

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.22(6H, t, J = 7.1 Hz), 2.75(2H, d, J = 5.5 Hz), 3.47-3.61(2H, m), 3.64-3.77(2H, m), 3.90(2H, s), 4.63(1H, t, J = 5.5 Hz), 7.32(1H, dd, J = 3.3 Hz, 8.2 Hz), 7.40-7.49(1H, m).

20 [0222] [Ejemplo de producción 27-2]

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



25

30

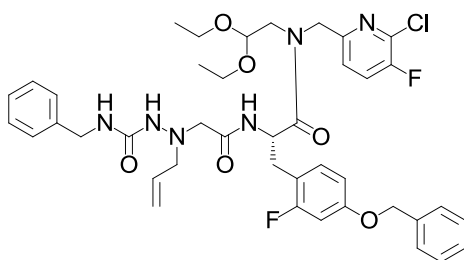
El compuesto del título (445 mg, Rendimiento: 97%) se produjo a partir de ((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)(2,2-dietoxietil)amina (233 mg, 0.842 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 27-1 utilizando

procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 548.38 [M+H]⁺.

[0223] [Ejemplo de producción 27-3]

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

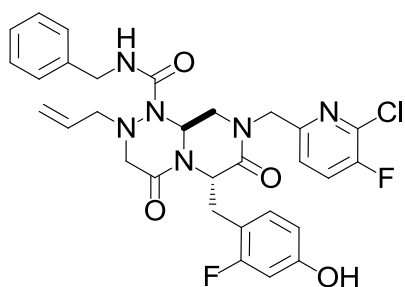


El compuesto del título (579 mg, Rendimiento: 90%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-(2,2-dietoxietil)propanamida (445 mg, 0.812 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 27-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-4,

ESI-MS (m/z): 793.62 [M+H]⁺.

[0224] [Ejemplo de producción 27-4]

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



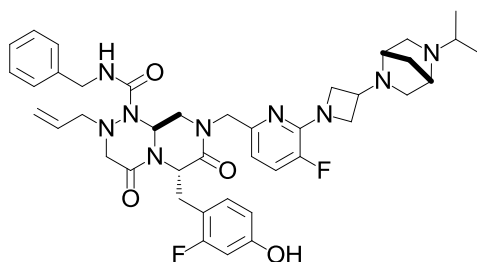
El compuesto del título (288 mg, Rendimiento: 65%) se produjo a partir de (2S)-2-(2-

((bencilcarbamoil) amino) (prop-2-en-1-il) amino) acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-((6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-(2,2-dietoxietil)propanamida (579 mg, 0.730 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 27-3
5 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-5 y Ejemplo de producción 1-1-6.

ESI-MS (m/z): 611.34 [M+H]⁺.

[0225] [Ejemplo de referencia 4]

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



El compuesto del título (14,6 mg, Rendimiento: 16%) se
20 produjo a partir de (2S)-2-(2-((bencilcarbamoil) amino) (prop-2-en-1-il) amino) acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida (116 mg) que se describe en el Ejemplo
25 de producción 28-7 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-5 y Ejemplo de producción 1-1-6.

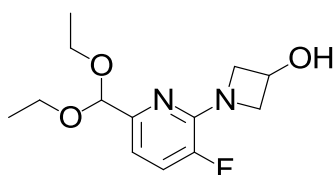
Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.97(3H, d, J = 6.3 Hz), 1.04(3H, d, J = 5.9 Hz), 1.61-1.70(1H, m), 1.73-1.81(1H, m), 2.36-2.46(1H, m), 2.59-2.83(4H, m), 2.98-3.05(1H, m), 3.10-3.18(1H, m), 3.39-3.79(10H, m), 3.82-

3.90 (1H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 11.1 Hz), 4.13-4.21 (1H, m), 4.21-4.34 (2H, m), 4.49 (1H, dd, $J = 7.1$ Hz, 15.9 Hz), 4.91 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 5.18-5.30 (3H, m), 5.49 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 10.8 Hz), 5.69-5.82 (1H, m), 6.03-6.09 (1H, m), 6.42-6.52 (2H, m), 6.57-6.63 (1H, m), 6.80-6.88 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 11.9 Hz), 7.18-7.42 (5H, m).

ESI-MS (m/z): 770.73 $[M+H]^+$.

[0226] [Ejemplo de producción 28-1]

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

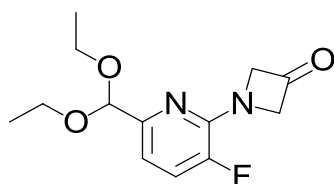


El compuesto del título (89.0 mg, Rendimiento: 51%) se produjo a partir de 2-cloro-6-(dietoximetil)-3-fluoropiridina (150 mg, 0.642 mol) que se describe en el Ejemplo de producción 24-1-1 y un producto comercialmente disponible de hidrocloreuro de azetidin-3-ol (105 mg, 0.963 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 24-1-2.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.19-1.31 (6H, m), 3.51-3.76 (4H, m), 3.93-4.04 (2H, m), 4.34-4.47 (2H, m), 4.68-4.81 (1H, m), 5.29 (1H, s), 6.85-6.94 (1H, m), 7.10-7.21 (1H, m).

[0227] [Ejemplo de producción 28-2]

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

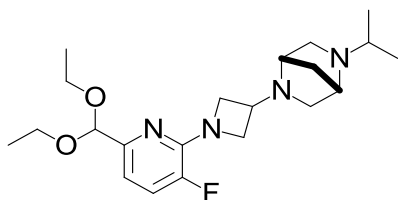


Un producto en bruto (212 mg) del compuesto del título se produjo a partir de 1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-ol (214 mg, 0.792 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 28-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 7-2. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.20-1.32(6H, m), 3.53-3.77(4H, m), 4.92(4H, d, J = 2.0 Hz), 5.32(1H, s), 7.01-7.09(1H, m), 7.27-7.32(1H, m).

[0228] [Ejemplo de producción 28-3]

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

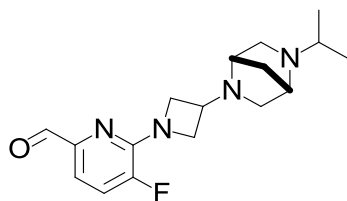


El compuesto del título (66.0 mg, Rendimiento: 78%) se produjo a partir de 1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-ona (57.6 mg, 0.215 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 28-2 y un producto comercialmente disponible de (1S,4S)-2-(propan-2-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptano (95.0 mg, 0.258 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-1.

ESI-MS (m/z): 393.33 [M+H]⁺.

[0229] [Ejemplo de producción 28-4]

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

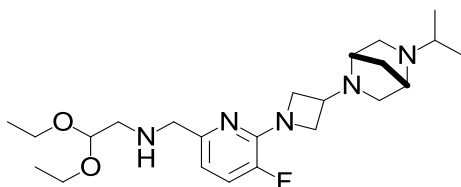


Un producto en bruto (53.5 mg) del compuesto del título se produjo a partir de (1S,4S)-2-(1-(6-dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-il)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptano (157 mg, 0.428 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 28-3 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 24-1-3. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 319.18 [M+H]⁺.

[0230] [Ejemplo de producción 28-5]

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



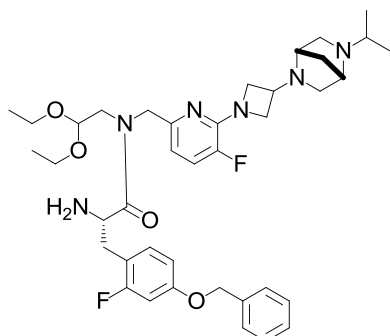
El compuesto del título (62.0 mg, Rendimiento: 82%) se produjo a partir del producto en bruto (53.5 mg) de 5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridina-2-carbaldehído que se describe en el Ejemplo de producción 28-4 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 436.39 [M+H]⁺.

[0231] [Ejemplo de producción 28-6]

(2S)-2-Amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-

2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)propanamida

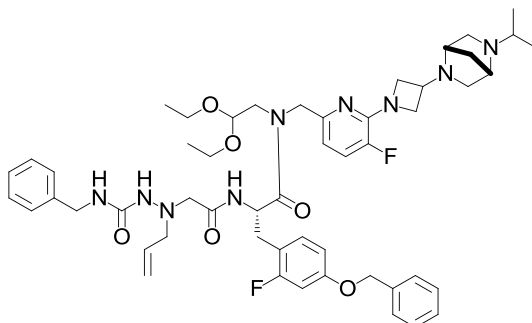


El compuesto del título (84,0 mg, Rendimiento: 86%) se produjo a partir de (2,2-dietoxietil)((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)amina (62.0 mg, 0.142 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 28-5 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 707.69 [M+H]⁺.

[0232] [Ejemplo de producción 28-7]

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



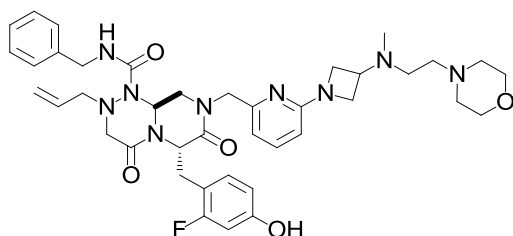
El compuesto del título (116 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((5-fluoro-6-(3-((1S,4S)-5-(propan-2-il)-2,5-

diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)propanamida (84,0 mg, 0.119 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 28-6 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-4,

ESI-MS (m/z): 952.95 [M+H]⁺.

[0233] [Ejemplo de referencia 5]

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



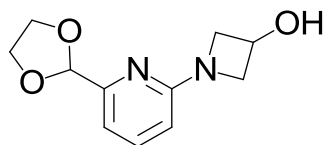
El compuesto del título (35.0 mg, Rendimiento: 39%) se produjo a partir de (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-(6-(3-(metil(2-(morfolín-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridín-2-il)metil)propanamida (110 mg, 0.117 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 29-7 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-5 y Ejemplo de producción 1-1-6.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.27(3H, s), 2.37-2.52(6H, m), 2.54-2.71(2H, m), 3.11-3.20(1H, m), 3.34-3.44(2H, m), 3.48-3.77(11H, m), 3.87-3.95(2H, m), 3.99-4.06(1H, m), 4.16-4.30(2H, m), 4.43(1H, dd, J = 6.7 Hz, 15.3 Hz), 4.97(1H, d, J = 13.9 Hz), 5.18-5.28(3H, m), 5.39(1H, dd, J = 4.2 Hz, 10.6 Hz), 5.66-5.78(1H, m), 5.93(1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz), 6.25(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.33-6.39(1H, m), 6.40-6.47(1H, m), 6.68-6.77(2H, m), 7.21-7.47(6H, m).

ESI-MS (m/z): 756.62 [M+H]⁺.

[0234] [Ejemplo de producción 29-1]

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

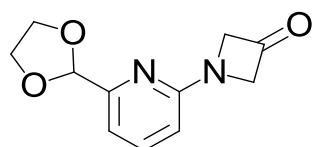


El compuesto del título (263 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de un producto comercialmente disponible de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoropiridina (200 mg, 1.18 mol) y un producto comercialmente disponible de hidrocloreto de azetidín-3-ol (194 mg, 1.77 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 24-1-2.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.83-3.91(2H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.26-4.35(2H, m), 4.70-4.83(1H, m), 5.72(1H, s), 6.24-6.31(1H, m), 6.80-6.89 (1H, m), 7.42-7.53(1H, m).

[0235] [Ejemplo de producción 29-2]

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

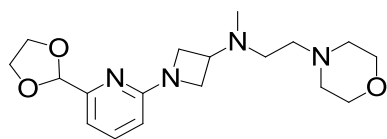


Un producto en bruto (261 mg) del compuesto del título se produjo a partir de 1-(6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)azetidín-3-ol (263 mg, 1.18 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 29-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 7-2. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.99-4.23(4H, m), 4.82(4H, s), 5.75(1H, s), 6.47-6.57(1H, m), 6.98-7.04(1H, m), 7.55-7.65(1H, m).

[0236] [Ejemplo de producción 29-3]

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



5

El compuesto del título (157 mg, Rendimiento: 76%) se produjo a partir de 1-(6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)azetidina-3-ona (130 mg, 0.590 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 29-2 y un producto comercialmente disponible de metil(2-(morfolin-4-il)etil)amina (176 mg, 0.767 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-1.

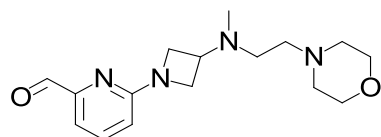
10

ESI-MS (m/z): 349.22 [M+H]⁺.

[0237] [Ejemplo de producción 29-4]

6-(3-(Metil(2-(morfolin-4-il)etil)amino)azetidina-1-il)piridina-2-carbaldehído

15



20

A una mezcla de solución de 1-(6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-N-metil-N-(2-(morfolin-4-il)etil)azetidina-3-amina (157 mg, 0.451 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 29-3, acetonitrilo (5.00 mL) y agua (0.500 mL) se agregó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (386 mg, 2.03 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y posteriormente El disolvente se evaporó bajo presión reducida. Una solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuosa saturada se agregó al residuo, y la solución resultante se extrajo con diclorometano tres veces. Una capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para

25

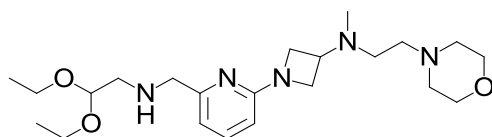
30

proporcionar un producto en bruto (122 mg) del compuesto del título. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 305.19 [M+H]⁺.

[0238] [Ejemplo de producción 29-5]

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

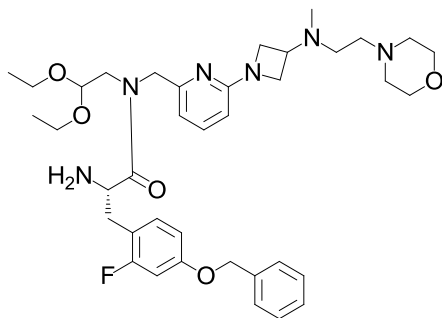


El compuesto del título (55.0 mg, Rendimiento: 33%) se produjo a partir del producto en bruto (122 mg) de 6-(3-(metil(2-(morfolin-4-il)etil)amino)azetidín-1-il)piridina-2-carbaldehído que se describe en el Ejemplo de producción 29-4 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 422.40 [M+H]⁺.

[0239] [Ejemplo de producción 29-6]

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



El compuesto del título (94,0 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de 1-(6-(((2,2-dietoxietil)amino)metil)piridin-2-il)-N-metil-N-(2-(morfolin-4-il)etil)azetidina-3-amina (55.0 mg, 0.130 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 29-5 utilizando

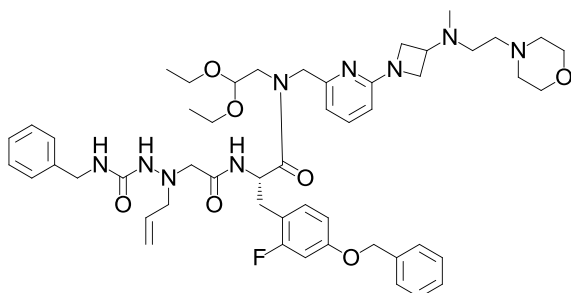
procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

ESI-MS (m/z): 693.62 [M+H]⁺.

[0240] [Ejemplo de producción 29-7]

5 (2S)-2-(2-(((Bencilcarbamoil) amino) (prop-2-en-1-il) amino) acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(metil(2-(morfolin-4-il)etil) amino) azetidin-1-il) piridin-2-il) metil) propanamida

10



15

El compuesto del título (110 mg, Rendimiento: 92%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-(metil(2-(morfolin-4-il)etil) amino) azetidin-1-il) piridin-2-il) metil) propanamida (94,0 mg) que se describe en el Ejemplo de producción 29-6 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-4.

20

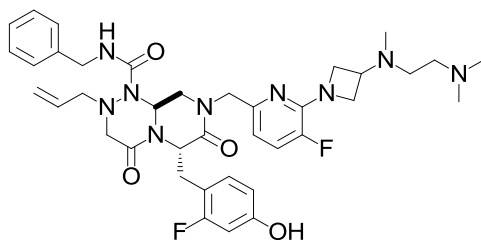
ESI-MS (m/z): 938.84 [M+H]⁺.

[0241] [Ejemplo de referencia 6]

25

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

30



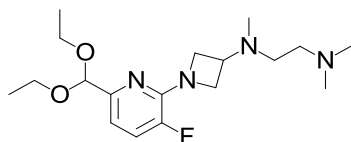
El compuesto del título (59.0 mg, Rendimiento: 28%) se produjo a partir de (2S)-2-(2-(((bencilcarbamoil)amino)(prop-2-en-1-il)amino)acetamido)-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (263 mg, 0.288 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 30-5 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 27-4.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.23(3H, s), 2.24(6H, s), 2.24-2.44(2H, m), 2.54-2.66(2H, m), 3.15-3.72(10H, m), 3.76-3.93(2H, m), 4.07-4.31(3H, m), 4.39-4.51(1H, m), 4.96(1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.15-5.28(3H, m), 5.34-5.42(1H, m), 5.65-5.80(1H, m), 6.09-6.17(1H, m), 6.36-6.45(1H, m), 6.48-6.56(1H, m), 6.59-6.74(2H, m), 7.09(1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 11.7 Hz), 7.20-7.43(5H, m).

ESI-MS (m/z): 732.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0242] [Ejemplo de producción 30-1]

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

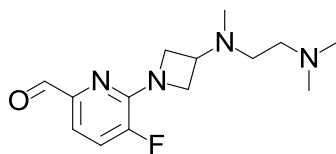


El compuesto del título (128 mg, Rendimiento: 54%) se produjo a partir de 1-(6-(dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-ona (180 mg, 0.671 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 28-2 y un producto comercialmente disponible de (2-(dimetilamino)etil)(metil)amina (103 mg, 1.01 mmol) utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-3-1.

ESI-MS (m/z): 355.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0243] [Ejemplo de producción 30-2]

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

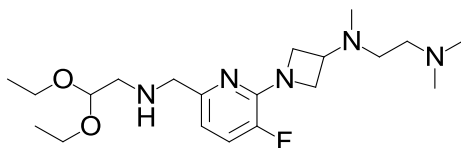


Un producto en bruto (101 mg) del compuesto del título se produjo a partir de 1-(6-((2,2-dietoximetil)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilazetidina-3-amina (128 mg, 0.361 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 30-1 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 24-1-3. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS (m/z): 281.11 [M+H]⁺.

[0244] [Ejemplo de producción 30-3]

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

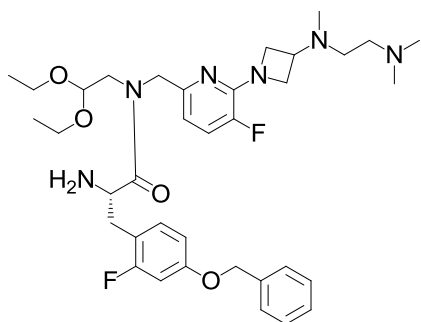


El compuesto del título (125 mg, Rendimiento: 87%) se produjo a partir del producto en bruto (101 mg) de 6-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidina-1-il)-5-fluoropiridina-2-carbaldehído que se describe en el Ejemplo de producción 30-2 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-1.

ESI-MS (m/z): 398.33 [M+H]⁺.

[0245] [Ejemplo de producción 30-4]

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



5

El compuesto del título (250 mg, Rendimiento: cuantitativo) se produjo a partir de 1-(6-(((2,2-dietoxietil)amino)metil)-3-fluoropiridin-2-il)-N-(2-

10 (dimetilamino)etil)-N-metilazetidina-3-amina (125 mg, 0.314 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 30-3 utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo de producción 1-1-2 y Ejemplo de producción 1-1-3.

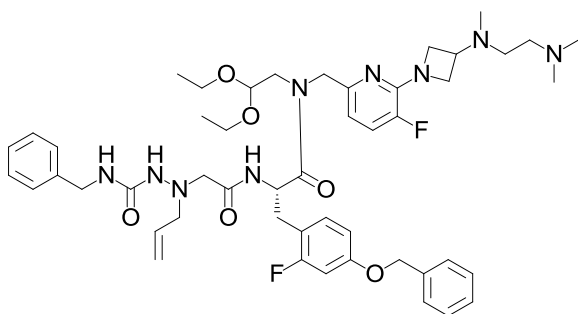
ESI-MS (m/z): 669.64 [M+H]⁺.

15

[0246] [Ejemplo de producción 30-5]

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

20 (dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida



25

El compuesto del título (263 mg, Rendimiento: 94%) se produjo a partir de (2S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-((6-(3-((2-

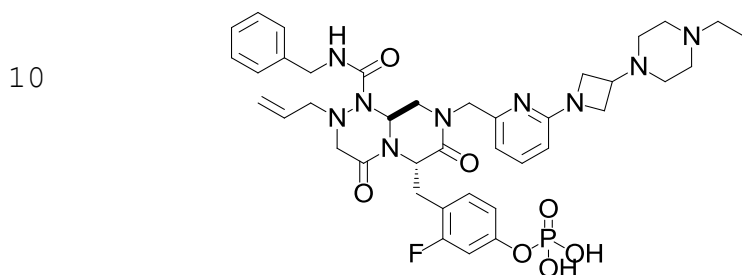
30 (dimetilamino)etil)(metil)amino)azetidín-1-il)-5-fluoropiridin-2-il)metil)propanamida (250 mg) que se

describe en el Ejemplo de producción 30-4 utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo de producción 1-1-4.

ESI-MS (m/z): 914.82 [M+H]⁺.

[0247] [Ejemplo 25]

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



A una mezcla de solución de oxicloruro fosforoso (257 μ L, 2.76 mmol) y THF (10.0 mL) se agregó por goteo una solución mezcla de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (1.00 g, 1.38 mmol) que se describe en el Ejemplo 1, trietilamina (768 μ L, 5.52 mmol) y THF (10.0 mL) durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno a -15°C o menos. La mezcla de reacción se agitó a -15°C o menor durante 1 hora y 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó por goteo una solución mezcla de una solución 5N de hidróxido de sodio acuoso (2.03 mL, 10.1 mmol) y agua (21.0 mL) durante 5 minutos a 10°C o menos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos, posteriormente acetato de etilo se agregó a la mezcla de reacción, y posteriormente la solución resultante se repartió. Una capa acuosa se lavó adicionalmente con acetato de etilo, y posteriormente se agregó ácido clorhídrico 5N a la solución

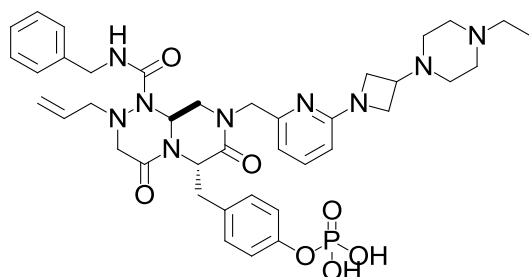
para ajustar el valor de pH de la solución a un valor neutro. El disolvente se destiló a partir de la mezcla de reacción bajo una presión reducida. Se agregaron diclorometano, etanol y metanol al residuo resultante y posteriormente se agitó, y posteriormente la suspensión resultante se filtró utilizando Celite. El disolvente se destiló a partir del filtrado bajo una presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ODS en columna de gel de sílice (elución de disolvente: agua/metanol) para proporcionar el compuesto del título (881 mg, Rendimiento: 79%).

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.10-2.50(4H, m), 2.55-2.68(2H, m), 2.70-2.90(4H, m), 3.00-3.20(2H, m), 3.23-3.40(3H, m), 3.45-3.90(9H, m), 4.03(1H, dd, J = 7.2 Hz, 7.6 Hz), 4.41(2H, d, J = 6.4 Hz), 5.18-5.28(2H, m), 5.30-5.44(2H, m), 5.62-5.78(2H, m), 6.14(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.51(1H, d, J = 6.4 Hz), 6.70-6.87(2H, m), 6.95(1H, dd, J = 8.0 Hz, 9.2 Hz), 7.14(1H, d, J = 11.6 Hz), 7.20-7.33(2H, m), 7.33-7.44(3H, m).

ESI-MS (m/z): 806.58 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0248] [Ejemplo 26]

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



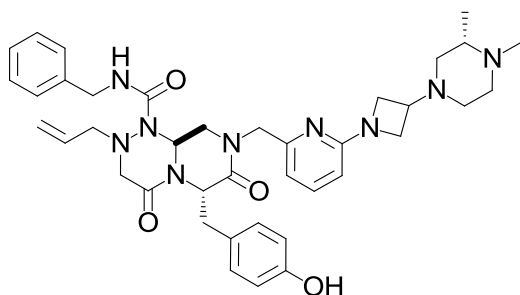
El compuesto del título (183 mg, Rendimiento: 55%) se produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (298 mg, 0.421 mmol) que se describe en el Ejemplo 2 utilizando el procedimiento similar al Ejemplo 25.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-2.30(4H, m), 2.60-2.80(2H, m), 2.80-3.15(4H, m), 3.20-3.42(3H, m), 3.45-3.70(7H, m), 3.78-4.10(5H, m), 4.28-4.45(2H, m), 5.06-5.38(5H, m), 5.62-5.74(1H, m), 6.20(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.61(1H, d, J = 6.8 Hz), 6.70(1H, dd, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 6.84(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.16-7.32(3H, m), 7.32-7.46(2H, m).

ESI-MS (m/z): 788.57 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0249] [Ejemplo 27]

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



El compuesto del título (33.0 mg, Rendimiento: 74%) se produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (35.0 mg, 0.0627 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 2-4 y (2S)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (106 mg, 0.314 mmol) que se describe en

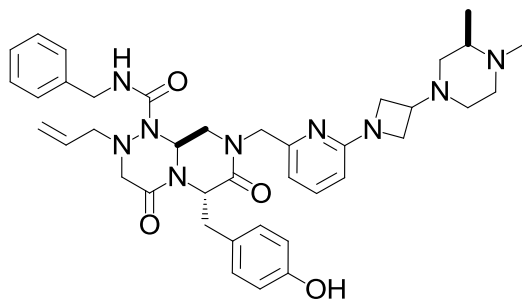
el Ejemplo de producción 4-3 utilizando el procedimiento similar al Ejemplo 2.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.05 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.50-1.85 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.25-2.50 (3H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 3.05-3.23 (2H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.52-3.70 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.15-4.28 (2H, m), 4.33-4.45 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.03-5.13 (1H, m), 5.15-5.30 (3H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 6.29 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.65-6.77 (2H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 708.56 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0250] [Ejemplo 28]

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



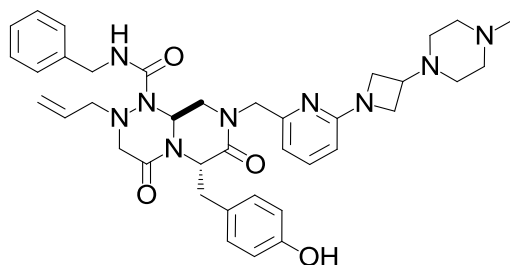
El compuesto del título (23.0 mg, Rendimiento: 52%) se produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridín-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (35.0 mg, 0.0627 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 2-4 y (2R)-4-(azetidín-3-il)-1,2-dimetilpiperazina (106 mg, 0.314 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 24-2-3 utilizando el procedimiento similar al Ejemplo 2.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.91(3H, d, J = 6.4 Hz), 1.60-2.00(2H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.30(3H, s), 2.40-2.55(2H, m), 2.80-2.95(2H, m), 3.09(1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.6 Hz), 3.15-3.25(2H, m), 3.35-3.48(2H, m), 3.50-3.78(6H, m), 3.85-3.93(1H, m), 4.03(2H, d, J = 6.4 Hz), 4.15-4.22(1H, m), 4.30-4.42(2H, m), 4.98(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.18-5.30(3H, m), 5.13-5.30(1H, m), 6.28(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.39(2H, d, J = 8.0 Hz), 6.60(2H, d, J = 8.0 Hz), 6.72(2H, d, J = 6.8 Hz), 7.20-7.28(2H, m), 7.28-7.32(1H, m), 7.33-7.40(2H, m), 7.43-7.50(1H, m).

ESI-MS (m/z): 708.70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0251] [Ejemplo 29]

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



El compuesto del título (14 mg, Rendimiento: 38%) se produjo a partir de (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida (30.0 mg, 0.0537 mmol) que se describe en el Ejemplo de producción 2-4 y una mezcla (87 mg) de 1-(azetidin-3-il)-4-metilpiperazina y bencilbenceno que se describe en el Ejemplo de producción 3-2 utilizando el procedimiento similar al Ejemplo 2.

Espectro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.30-2.65(11H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.18-3.25(1H, m), 3.43(2H, d, J =

16.8 Hz), 3.48-3.72 (5H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz, 10.0 Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 9.6 Hz), 3.95-4.10 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.39 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 15.2 Hz), 4.99 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.03-5.12 (1H, m), 5.15-5.30 (3H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.67-6.79 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 7.2$ Hz, 7.2 Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 8.0 Hz).

ESI-MS (m/z): 694.64 $[M+H]^+$.

[0252] (Ejemplo de referencia 7)

Se disolvió dihidrógeno fosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(Bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo que se produjo en el Ejemplo 25 en metanol y isopropanol y posteriormente se cristalizó mediante cristalización evaporativa para proporcionar un cristal de compuesto único. Un experimento de difracción de rayos X se realizó utilizando el cristal único resultante. Los datos cristalográficos y datos de análisis estructural se muestran en la Tabla 2, y los datos de coordenadas atómicas se muestran en la Tabla 3. La estructura absoluta del compuesto del título se determinó a partir de los resultados.

[0253] [Tabla 2]

Temperatura	100 K
Longitud de onda	0.7107 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Sistema ortorrómbico, $P2_12_12_1$
Constante de red	$a = 12.9468(13)$ Å
	$b = 22.869(3)$ Å
	$c = 35.197(3)$ Å

5

10

15

20

Volumen	10421 (2) Å ³
Valor de Z, densidad calculada	8,1.138 g/cm ³
Tamaño de cristal	1.00 × 0.30 × 0.30 mm
Número total de reflexiones/número de reflexiones únicas	98007/28649 [R(intensidad)=0.0803]
Integridad	80.3%
Determinación de fases	Método directo (SHELX97)
Método de refinamiento	Último método directo con respecto a F ²
Datos/parámetros	28649/1135
Nivel de compatibilidad	1.432
Valor de R (todos los datos)	0.1102
Valor de R (I > 2σ(I))	0.1020
Parámetro de Flack	0.03 (10)
Diferencia mínima y máxima de picos	1.61 y -0.61 e/Å ³

[0254] [Tabla 3]

25

30

Átomo	X	Y	z	Beq
P1	0.22234 (6)	0.38251 (4)	1.02549 (2)	2.25 (2)
P2	0.32512 (7)	0.30387 (3)	0.92569 (2)	2.26 (2)
F1	0.4191 (3)	0.59169 (11)	1.02897 (8)	4.12 (5)
F2	0.3083 (3)	0.3996 (2)	0.78853 (10)	5.66 (8)
O1	0.2310 (3)	0.31558 (11)	1.02242 (7)	3.18 (5)
O2	0.2399 (3)	0.41207 (10)	0.98840 (7)	2.81 (4)
O3	0.1257 (3)	0.4002 (2)	1.04576 (8)	3.80 (6)
O4	0.3191 (2)	0.39571 (9)	1.05376 (7)	2.40 (4)
O5	0.4814 (4)	0.73884 (13)	1.06753 (13)	4.95 (8)
O6	0.5379 (3)	0.5895 (2)	1.16918 (9)	3.87 (6)

5	O7	0.6929 (3)	0.53722 (12)	1.00665 (8)	3.27 (5)
	O8	0.3017 (2)	0.27330 (10)	0.96224 (7)	2.58 (4)
	O9	0.3168 (3)	0.37158 (11)	0.92926 (7)	3.20 (5)
	O10	0.4265 (2)	0.2892 (2)	0.90698 (8)	3.28 (5)
	O11	0.2326 (2)	0.28383 (11)	0.89774 (7)	2.44 (4)
10	O12	0.2243 (4)	0.4451 (2)	0.70258 (10)	5.22 (9)
	O13	0.0128 (4)	0.2671 (2)	0.71820 (12)	5.43 (9)
	O14	-0.0428 (3)	0.4552 (2)	0.84388 (9)	4.18 (7)
	O15	0.4986 (5)	0.2079 (2)	0.8593 (2)	6.34 (11)
	O16	-0.0930 (5)	0.1662 (2)	0.6886 (2)	6.25 (11)
15	O17	0.2815 (7)	0.7842 (3)	1.0760 (3)	9.8 (3)
	O18	0.0947 (6)	0.3995 (3)	1.1241 (2)	7.08 (13)
	O19	0.1129 (12)	0.4790 (10)	1.1796 (5)	26.1 (11)
	N1	0.5761 (3)	0.65699 (13)	1.07684 (10)	3.15 (6)
	N2	0.7111 (4)	0.6892 (2)	1.01973 (12)	4.11 (8)
20	N3	0.7036 (4)	0.6299 (2)	1.02987 (10)	3.44 (6)
	N4	0.6828 (3)	0.5949 (2)	1.13256 (9)	2.90 (5)
	N5	0.7190 (3)	0.6124 (2)	0.96551 (10)	3.45 (6)
	N6	0.7146 (3)	0.47859 (13)	1.12094 (8)	2.58 (5)
	N7	0.6868 (3)	0.40412 (11)	1.07900 (8)	2.37 (4)
25	N8	0.6136 (2)	0.36956 (10)	1.00168 (7)	2.01 (4)
	N9	0.6018 (3)	0.34302 (12)	0.92130 (8)	2.48 (4)
	N10	0.0996 (4)	0.4139 (2)	0.74283 (10)	3.87 (7)
	N11	0.0527 (4)	0.5270 (2)	0.76191 (10)	4.25 (8)
	N12	0.0262 (4)	0.4807 (2)	0.78709 (10)	4.11 (8)
30	N13	-0.0719 (3)	0.3400 (2)	0.74727 (10)	3.57 (6)
	N14	-0.0007 (4)	0.5509 (2)	0.83309 (10)	3.84 (7)
	N15	-0.1204 (3)	0.2845 (2)	0.81466 (12)	3.66 (6)
	N16	-0.0632 (3)	0.2677 (2)	0.87552 (12)	3.89 (7)
	N17	-0.0736 (3)	0.35284 (13)	0.95238 (9)	2.65 (5)
	N18	-0.0585 (3)	0.4280 (2)	1.01814 (9)	2.82 (5)

5	C1	0.3399 (2)	0.45232 (13)	1.06553 (8)	2.03 (4)
	C2	0.3664 (3)	0.4954 (2)	1.03944 (10)	2.57 (5)
	C3	0.3929 (3)	0.5495 (2)	1.05433 (11)	2.83 (6)
	C4	0.3922 (3)	0.5634 (2)	1.09257 (11)	2.84 (6)
	C5	0.3668 (4)	0.5178 (2)	1.11731 (11)	3.28 (7)
10	C6	0.3396 (3)	0.4628 (2)	1.10410 (9)	2.76 (5)
	C7	0.4105 (4)	0.6247 (2)	1.10682 (13)	3.50 (7)
	C8	0.5217 (3)	0.6453 (2)	1.11250 (12)	3.24 (6)
	C9	0.5499 (4)	0.7051 (2)	1.0570 (2)	3.90 (8)
	C10	0.6120 (6)	0.7163 (2)	1.0220 (2)	4.92 (11)
15	C11	0.6558 (3)	0.6140 (2)	1.06547 (11)	2.96 (6)
	C12	0.7331 (3)	0.6083 (2)	1.09723 (12)	3.19 (6)
	C13	0.5819 (3)	0.6061 (2)	1.14004 (11)	3.00 (6)
	C14	0.7962 (5)	0.7192 (2)	1.0410 (2)	4.59 (10)
	C15	0.8250 (5)	0.7739 (3)	1.0216 (2)	5.02 (11)
20	C16	0.8265 (7)	0.8253 (3)	1.0382 (3)	6.1 (2)
	C17	0.7041 (3)	0.5897 (2)	0.99958 (11)	2.95 (6)
	C18	0.7248 (4)	0.5748 (2)	0.93229 (12)	3.64 (7)
	C19	0.6190 (4)	0.5596 (2)	0.91520 (13)	3.61 (7)
	C20	0.5296 (4)	0.5593 (2)	0.9367 (2)	4.13 (8)
25	C21	0.4356 (5)	0.5418 (3)	0.9203 (3)	5.72 (13)
	C22	0.4335 (7)	0.5245 (4)	0.8828 (3)	7.0 (2)
	C23	0.5230 (7)	0.5239 (3)	0.8609 (2)	5.8 (2)
	C24	0.6150 (6)	0.5421 (3)	0.8773 (2)	4.80 (10)
	C25	0.7441 (3)	0.5640 (2)	1.16079 (11)	3.11 (6)
30	C26	0.7566 (3)	0.4989 (2)	1.15272 (11)	3.04 (6)
	C27	0.8072 (5)	0.4642 (3)	1.1790 (2)	4.39 (9)
	C28	0.8197 (5)	0.4059 (3)	1.1703 (2)	5.10 (12)
	C29	0.7808 (4)	0.3837 (2)	1.13708 (11)	3.20 (6)
	C30	0.7276 (3)	0.4221 (2)	1.11295 (9)	2.56 (5)
	C31	0.6457 (3)	0.34570 (13)	1.06995 (9)	2.29 (5)

5	C32	0.5732 (3)	0.37504 (12)	1.04045 (9)	2.15 (4)
	C33	0.6031 (3)	0.43445 (13)	1.05912 (9)	2.38 (5)
	C34	0.5597 (3)	0.40909 (13)	0.97555 (9)	2.45 (5)
	C35	0.6066 (3)	0.40460 (13)	0.93616 (9)	2.60 (5)
	C36	0.6495 (3)	0.3024 (2)	0.95006 (10)	2.68 (5)
10	C37	0.5985 (3)	0.30966 (13)	0.98811 (9)	2.41 (5)
	C38	0.6583 (4)	0.3356 (2)	0.88433 (12)	3.43 (7)
	C39	0.6107 (7)	0.3707 (3)	0.8525 (2)	5.32 (13)
	C40	0.2292 (3)	0.2956 (2)	0.85944 (9)	2.50 (5)
	C41	0.2745 (4)	0.3448 (2)	0.84311 (11)	3.14 (6)
15	C42	0.2643 (3)	0.3513 (2)	0.80431 (12)	3.61 (7)
	C43	0.2127 (4)	0.3121 (3)	0.78028 (11)	3.77 (8)
	C44	0.1689 (4)	0.2641 (2)	0.79812 (10)	3.39 (7)
	C45	0.1742 (3)	0.2555 (2)	0.83699 (10)	2.84 (6)
	C46	0.2039 (4)	0.3209 (3)	0.73806 (12)	4.22 (9)
20	C47	0.1054 (4)	0.3541 (3)	0.72612 (11)	3.79 (8)
	C48	0.1634 (4)	0.4543 (3)	0.72876 (12)	4.33 (10)
	C49	0.1539 (4)	0.5138 (3)	0.7461 (2)	4.58 (10)
	C50	0.0291 (4)	0.4209 (2)	0.77466 (11)	3.26 (6)
	C51	-0.0772 (4)	0.3993 (2)	0.76231 (11)	3.33 (6)
25	C52	0.0103 (4)	0.3169 (2)	0.73076 (13)	4.02 (8)
	C53	-0.0283 (5)	0.5374 (2)	0.73249 (13)	3.93 (8)
	C54	-0.0084 (4)	0.5947 (3)	0.7133 (2)	4.18 (8)
	C55	-0.0153 (4)	0.6019 (3)	0.6762 (2)	4.54 (10)
	C56	-0.0085 (4)	0.4939 (2)	0.82284 (12)	3.49 (7)
30	C57	-0.0469 (4)	0.5706 (2)	0.86781 (13)	3.88 (8)
	C58	0.0244 (4)	0.5685 (2)	0.90212 (12)	3.24 (6)
	C59	0.0123 (4)	0.6092 (2)	0.93148 (13)	3.71 (7)
	C60	0.0725 (5)	0.6060 (3)	0.9637 (2)	4.69 (10)
	C61	0.1455 (5)	0.5624 (3)	0.9671 (2)	4.88 (11)
	C62	0.1606 (4)	0.5226 (2)	0.9388 (2)	4.18 (9)

5	C63	0.1002 (4)	0.5259 (2)	0.90656 (13)	3.41 (7)
	C64	-0.1668 (5)	0.3054 (3)	0.7500 (2)	4.31 (9)
	C65	-0.1730 (4)	0.2671 (2)	0.7847 (2)	3.60 (7)
	C66	-0.2357 (5)	0.2169 (3)	0.7847 (2)	5.02 (11)
	C67	-0.2466 (5)	0.1859 (2)	0.8184 (2)	5.29 (12)
10	C68	-0.1899 (4)	0.2027 (2)	0.8494 (2)	3.80 (8)
	C69	-0.1275 (4)	0.2516 (2)	0.8462 (2)	3.58 (7)
	C70	-0.0814 (4)	0.2561 (2)	0.91611 (12)	3.34 (7)
	C71	-0.0222 (3)	0.3131 (2)	0.92553 (11)	3.07 (6)
	C72	-0.0325 (4)	0.3292 (2)	0.88304 (12)	3.29 (6)
15	C73	-0.0220 (3)	0.4097 (2)	0.95049 (11)	2.87 (6)
	C74	-0.0689 (3)	0.4520 (2)	0.97953 (12)	3.07 (6)
	C75	-0.1122 (3)	0.3691 (2)	1.01965 (11)	2.81 (6)
	C76	-0.0647 (3)	0.3288 (2)	0.99046 (10)	2.64 (5)
	C77	-0.0963 (3)	0.4678 (2)	1.0486 (2)	3.58 (7)
20	C78	-0.0344 (5)	0.5233 (3)	1.0504 (2)	4.91 (11)
	C79	0.4788 (8)	0.2282 (3)	0.8201 (3)	6.8 (2)
	C80	-0.1914 (5)	0.1814 (3)	0.6753 (2)	4.77 (10)
	C81	-0.1845 (7)	0.2308 (4)	0.6471 (2)	6.1 (2)
	C82	-0.2448 (7)	0.1290 (4)	0.6581 (3)	7.7 (3)
25	C83	0.2174 (13)	0.7528 (6)	1.1004 (5)	14.2 (7)
	C84	0.284 (3)	0.7610 (8)	1.1401 (4)	16.0 (9)
	C85	0.1134 (11)	0.7816 (6)	1.1022 (5)	12.2 (6)
	H2	0.3665	0.4881	1.0129	3.08
	H5	0.3681	0.5247	1.1439	3.93
30	H5A	0.7255	0.6505	0.9629	4.14
	H6	0.3211	0.4327	1.1214	3.31
	H7A	0.3743	0.6288	1.1314	4.2
	H7B	0.3769	0.652	1.0888	4.2
	H8	0.5161	0.6841	1.1255	3.89
	H10A	0.5709	0.7034	0.9998	5.91

5

10

15

20

25

30

H10B	0.6219	0.7591	1.0196	5.91
H11	0.6213	0.5752	1.062	3.55
H12A	0.7831	0.577	1.091	3.83
H12B	0.7718	0.6455	1.0999	3.83
H14	0.0327	0.5757	0.8185	4.61
H14A	0.773	0.728	1.0672	5.51
H14B	0.857	0.6931	1.0426	5.51
H15	0.8437	0.7718	0.9956	6.03
H16A	0.8082	0.8287	1.0642	7.37
H16B	0.8458	0.859	1.0242	7.37
H18A	0.7604	0.5381	0.9394	4.37
H18B	0.7671	0.5945	0.9126	4.37
H20	0.5317	0.5709	0.9627	4.95
H21	0.374	0.5418	0.9349	6.86
H22	0.3698	0.5129	0.8718	8.46
H23	0.5211	0.5112	0.8352	7.01
H24	0.6762	0.5427	0.8624	5.76
H25A	0.7111	0.5689	1.186	3.74
H25B	0.8134	0.5822	1.1621	3.74
H27	0.8324	0.48	1.2022	5.27
H28	0.8555	0.3809	1.1874	6.12
H29	0.7895	0.3437	1.1306	3.84
H31A	0.6089	0.3268	1.0913	2.75
H31B	0.6973	0.3189	1.0586	2.75
H32	0.4987	0.3643	1.0432	2.58
H33A	0.6271	0.4643	1.0408	2.86
H33B	0.5494	0.4505	1.0762	2.86
H34A	0.5654	0.4498	0.9849	2.94
H34B	0.4856	0.3986	0.9745	2.94
H35A	0.5688	0.4309	0.9186	3.12
H35B	0.6795	0.4176	0.9371	3.12

5	H36A	0.6415	0.2614	0.9414	3.22
	H36B	0.7242	0.3108	0.9524	3.22
	H37A	0.5238	0.3013	0.9859	2.9
	H37B	0.6288	0.2817	1.0065	2.9
	H38A	0.6581	0.2937	0.8772	4.11
10	H38B	0.731	0.3478	0.8877	4.11
	H39A	0.6137	0.4124	0.8588	6.38
	H39B	0.5385	0.3588	0.8491	6.38
	H39C	0.649	0.3636	0.8289	6.38
	H41	0.3108	0.3727	0.858	3.77
15	H44	0.1337	0.236	0.783	4.07
	H45	0.1411	0.2228	0.8484	3.4
	H46A	0.2045	0.2823	0.7254	5.06
	H46B	0.265	0.343	0.7291	5.06
	H47	0.1125	0.3603	0.6981	4.55
20	H49A	0.206	0.5174	0.7666	5.5
	H49B	0.1705	0.5434	0.7266	5.5
	H50	0.0538	0.396	0.7962	3.91
	H51A	-0.1248	0.4001	0.7843	4
	H51B	-0.1053	0.4258	0.7426	4
25	H53A	-0.0974	0.5379	0.7446	4.72
	H53B	-0.027	0.5055	0.7135	4.72
	H54	0.0101	0.6274	0.7286	5.01
	H55A	-0.0337	0.5699	0.6604	5.45
	H55B	-0.0019	0.6392	0.6653	5.45
30	H57A	-0.1085	0.5462	0.8731	4.66
	H57B	-0.0708	0.6114	0.8643	4.66
	H59	-0.0378	0.6393	0.9292	4.45
	H60	0.0638	0.6338	0.9835	5.63
	H61	0.1859	0.56	0.9896	5.85
	H62	0.2118	0.4931	0.9413	5.02

5

10

15

20

25

30

H63	0.1108	0.4983	0.8868	4.1
H64A	-0.1724	0.2804	0.7271	5.17
H64B	-0.2266	0.3323	0.75	5.17
H66	-0.2698	0.2045	0.7622	6.02
H67	-0.2926	0.1537	0.8199	6.35
H68	-0.1933	0.1813	0.8725	4.56
H70A	-0.0472	0.2202	0.9256	4.01
H70B	-0.1552	0.2569	0.9235	4.01
H71	0.0511	0.3053	0.9329	3.69
H72A	-0.0874	0.3582	0.8777	3.95
H72B	0.0335	0.3407	0.8709	3.95
H73A	-0.0295	0.4262	0.9246	3.44
H73B	0.0526	0.4048	0.9557	3.44
H74A	-0.0331	0.4902	0.978	3.69
H74B	-0.1428	0.4584	0.9736	3.69
H75A	-0.1048	0.352	1.0453	3.37
H75B	-0.1868	0.3741	1.0143	3.37
H76A	0.0092	0.3227	0.9966	3.16
H76B	-0.0997	0.2904	0.9914	3.16
H77A	-0.0921	0.4475	1.0734	4.3
H77B	-0.1697	0.4775	1.0438	4.3
H78A	-0.0394	0.5439	1.0261	5.9
H78B	0.0381	0.514	1.0556	5.9
H78C	-0.0615	0.5483	1.0707	5.9
H80	-0.2334	0.1951	0.6974	5.72
H81A	-0.1421	0.2186	0.6254	7.36
H81B	-0.153	0.2649	0.6592	7.36
H81C	-0.254	0.2409	0.6382	7.36
H82A	-0.251	0.0981	0.6773	9.25
H82B	-0.2044	0.1145	0.6365	9.25
H82C	-0.3139	0.1403	0.6493	9.25

H83	0.2121	0.7108	1.0928	17.04
H84A	0.2873	0.8026	1.1466	19.21
H84B	0.3538	0.7457	1.1365	19.21
H84C	0.2495	0.7395	1.1606	19.21
H85A	0.0801	0.7793	1.0772	14.65
H85B	0.1217	0.8227	1.1095	14.65
H85C	0.0705	0.7616	1.1211	14.65

[0255] Ejemplo de ensayo 1: detección de la señal Wnt

pcDNA3.1(+) (invitrogen) se escindió con enzimas de restricción BglII y NotI, y se insertó un adaptador BEHKS que tiene una secuencia que figura a continuación (que contiene sitios de enzimas de restricción BglII, EcoRI, HindIII, KpnI, SacI y NotI), produciendo así un plásmido pNeo-HKS.

BEHKS-F

5'-

gatctgaattcaagcttctcgaggggtacctctagagagctcgc-3' (SEQ ID NO: 1)

BEHKS-R

5'-

ggccgcgagctctctagaggtaccctcgagaagcttgaattca-3' (SEQ ID NO: 2)

Posteriormente, se insertó un fragmento que tiene una longitud de aproximadamente 2700 bp (que contiene una secuencia de respuesta a Wnt y un gen de luciferasa), que se preparó escindiéndose de un plásmido TOPglow contenido en un Kit de información TCF de TOPglow/FOPglow (Catálogo No. 17-366) con enzimas de restricción HindIII y KpnI, entre HindIII y KpnI en pNeo-HKS, produciendo así un plásmido pNeo-TOP. El plásmido pNeo-TOP se introdujo en una cepa celular renal derivada de un feto humano HEK293, posteriormente se seleccionó un compuesto utilizando G418, y posteriormente se estableció una cepa de clon celular

mediante un método de dilución limitante. La cepa del clon celular se sometió a un ensayo de detección de señal Wnt.

La cepa de clon celular se subcultivó en un medio de cultivo rico en glucosa D-MEM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que contiene un 10% de FBS, y en el ensayo se utilizaron células en una fase de crecimiento. Las células se recolectaron utilizando tripsina-EDTA, se contó el número de células y posteriormente las células se volvieron a suspender en un medio de cultivo rico en glucosa D-MEM que contenía un 10% de FBS para que el número de células fuera de 2×10^5 células/mL. Se agregó la suspensión celular en una placa de cultivo celular de 96 pocillos (Greiner Bio-One Co., Ltd., número de producto: 655083) en una cantidad de 0.1 mL/pocillo y posteriormente se cultivó durante la noche en una incubadora con un 5% de CO₂ (37°C). Después del cultivo, una sustancia a probar, que se disolvió en DMSO se diluyó con un medio de cultivo rico en glucosa D-MEM que contenía un 10% de FBS y 80 mM de LiCl para producir una solución de muestra. La solución de muestra (0.1 mL) se agregó en cada pocillo y posteriormente se cultivó en una incubadora con un 5% de CO₂ (37°C) durante la noche. Seis horas después de la adición de la solución de muestra, se removió un sobrenadante de cada pocillo y posteriormente se agregaron 50 µL de sustrato de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, número de producto: E2620). La placa se colocó en un mezclador de placas durante varios segundos y posteriormente se midió la emisión de luz desde cada pocillo utilizando un lector de placas multietiqueta EnVision™ (PerkinElmer Co., Ltd.). La tasa de activación de la señal Wnt (%) de cada pocillo fue determinada y se calculó una concentración (IC₅₀) necesaria para inhibir la actividad de señalización Wnt de una sustancia de interés en un 50%, donde la luminosidad de un

pocillo a la cual no se agregó solución de muestra y se agregó LiCl y se definió como una actividad de señalización Wnt del 100% y la luminosidad de un pocillo al cual no se agregó solución de muestra LiCl se definió como una actividad de señalización Wnt del 0%. De los resultados del ensayo se demostró que el compuesto de conformidad con la presente invención inhibió una señal Wnt y se aplicó como un agente terapéutico para enfermedades que incluyen cáncer y fibrosis.

[0256] Ejemplo de ensayo 2: Evaluación de la estabilidad metabólica

Se disolvió una sustancia de ensayo en DMSO para que la concentración de la solución resultante fuera de 20 mM y la solución se diluyó con DMSO para que la concentración de la solución resultante fuera de 1 mM. La estabilidad metabólica de la sustancia de ensayo se evaluó utilizando un microsoma de hígado humano (HLM) donde se agrupó hígado humano. Una solución de tampón de ensayo contenía 0.2 mg/mL de HLM, una solución tampón fosfato potásico (pH 7.4), 0.1 mM de EDTA, 0.33 mM de NADP⁺, 8 mM de glucosa-6-fosfato, 0.1 U/mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 6mM de MgCl₂, 0.1 µM de una sustancia de ensayo (concentración final en DMSO: 0.01%) en 0.15 mL del volumen de incubación final. Quince minutos después del inicio de la reacción a 37°C, se agregaron 0.15 mL de una solución mezclada de acetonitrilo/metanol (7:3, en volumen) a la solución para terminar la reacción. Después de la centrifugación, el sobrenadante resultante se analizó mediante LC-MSMS, las áreas de pico se compararon en presencia o ausencia de la producción de NADPH y se calculó la relación residual de la sustancia de ensayo.

[0257] Ejemplo de ensayo 3: Evaluación de solubilidad

Se agregaron 2.5 μ L de una solución de DMSO que tiene una concentración de compuesto de 20 mM en 0.25 mL de solución de ensayo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos (las condiciones para el agitado se mencionan a continuación). Posteriormente, se recolectó un sobrenadante mediante una filtración por succión en una presión reducida. Se utilizó una solución de DMSO que tiene una concentración de 200 μ M como una solución estándar, y la concentración de un compuesto en un filtro que se cuantificó mediante un método de HPLC-UV se empleó como una solubilidad (redondeada a un número entero). En esta evaluación, como un valor de 200 μ M se convirtió en el límite superior operativamente, todos los valores de cuantificación mayores a 200 μ M se vieron como 200 μ M.

Solución de ensayo: tampón fosfato salino GIBCO (marca registrada) de Dulbecco (pH 7, Life Technologies Corporation)

Condiciones para el agitado: un agitador de microplacas N-704 (Nissinrika Corporation), velocidad 6

[0258] Ejemplo de ensayo 4: ensayo PAMPA (ensayo paralelo de permeabilidad de membrana artificial)

Se agitó una solución de ensayo (ver a continuación) a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas utilizando una placa PAMPA de 96 pocillos (BD Biosciences) donde se prerrevistió un lípido en una película de fluoruro de polivinilideno (PVDF) para evaluar el coeficiente de permeabilización de la membrana P_e (cm/s) de cada compuesto disuelto en la solución de ensayo (concentración: aproximadamente 200 μ M) con el transporte del compuesto desde un donante a un aceptante a través de una membrana de lípido. El valor P_e se calculó de conformidad con las ecuaciones 1 y 2, y la concentración del compuesto del lado

del donante y del lado del aceptante se midió mediante un método de HPLC-UV. En 0.3 mL de la solución de ensayo del lado del donante, se contiene aproximadamente un 1% v/v de DMSO, dado que se agregaron 3 µL de una solución de DMSO que contenía el compuesto en una concentración de 20 mM en la solución de ensayo.

Solución de ensayo: una solución de tampón fosfato que tiene un valor de pH de 6.8 (90 mM de fosfato, 48 mM de NaCl, 5.4 mM de KCl).

Condiciones de agitación: multiagitador MS-300 (AS ONE Corporation), 350 rpm

[0259]

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

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

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

$C_A(t)$: concentración del compuesto en el pocillo del aceptante a tiempo t

V_D : volumen del pocillo del donante (0.3 mL)

V_A : volumen del pocillo del aceptante (0.2 mL)

A: área del filtro (0.3 cm²)

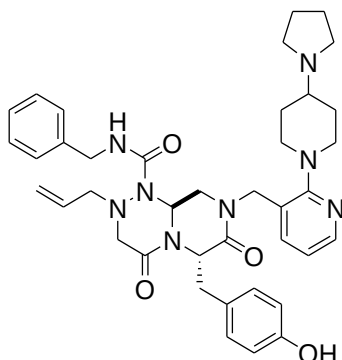
[0260] El compuesto No. 199 en la Tabla 3 en la Bibliografía de patentes 1 se utilizó en el Ejemplo comparativo 1 y los compuestos descritos en los Ejemplos I-5 y I-7 en la Bibliografía de patentes 3 se utilizaron en los Ejemplos comparativos 2 y 3, respectivamente y también aparecen los resultados del ensayo sobre estos compuestos.

[Ejemplo comparativo 1]

(6S,9aS)-N-Bencil-6-(4-hidroxibencil)-4,7-dioxo-8-((2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)metil)-2-

(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida

5

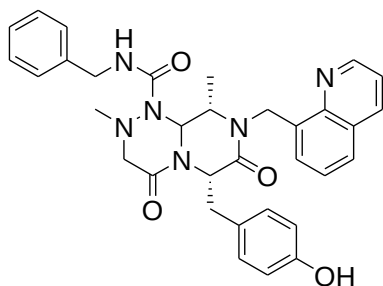


10

[Ejemplo comparativo 2]

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

15

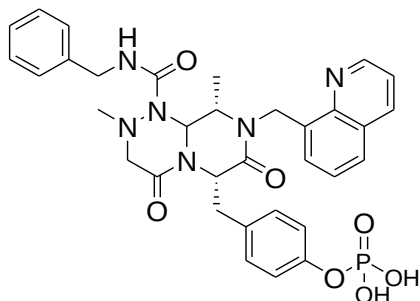


20

[Ejemplo comparativo 3]

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

25



30

[0261] Los resultados del ensayo sobre los compuestos en los Ejemplos, Ejemplos de referencia y Ejemplos

comparativos en los Ejemplos de ensayo 1 a 4 figuran en la Tabla 4.

[0262] [Tabla 4]

5

10

15

20

25

30

	Ejemplo de ensayo 1 IC50 (μM)	Ejemplo de ensayo 2 (%)	Ejemplo de ensayo 3 (μM)	Ejemplo de ensayo 4 Pe (x 10 ⁻⁶ cm/seg)
Ejemplo 1	0.06	47	197	2.01
Ejemplo 2	0.29	58	200	1.32
Ejemplo 3	0.15	54	200	1.33
Ejemplo 4	0.06	44	199	2.03
Ejemplo 5	0.082	39	200	1.18
Ejemplo 6	0.25	55	195	1.27
Ejemplo 7	0.095	29	189	2.77
Ejemplo 8	0.2	40	195	2.3
Ejemplo 9	0.15	34	194	1.38
Ejemplo 10	0.044	28	184	3.75
Ejemplo 11	0.039	26	192	2.55
Ejemplo 12	0.096	38	188	0.87
Ejemplo 13	0.14	56	200	0.52
Ejemplo 14	0.27	69	197	0.39
Ejemplo 15	0.075	45	195	2.38
Ejemplo 16	0.22	63	195	0.89
Ejemplo 17	0.21	60	195	0.89
Ejemplo 18	0.32	37	200	1.13
Ejemplo 19	0.23	30	200	0.91
Ejemplo 20	0.061	23	197	2.17
Ejemplo 21	0.063	23	200	1.47
Ejemplo 22	0.18	43	200	0.57
Ejemplo 23	0.19	38	195	0.43
Ejemplo 24	0.077	26	200	1.91
Ejemplo de	0.24	54	193	0.62

	referencia 1				
5	Ejemplo de referencia 2	0.33	51	195	0.65
	Ejemplo de referencia 3	0.11	50	199	0.55
10	Ejemplo de referencia 4	0.15	34	198	0.68
	Ejemplo de referencia 5	0.13	22	181	2.25
15	Ejemplo de referencia 6	0.19	28	190	1.7
	Ejemplo 25	0.18			
	Ejemplo 26	1.19			
20	Ejemplo 27	0.4	57	199	1.04
	Ejemplo 28	0.38	55	198	0.95
	Ejemplo 29	0.47	63	200	
25	Ejemplo comparativo 1	23.2	52.9	97	1.34
	Ejemplo comparativo 2	0.33	0.6	122	0.85
30	Ejemplo comparativo 3				

[0263] Ejemplo de ensayo 5: Evaluación de solubilidad (Ejemplos 25 y 26)

Cerca de 10 mg de una muestra se pesaron con precisión y se colocaron en un tubo de ensayo de polipropileno de 10 mL; se agregó una solución de ensayo en porciones (0.1 mL) hasta que la muestra se disolvió por completo. Cuando se agregó solución de ensayo, la solución mezclada se agitó de manera intermitente en un intervalo de entre aproximadamente 30 segundos y 3 minutos utilizando un mezclador Vortex cada vez que se agregó solución de ensayo. La solubilidad (mM) de la muestra se calculó del monto agregado de la solución de ensayo requerido hasta que, tras una inspección visual, no se observó presencia de material sólido.

Solución de ensayo: GIBCO (marca registrada) (tampón fosfato salino de Dulbecco que tiene un valor de pH de 7, Invitrogen Corporation)

[0264] Los valores de solubilidad de los Ejemplos 25 y 26 aparecen en la Tabla 5.

[Tabla 5]

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

[0265] Ejemplo de ensayo 6: Efecto de pólipos del intestino delgado en regresión en ratones APC^{Min/+}

Un gen APC (un gen de la poliposis adenomatosa), un factor de regulación de la degradación de la señal Wnt, se denomina "gen supresor del cáncer colorrectal" y es un gen causal de la poliposis adenomatosa familiar. Si se produce una mutación en el gen APC, comienza a proliferar una célula mucosa de forma desordenada para formar pólipos colorrectales que pueden denominarse lesión precancerígena.

Por lo tanto, se conoce que el gen tiene una función importante en la etapa inicial de un proceso de inicio del cáncer colorrectal.

5 En un ratón cuyo gen APC muta (un ratón APC^{Min/+}), se desarrollan muchos pólipos en el tracto intestinal como un paciente con poliposis adenomatosa familiar. Por lo tanto, el ratón es útil para aclarar el mecanismo del comienzo o la invasión del cáncer en base a la señal WNT, y es un modelo estándar que se ha utilizado para los estudios sobre
10 prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal.

Los ratones APC^{Min/+} (C57BL/6J-APC<Min>/J Hetero, hembra, Sunplanet Co., Ltd.) se agruparon para que el promedio de pesos corporales de ratones en un grupo fuera
15 casi igual entre sí en el primer día de administración. Se preparó un analito disolviéndolo en una sustancia de ensayo (compuesto ejemplar) en HCl 0.1 N para que la concentración se tornara una concentración de administración deseada y se almacenara en un refrigerador a 4°C. Se administró un
20 disolvente en un grupo de control (vehículo) por vía oral en las mismas condiciones que un material de ensayo. El analito se administró continuamente a través de una vía oral en dosis de 50 mg/kg y 75 mg/kg dos veces por día durante 4 días, y los tres días siguientes se consideraron
25 como período de interrupción de la medicación. Este procedimiento se definió como de un ciclo, y la administración se realizó durante 16 días en total (es decir, 4 días x 4 ciclos). El experimento se realizó en 6 a 7 ratones por grupo. Respecto de cada uno del grupo de
30 control y el grupo administrado con sustancia de ensayo, se calculó el valor del peso corporal el día final respecto del peso corporal el primer día (es decir, un peso corporal relativo: RBW). Un grupo administrado con sustancia de

ensayo del cual el (RBW del grupo administrado con sustancia de ensayo)/(RBW del grupo de control) era 0.8 o más se determinó como un grupo que podría administrarse con seguridad. Respecto del grupo administrado con sustancia de ensayo, el número real de pólipos después de la administración de la sustancia de ensayo y el error estándar del número real en comparación con el número de pólipos en el control el día final (es decir, el día 25 contado desde el primer día de la administración) aparecen en la Figura 1. En este ensayo, se contaron los pólipos formados en el intestino delgado y en el colon. Se realizó un análisis estadístico (ensayo de Dunnett) del grupo administrado con sustancia de ensayo en relación con el grupo de control y se informó un valor P.

[0266] Ejemplo de ensayo 7: Efecto antitumoral en un modelo de trasplante subcutáneo K562 humano

Una preparación de la cepa celular de leucemia mielógena crónica humana K562 (que se había cultivado en un medio de cultivo líquido RPMI-1640 complementado con un 10% de FBS y penicilina/estreptomicina) que se preparó con PBS (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; Cat no. 045-29795) que la densidad fue de 2×10^8 células/mL se mezcló con MATRIGEL (BD Bioscience, Cat no.: 354234) a una relación de mezcla de 1 : 1, preparando así una suspensión celular que tiene una densidad de 1×10^8 células/mL. La suspensión celular resultante se trasplantó por vía subcutánea en el costado derecho de cada ratón desnudo de seis semanas (CAN.N.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, hembra, Charles River Laboratories Japón) a una dosis de 100 μ L. Siete días después del trasplante, el diámetro más corto y el diámetro más largo de un tumor se midieron utilizando una abrazadera digital electrónica (Digimatic TM Caliper, Mitutoyo

Corporation) para calcular el volumen del tumor de conformidad con la siguiente ecuación.

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

5 Los ratones se agruparon de forma tal que el valor medio de los volúmenes tumorales en ratones en un grupo, que se determinaron sobre la base del volumen tumoral en el primer día de administración. Se preparó un analito disolviéndolo en un compuesto ejemplar en HCl 0.1 N para
10 que la cantidad de dosis fuera de 10 mL/kg. Se preparó una solución de administración de Dasatinib disolviendo Dasatinib, base libre (LC Laboratories, Cat. No: D-3307) en una solución de 1 : 1 de agua destilada Otsuka (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Cat no.: 1324) y propilenglicol
15 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat no.: 164-04996) para que la cantidad de dosis fuera de 10 mL/kg. Se administró un compuesto ejemplar por vía oral de manera continua durante 5 días comenzando el primer día de administración en dos dosis divididas diarias (bid). Se
20 administró Dasatinib por vía oral una vez por día (qd) durante 5 días continuamente, y se fijó el siguiente cese de medicación de dos días. Este procedimiento se definió como un ciclo y la administración se realizó en dos ciclos en total. Un grupo de control era un grupo al cual no se le
25 administró compuesto ejemplar. En el experimento, un grupo incluye entre 9 y 10 ratones. Respecto del grupo de control, se administraron un grupo al que solo se le administra compuesto ejemplar, un grupo al que solo se le administra Dasatinib, y un grupo al que se le administra tanto
30 compuesto ejemplar y Dasatinib (en adelante denominado "grupo con administración combinada"), se midieron los volúmenes tumorales y pesos corporales con el tiempo durante un período contado desde el primer día hasta el día

28. Respecto del grupo de control y el grupo al que solo se le administra compuesto ejemplar, la medición se realizó durante un período contado desde el primer día hasta el día 11. En cada medición, se calcularon un volumen tumoral (un volumen tumoral relativo: RTV) y un peso corporal (un peso corporal relativo: RBW) en relación con los valores para el primer día, y los gráficos determinados para un período contado desde el primer día de administración hasta el día 28 aparecen en las Figuras 2 y 3. Además, se realizó un análisis estadístico (ensayo de Dunnett) en el grupo al que se le administraron el compuesto ejemplar y Dasatinib en comparación con el grupo al que solo se le administró Dasatinib utilizando un valor RTV el día 28, y un grupo cuyo valor P fue 0.05 o menos se marcó con un asterisco (*). Además, el número de individuos en el que no se observó tumor tras una inspección visual y no se pudo palpar (es decir, no tenía tumor palpable), el día 28 aparece en la Tabla 6. En este momento, se realizó un análisis estadístico (ensayo de Fisher) en el grupo al que se le administraron compuesto ejemplar y Dasatinib en comparación con el grupo al que solo se le administró Dasatinib, y un grupo cuyo valor P fue 0.05 o menos se marcó con un asterisco (*) y un grupo donde el valor P es 0.01 o menos se marcó con asteriscos (***).

[0267] [Tabla 6]

Compuesto administrado	Número de individuos en los cuales no se observó tumor tras una inspección visual / número total de ratones
Control	0/10
Dasatinib 5mg/kg	0/9

Dasatinib 5mg/kg + Compuesto de Ejemplo 1 75mg/kg	10/10***
Dasatinib 5mg/kg + Compuesto de Ejemplo 1 50mg/kg	9/10***
Dasatinib 5mg/kg + Compuesto de Ejemplo 1 35mg/kg	6/10*

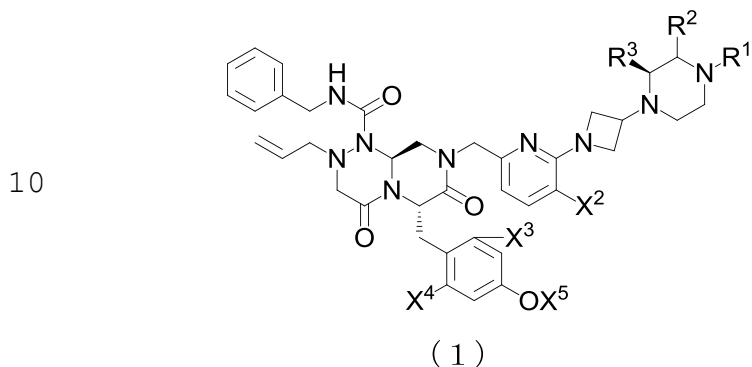
Lista de secuencias

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto representado por fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



15 donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} ; R^2 y R^3 son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; X^2 , X^3 y X^4 son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y X^5 es un átomo de hidrógeno o $-P(=O)(OH)_2$.

20 2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo.

25 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde X^2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

30 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde X^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con la reivindicación 1, donde X⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionado de:

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

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

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

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

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

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

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

(6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxiifenil)metil)-4,7-dioxi-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

5 (6S,9aS)-N-bencil-6-((4-hidroxiifenil)metil)-4,7-dioxi-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxiifenil)metil)-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxi-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

10 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxiifenil)metil)-4,7-dioxi-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-yl)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

15 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxiifenil)metil)-4,7-dioxi-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

20 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxiifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxi-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

25 (6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-hidroxiifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxi-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

30 (6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-

hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2,6-difluoro-4-
hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-
1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-

en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

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

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionado de:

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

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

(6S,9aS)-N-bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-

il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-
pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

(6S,9aS)-N-bencil-8-((5-fluoro-6-(3-(4-metilpiperazin-
1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-
hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
15 1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-
30 1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-
hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-
1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

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

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

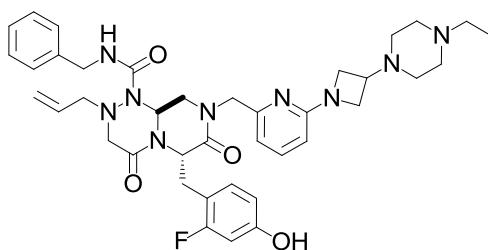
(6S,9aS)-N-bencil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida,

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

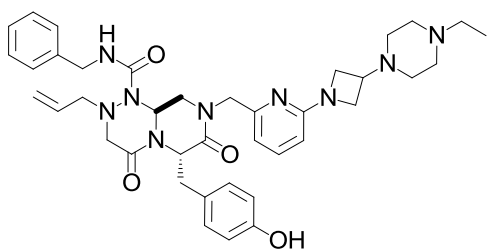
Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorofenilo, y

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

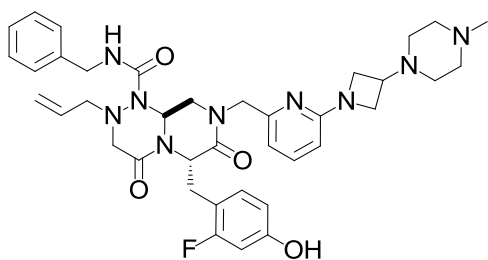
9. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



10. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



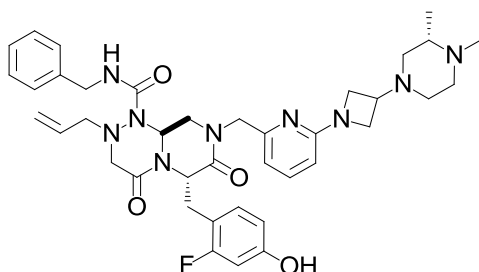
11. (6S,9aS)-N-Bencil-6-((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



12. (6S,9aS)-N-Bencil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-

((2-fluoro-4-hidroxifenil)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

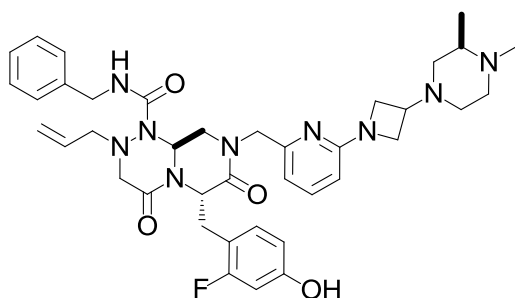
5



10

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

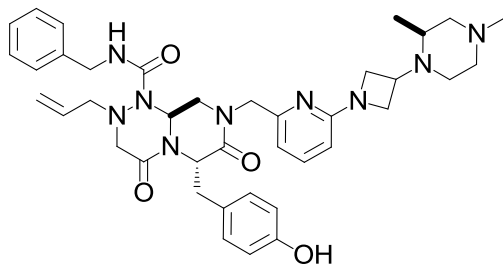
15



20

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

25

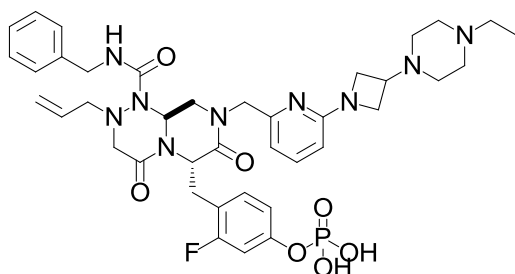


30

15. Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S, 9aS)-1-(Bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-

1-il)piridin-2-yl)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-
octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-
fluorofenilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

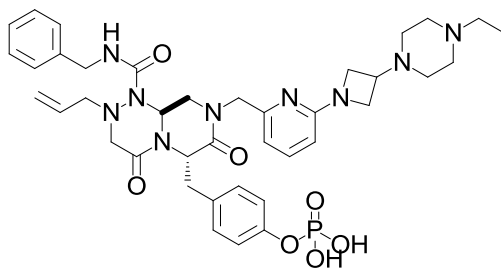
5



10

16. Dihidrógeno fosfato de 4-(((6S,9aS)-1-(Bencilcarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

15



20

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083932

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i, A61K31/661(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07F9/09
(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/04, A61K31/53, A61K31/661, A61P11/00, A61P35/00, A61P43/00,
C07F9/09

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-500666 A (Choongwae Pharma Corp.), 06 January 2011 (06.01.2011), entire text; particularly, claims; table 3, no.199 & US 7671054 B1 & US 2007/0043052 A1 & EP 2212328 A2 & WO 2009/051397 A2 & KR 10-2010-0085102 A & CN 101827849 A	1-17
A	JP 2011-522037 A (Prism BioLab Corp.), 28 July 2011 (28.07.2011), entire text; particularly, claims; table 1 & US 2011/0092459 A1 & EP 2303887 A1 & WO 2009/148192 A1 & CN 102046628 A & KR 10-2011-0025952 A	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 March 2015 (06.03.15)

Date of mailing of the international search report
17 March 2015 (17.03.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083932

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-540774 A (JW Pharmaceutical Corp.), 07 November 2013 (07.11.2013), entire text; particularly, claims; compound no. E-71 & US 2013/0196972 A1 & EP 2628741 A2 & WO 2012/050393 A2 & CN 103209982 A & KR 10-2014-0020224 A	1-17

FP14-0590-00CL-ECL(Spanish) Sequence listings
LISTA DE SECUENCIAS

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

<120> Compuesto de
(6S,9aS)-N-bencil-6-[(4-hidroxifenil)metil]-4,7-dioxo-8-({6-[3-(piperazin-1-il)azetidin-1-il]piridin-2-il}metil)-2-(prop-2-en-1-il)-octahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida

<130> FP14-0590-00

<150> JP 2013-267687

<151> 25-12-2013

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 43

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> BEHKS-F

<400> 1

gatctgaatt caagcttctc gaggggtacct ctagagagct cgc

43

<210> 2

<211> 43

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> BEHKS-R

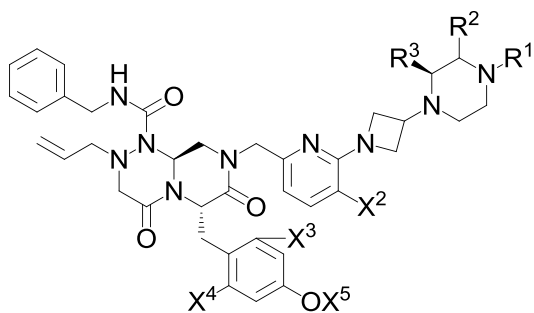
<400> 2

ggccgcgagc tctctagagg taccctcgag aagcttgaat tca

43

RESUMEN

Un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(1)

donde R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆; R² y R³ son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; X², X³ y X⁴ son iguales o diferentes entre sí y cada uno es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y X⁵ es un átomo de hidrógeno o -P(=O)(OH)₂ tiene una actividad de modulación de vía Wnt.

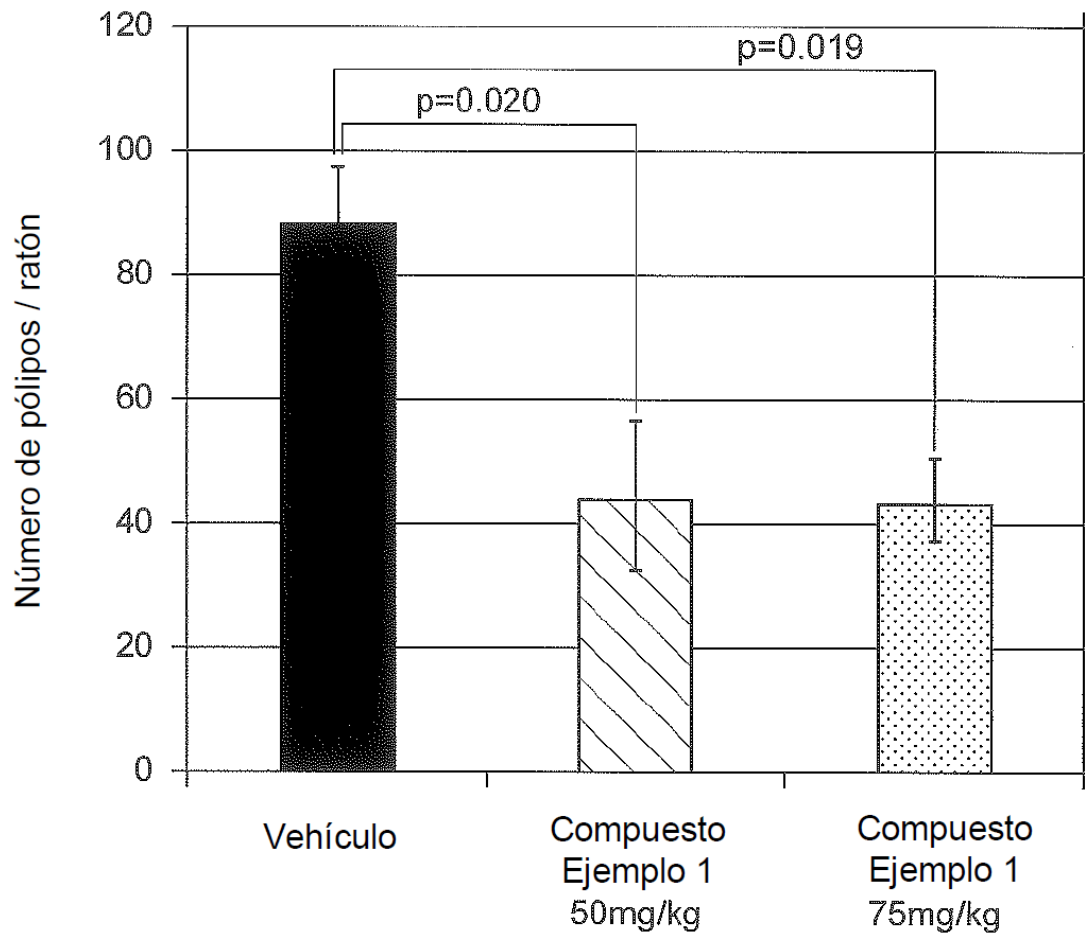
Fig.1

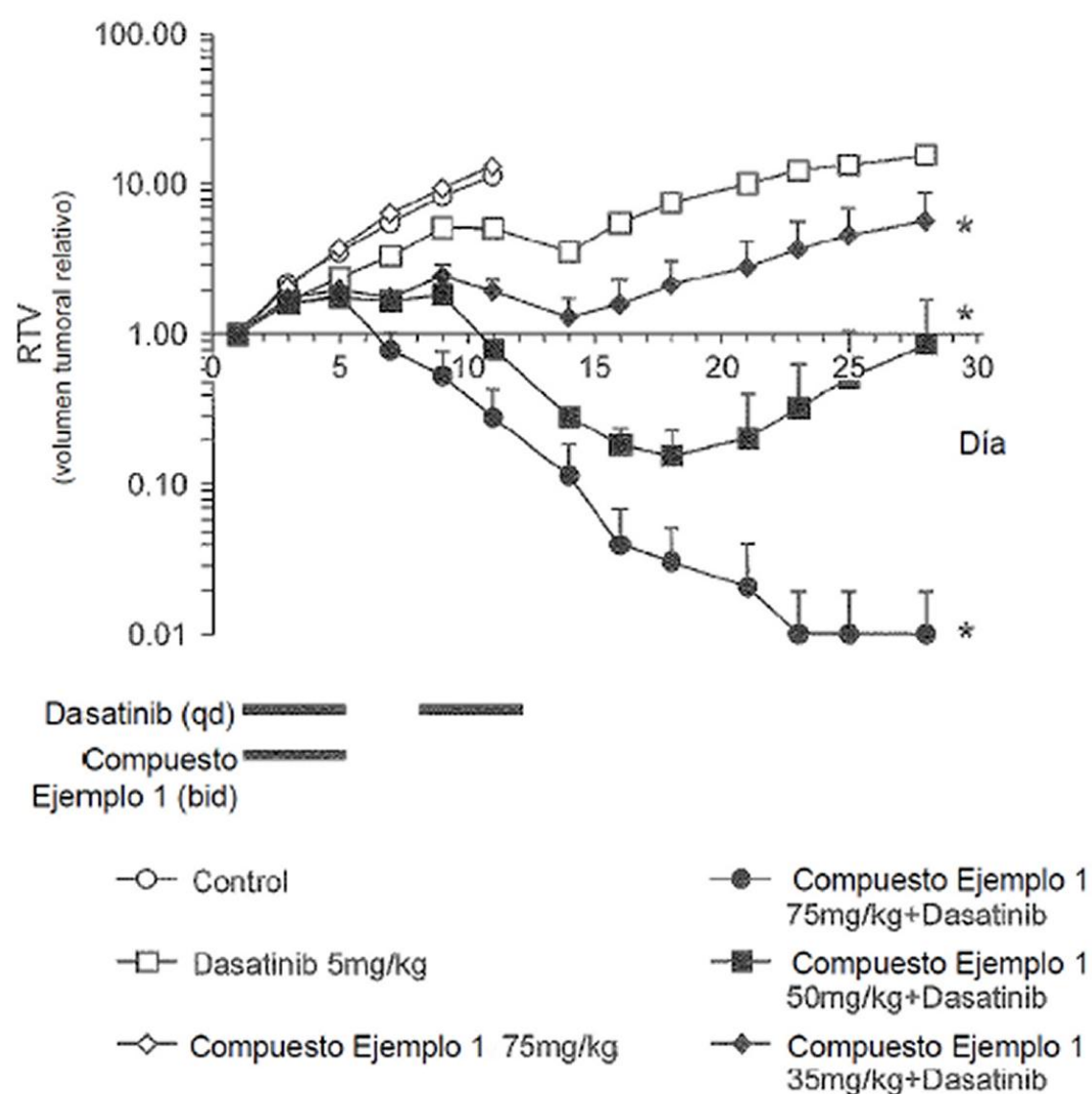
Fig.2

Fig.3