

PIRROLO[2,3-b]PIRAZINAS COMO INHIBIDORES DE HPK1 Y USO DE LAS MISMAS

Campo de la invención

La divulgación en este documento proporciona compuestos, así como sus composiciones y métodos de uso. Los compuestos divulgados en el presente documento modulan, por ejemplo, inhiben, la actividad de cinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1) y son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer.

Antecedentes de la invención

HPK1 regula diversas funciones de diversas células inmunitarias y se ha demostrado que su actividad cinasa se induce tras la activación de los receptores de células T (TCR, por sus siglas en inglés) [Liou J., et al., *Immunity*, **2000**. 12 (4): pp. 399-408], receptores de células B (BCR, por sus siglas en inglés) [Liou J., et al., *Immunity*, **2000**. 12 (4): pp. 399-408], receptor del factor de crecimiento transformador (TGF- β R) [Wang, W., et al., *J Biol Chem*, **1997**. 272 (36): pp. 22771-5; Zhou, G., et al., *J Biol Chem*, **1999**. 274 (19): pp. 13133-8], o receptores PGE2 acoplados a Gs (EP2 y EP4) [Ikegami, R., et al., *J Immunol*, **2001**. 166 (7): pp. 4689-96]. La sobreexpresión de HPK1 suprime la activación inducida por TCR de la transcripción génica dependiente de AP-1 de una manera dependiente de cinasa, lo que sugiere que se requiere HPK1 para inhibir la vía Erk MAPK [Liou J., et al., *Immunity*, **2000**. 12 (4): pp. 399-408] y se cree que este bloqueo es el mecanismo inhibidor que regula negativamente la transcripción del gen de IL-2 inducida por TCR [S. Sawasdikosol., et al., *Immunol Res*, **2012**. 54: pp. 262-265].

Las células T HPK1 *-/-* *in vitro* tienen un umbral de activación de TCR más bajo, proliferan con fuerza, producen cantidades mejoradas de citocinas Th1, los ratones HPK1 *-/-* experimentan síntomas autoinmunes más graves [S. Sawasdikosol., et al., *Immunol Res*, **2012**. 54: pp. 262-265]. En humanos, HPK1 fue regulada negativamente en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con artritis psoriásica o células T de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) [Batliwalla F.M., et al., *Mol Med*, **2005**. 11 (1-12): pp. 21-9], lo que indicó que la atenuación de la actividad de HPK1 puede contribuir a la autoinmunidad en los pacientes. Además, HPK1 también puede controlar la inmunidad antitumoral a través de mecanismos dependientes de células T. En el modelo de tumor de carcinoma de pulmón de Lewis productor de PGE2, los tumores se desarrollaron más lentamente en ratones con inactivación (knockout) de HPK1 en comparación con ratones de tipo silvestre [solicitud de patente de EE.UU. núm. 2007/0087988]. Las células T deficientes en HPK1 fueron más efectivas para controlar el crecimiento tumoral y la metástasis que las células T de tipo silvestre [Alzabin, S., et al., *Cancer Immunol Immunother*, **2010**. 59 (3): pp. 419-29]. De manera similar, las BMDC de ratones con inactivación de HPK1 fueron más eficientes para montar una respuesta de células T para erradicar el carcinoma de pulmón de Lewis en comparación con las BMDC de tipo silvestre [Alzabin, S., et al., *J Immunol*, **2009**. 182 (10): pp. 6187-94]. En todo, HPK1 puede ser un buen blanco para mejorar la inmunidad antitumoral.

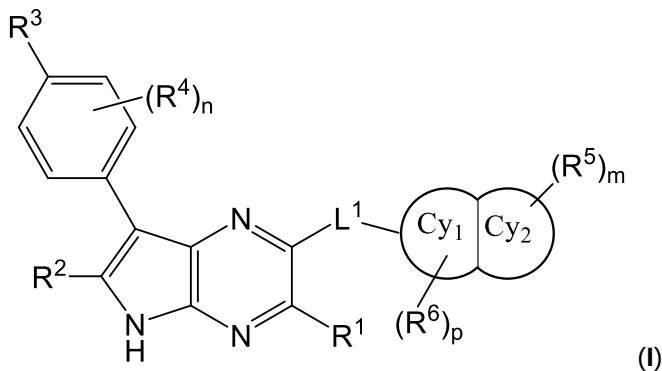
Como moduladores de HPK1, WO2016205942 divulga benzoimidazoles, WO2018049152A1 divulga pirazolopirimidinas, WO2018049191A1 divulga pirazolopiridonas y WO2008124849, WO2018049200A1 y WO2018049214A1 divulgan pirazolopiridonas.

Sin embargo, existe la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de la cinasa HPK1 útiles en el tratamiento del cáncer.

Breve descripción de la invención

En el primer aspecto, se describen aquí derivados de pirrolo[2,3-b]pirazina de Fórmula (I) y los métodos de uso. La primera modalidad comprende los siguientes aspectos:

Aspecto 1: Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, en donde

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -NO₂, -OR^a, -SO₂R^a, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(=NR^a)NR^bR^c, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^bR^c, -NR^aCO₂R^b, -NR^aSONR^bR^c, -NR^aSO₂NR^bR^c o -NR^aSO₂R^b, cada uno de dichos -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, -alquioxilo de C₁₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

R³ y R⁴, en cada una de sus apariciones, son independientemente halógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -NO₂, -OR^{3a}, -SO₂R^{3a}, -SO₂NR^{3a}R^{3b}, -COR^{3a}, -CO₂R^{3a}, -CONR^{3a}R^{3b}, -C(=NR^{3a})NR^{3b}R^{3c}, -NR^{3a}R^{3b}, -NR^{3a}COR^{3b}, -NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}, -NR^{3a}CO₂R^{3b}, -NR^{3a}SONR^{3b}R^{3c}, -NR^{3a}SO₂NR^{3b}R^{3c} o -NR^{3a}SO₂R^{3b}, cada uno de dichos -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3d}; o R³ y R⁴, cuando en átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo, junto con los dos átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre

opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3e} ;

o dos R^4 , cuando están en átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo, junto con los dos átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo.

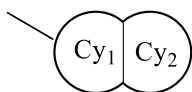
R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , -alquenilo de C_{2-8} , -alquinilo de C_{2-8} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de dichos -alquilo de C_{1-8} , -alquenilo de C_{2-8} , -alquinilo de C_{2-8} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3e} ; o

(R^{3a} y R^{3b}), (R^{3b} y R^{3c}) o (R^{3c} y R^{3a}), junto con el (los) átomo(s) a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, comprendiendo dicho anillo 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3e} ;

R^{3d} y R^{3e} cada uno es independientemente halógeno, -alquilo de C_{1-8} , -alquenilo de C_{2-8} , -alquinilo de C_{2-8} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -NO₂, -OR^{3f}, -SO₂R^{3f}, -SO₂NR^{3f}R^{3g}, -COR^{3f}, -CO₂R^{3f}, -CONR^{3f}R^{3g}, -C (=NR^{3f})NR^{3g}R^{3h}, -NR^{3f}R^{3g}, -NR^{3f}COR^{3g}, -NR^{3f}CONR^{3g}R^{3h}, -NR^{3f}CO₂R^{3f}, -NR^{3f}SONR^{3f}R^{3g}, -NR^{3f}SO₂NR^{3g}R^{3h} o -NR^{3f}SO₂R^{3g}, cada uno de dichos -alquilo de C_{1-8} , -alquenilo de C_{2-8} , -alquinilo de C_{2-8} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C_{1-8} , -OR³ⁱ, -NR³ⁱR^{3j}, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{3i} y R^{3j} son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , alcoxilo de C_{1-8} , -alquilo de C_{1-8} , -alquenilo de C_{2-8} , -alquinilo de C_{2-8} , cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

L^1 es un enlace simple, alquilenilo, cicloalquilenilo, *1-O-alquilenilo-*1, *1-alquilenilo-O-*1, *1-NH-alquilenilo-*1, *1-alquilenilo-NH-*1, *1-NHC(O)-*1, *1-C(O)NH-*1, alquenileno o alquinileno; en donde *1 se refiere a la posición unida a Cy1, y **1 se refiere a la posición unida al anillo de pirrolo[2,3-b]pirazina;



es un heterociclilo fusionado, heteroarilo fusionado, arilo fusionado, cicloalquilo

fusionado, cicloalquenilo fusionado o cicloalquinilo fusionado,  está opcionalmente sustituido con R^6 ;

p es 0, 1, 2, 3, 4;  está opcionalmente sustituido con R^5 , m es 0, 1, 2, 3, 4;

R^5 en cada una de sus apariciones, es cada uno independientemente halógeno, -alquilo de C_{1-8} , -alquenilo de C_{2-8} , -alquinilo de C_{2-8} , cicloalquilo, -alquilo de C_{1-8} -cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -NO₂, -OR^{5a}, -SO₂R^{5a}, -SO₂NR^{5a}R^{5b}, -POR^{5a}R^{5b}, -COR^{5a}, -CO₂R^{5a}, -CONR^{5a}R^{5b}, -C (=NR^{5a})NR^{5b}R^{5c}, -CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}R^{5b}, -CH₂NR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂NR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CH₂NR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}COR^{5b}, -NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}CO₂R^{5b}, -NR^{5a}SONR^{5b}R^{5c}, -

NR^{5a}SO₂NR^{5b}R^{5c} o -NR^{5a}SO₂R^{5b}, cada uno de dichos -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, -alquilo de C₁₋₈-cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5d}; o dos R⁵ junto con los átomos a los que están unidos (siempre que se cumpla la teoría de valencia), forman un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e};

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, -alquilo de C₁₋₈-alcoxilo de C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-arilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de dichos -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, -alquilo de C₁₋₈-alcoxilo de C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-arilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e};

(R^{5a} y R^{5b}), (R^{5b} y R^{5c}) o (R^{5c} y R^{5a}), junto con el (los) átomo(s) a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, comprendiendo dicho anillo 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e};

R^{5d} y R^{5e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -NO₂, -CF₃, -OR^{5f}, -SO₂R^{5f}, -SO₂NR^{5f}R^{5g}, -POR^{5f}R^{5g}, -COR^{5f}, -CO₂R^{5f}, -CONR^{5f}R^{5g}, -C (=NR^{5h})NR^{5f}R^{5g}, -NR^{5f}R^{5g}, -NR^{5f}COR^{5g}, -NR^{5h}CONR^{5f}R^{5g}, -NR^{5f}CO₂R^{5h}, -NR^{5h}SONR^{5f}R^{5g}, -NR^{5h}SO₂NR^{5f}R^{5g} o -NR^{5f}SO₂R^{5g}, cada uno de dicho -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₈, -OR⁵ⁱ, -NR⁵ⁱR^{5j}, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, R⁵ⁱ y R^{5j} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, -alquilo de C₁₋₈, -alcoxilo de C₁₋₈, hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R⁶ en cada una de sus apariciones, es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -NO₂, -OR^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₂NR^{6a}R^{6b}, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a}R^{6b}, -C (=NR^{6a})NR^{6b}R^{6c}, -CH₂CONR^{6a}R^{6b}, -CH₂CH₂CONR^{6a}R^{6b}, -CH₂CH₂CH₂CONR^{6a}R^{6b}, -NR^{6a}R^{6b}, -CH₂NR^{6a}R^{6b}, -CH₂CH₂NR^{6a}R^{6b}, -CH₂CH₂CH₂NR^{6a}R^{6b}, -NR^{6a}COR^{6b}, -NR^{6a}CONR^{6b}R^{6c}, -NR^{6a}CO₂R^{6b}, -NR^{6a}SONR^{6b}R^{6c}, -NR^{6a}SO₂NR^{6b}R^{6c} o -NR^{6a}SO₂R^{6b}, cada uno de dichos -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{6d}; o dos R⁶, junto con los átomos a los que están unidos (siempre que se cumpla la teoría de valencia), forman un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{6e};

R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, alcoxilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de

dichos -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{6e};

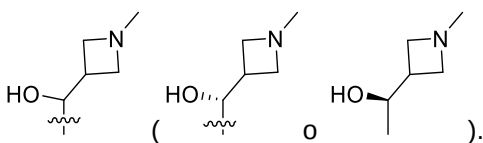
(R^{6a} y R^{6b}), (R^{6b} y R^{6c}) o (R^{6c} y R^{6a}), junto con el (los) átomo(s) a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, comprendiendo dicho anillo 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{6e};

R^{6d} y R^{6e} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -NO₂, -OR^{6f}, -SO₂R^{6f}, -SO₂NR^{6f}R^{6g}, -COR^{6f}, -CO₂R^{6f}, -CONR^{6f}R^{6g}, -C(=NR^{6h})NR^{6f}R^{6g}, -NR^{6f}R^{6g}, -NR^{6f}COR^{6g}, -NR^{6h}CONR^{6f}R^{6g}, -NR^{6f}CO₂R^{6h}, -NR^{6h}SONR^{6f}R^{6g}, -NR^{6h}SO₂NR^{6f}R^{6g} o -NR^{6f}SO₂R^{6g}, cada uno de dichos -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₈, -OR⁶ⁱ, -NR⁶ⁱR^{6j}, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R⁶ⁱ y R^{6j} son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, alcoxilo de C₁₋₈, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Aspecto 2: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 1, en donde R¹ y R² son cada uno hidrógeno o -alquilo de C₁₋₈ (preferiblemente hidrógeno o metilo).

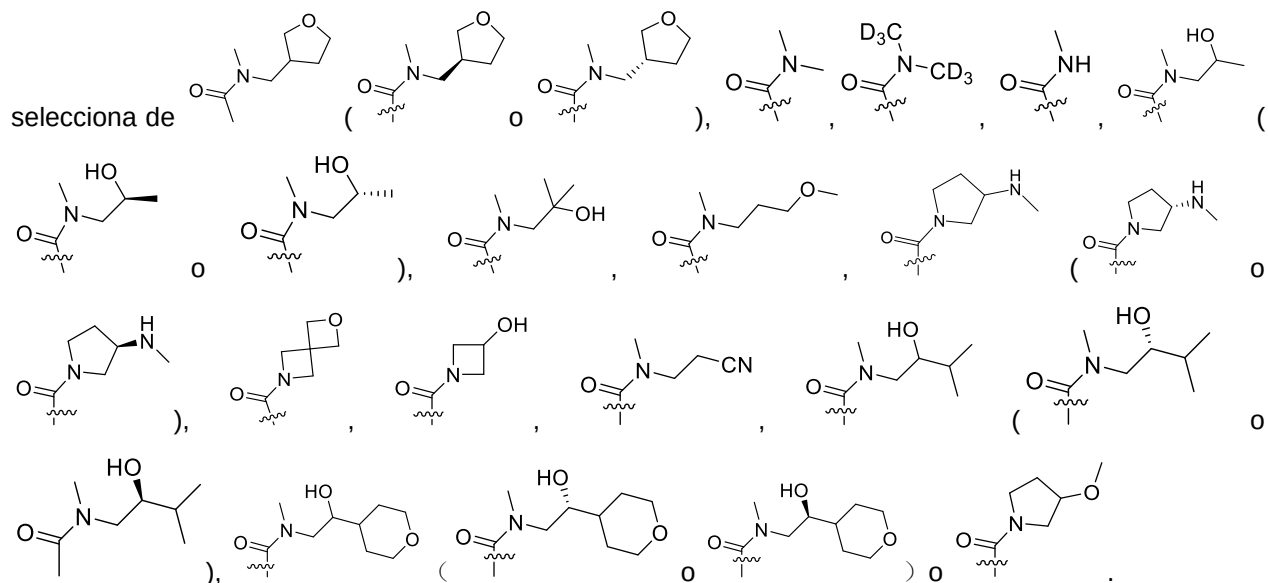
Aspecto 3: El compuesto de acuerdo con los Aspectos 1 o 2, en donde R³ es -alquilo de C₁₋₈, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo o -alquilo de C₁₋₈-cicloalquilo, en donde dicho -alquilo de C₁₋₈, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo o -alquilo de C₁₋₈-cicloalquilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3d}; R^{3d} se selecciona independientemente de -alquilo de C₁₋₈ o -OR^{3f}; R^{3f} es cada uno independientemente

hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈. Preferiblemente R³ es .

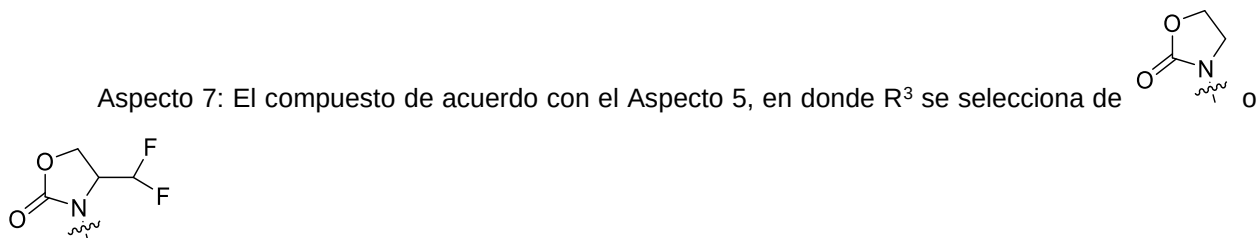
Aspecto 4: El compuesto de acuerdo con los Aspectos 1 o 2, en donde R³ es -CONR^{3a}R^{3b}; R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo de C₁₋₈ (preferiblemente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo); cada uno de dicho -alquilo de C₁₋₈ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, -OR^{3f}, CN, heterociclilo de 3 a 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno (por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropirano o pirrolidinilo); R^{3f} se selecciona de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo).

Aspecto 5: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 o 2, en donde R³ es -CONR^{3a}R^{3b} o -NR^{3a}R^{3b}; R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos es un anillo de 4 a 12 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno u oxígeno adicionales como miembro del anillo. (por ejemplo, anillo monocíclico de 3 a 8 miembros o anillo espiro bicíclico de 7 a 12 miembros), dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3e}; R^{3e} cada uno es seleccionado de oxo, -alquilo de C₁₋₈, -OR^{3f}, -NR^{3f}R^{3g}, dicho -alquilo de C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, en donde R^{3f} y R^{3g} son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo de C₁₋₈.

Aspecto 6: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 5, en donde R^3 se



Aspecto 7: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 5, en donde R^3 se selecciona de



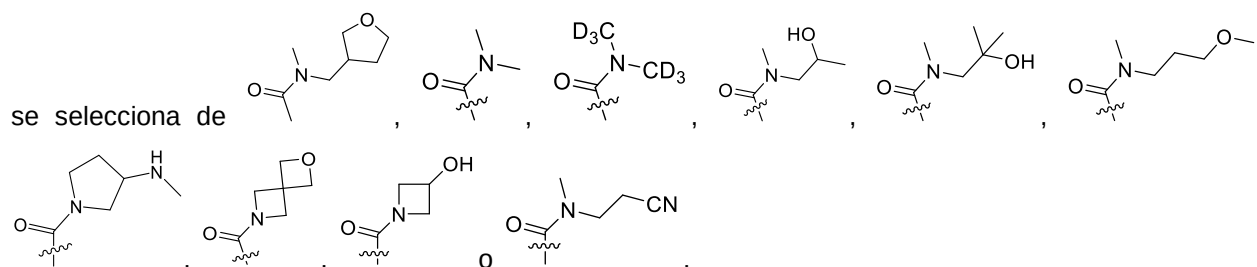
Aspecto 8: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 7, en donde n es 0, 1 o 2; R^4 se selecciona de halógeno, -alquilo de C_{1-8} (preferiblemente metilo), halógeno, CN, $-OR^{3a}$ o $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$; dicho -alquilo de C_{1-8} está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3d} ; R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} (preferiblemente metilo); R^{3d} es cada uno independientemente halógeno o -alquilo de C_{1-8} .

Aspecto 9: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 8, en donde n es 1, R^4 se selecciona de -alquilo de C_{1-8} (preferiblemente metilo), halógeno, CN, OR^{3a} o $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$; dicho -alquilo de C_{1-8} está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3d} ; R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo de C_{1-8} (preferiblemente metilo); R^{3d} es cada uno independientemente halógeno o -alquilo de C_{1-8} .

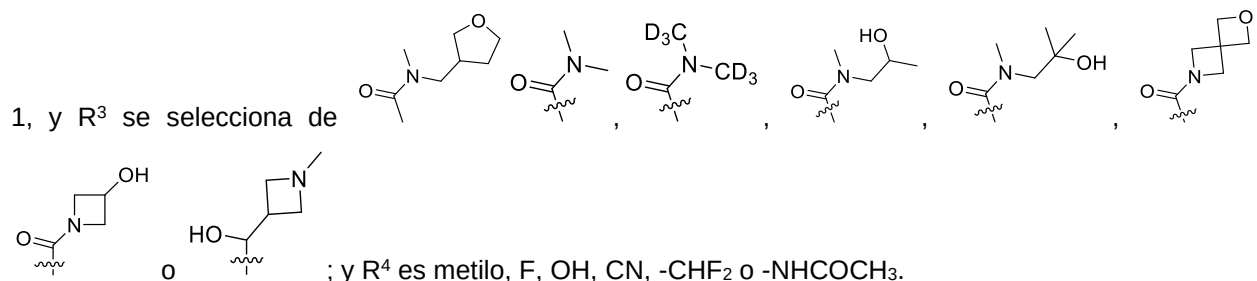
Aspecto 10: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 8, en donde n es 2 y R^4 es halógeno.

Aspecto 11: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 8, en donde n es 1 o 2, y R^4 se selecciona de metilo, F, OH, CN, $-CHF_2$ o $-NHCOCH_3$.

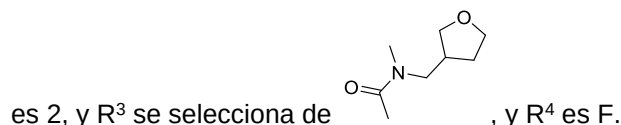
Aspecto 12: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 8, en donde n es 0, y R^3



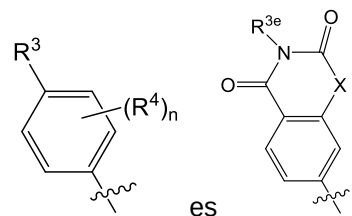
Aspecto 13: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 8, 9 y 11, en donde n es



Aspecto 14: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 8 y 10 a 11, en donde n

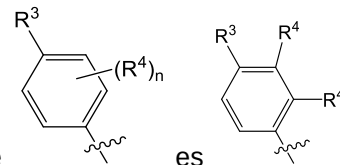


Aspecto 15: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 2, en donde R^3 y R^4 , cuando en átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo, junto con los dos átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{3e} ; cada R^{3e} se selecciona independientemente de -alquilo de C_{1-8} u oxo.

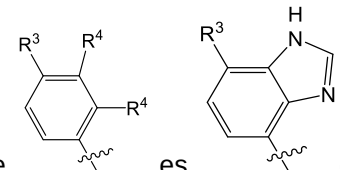


Aspecto 16: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 15, en donde $X=\text{NH}$ o O, y R^{3e} es -alquilo de C_{1-8} .

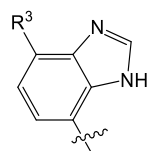
Aspecto 17: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 y 2, en donde $n=2$, y dos R^4 , cuando están en átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo, junto con los dos átomos de carbono intermedios a los que están unidos, formar un anillo de 5 a 8 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo.



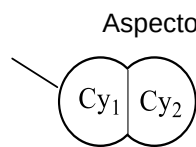
Aspecto 18: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 17, en donde dos R^4 cuando están en átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo, junto con los dos átomos de carbono intermedios a los que están unidos, forman un anillo de 5 miembros que comprende 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo.



Aspecto 19: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 18, en donde



Aspecto 20: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 19, en donde L^1 es un enlace sencillo.



Aspecto 21: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 20, en donde es heterociclilo condensado con benzo, heteroarilo condensado con benzo, cicloalquilo condensado con benzo, cicloalquenilo condensado con benzo, cicloalquinilo condensado con benzo.

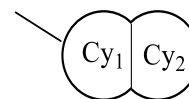
Aspecto 22: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 21, en donde el heterociclilo condensado con benzo es indolinilo, isoindolinilo, benzopiraniilo, dihidrotiazolopirimidinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahydrobenzotienilo, tetrahydrobenzofuranilo, benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxezinilo, dihidrobenzodioxepinilo, dihidrotienodioxinilo, dihidrobenzooxazepinilo, tetrahydrobenzooxazepinilo, dihidrobenzoazepinilo, tetrahydrobenzoazepinilo, isocromanilo o cromanilo.

Aspecto 23: El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los Aspectos 21 y 22, en donde el heterociclilo condensado con benzo es indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahydrobenzooxazepinilo, tetrahydrobenzoazepinilo o isocromanilo.

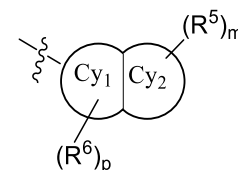
Aspecto 24: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 23, en donde tetrahydroisoquinolinilo se selecciona de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo; tetrahydrobenzooxazepinilo se selecciona de 2,3,4,5-tetrahydrobenzooxazepinilo, 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-8-ilo, o 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-ilo; tetrahydrobenzoazepinilo se selecciona de 2,3,4,5-tetrahydrobenzoazepinilo, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-7-ilo y 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo; isoindolinilo se selecciona de isoindolin-

5-ilo; isocromanilo se selecciona de isocroman-5-ilo; el dihidroisobenzofuranilo se selecciona de 1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilo.

Aspecto 25: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 21, en donde el heteroarilo condensado con benzo es benzoisoxazolilo, benzodiazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, indolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, isoquinolinilo (o isoquinolilo), ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo (o quinolilo) o quinoxalinilo. En algunos ejemplos, indazolilo es, por ejemplo, 1H-indazol-4-ilo, 2H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 2H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-7-ilo; benzodiazolilo es, por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazol-4-ilo, 1H-1, 3-benzodiazol-5-ilo o 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-4-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-6-ilo; benzooxazolilo es, por ejemplo, benzo[d]oxazol-6-ilo; benzooxadiazolilo es, por ejemplo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilo.



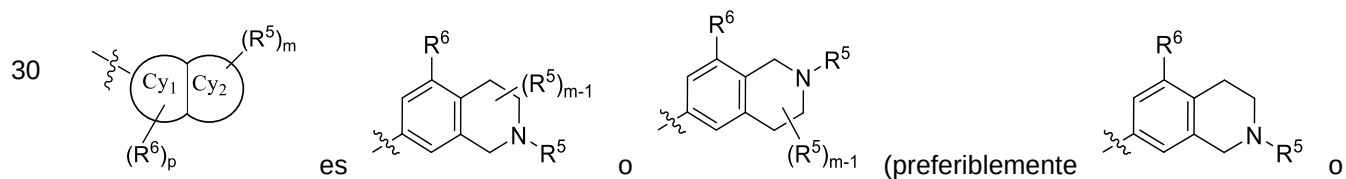
Aspecto 26: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 21, en donde es un heteroarilo bicíclico condensado seleccionado entre furopiridinilo, furopirrolilo, imidazopiridinilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, naftiridinilo, pirazinopiridazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridilo, pirazolotriazinilo, piridazolopiridilo, pirrolopiridinilo, tiazolopiridinilo, tienopirazinilo, tienopirazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, tienotienilo o triazolopiridilo. En algún ejemplo, imidazopiridinilo es, por ejemplo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo o imidazo[1,5-a]piridin-5-ilo.



Aspecto 27: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 21, en donde es

25 o , p=0, 1, 2 o 3; m=0, 1, 2, 3 o 4; R⁶ y R⁵ se definen por la Fórmula (I).

Aspecto 28: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 21 a 27, en donde



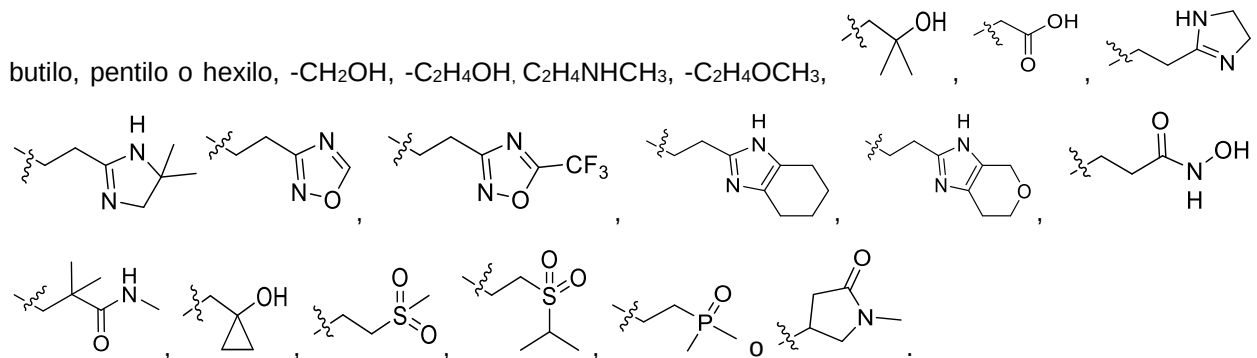
35), m=1, 2, 3 o 4; R⁶ y R⁵ están definidos por la fórmula (I) (preferiblemente R⁵ y R⁶ son independientemente -alquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 1-metilpropilo o t-butilo).

Aspecto 29: El compuesto de acuerdo con los Aspectos 27 o 28, en donde R^6 se selecciona de -alquilo de C_{1-8} , $-OR^{6a}$ o $-NR^{6a}R^{6b}$, dicho -alquilo de C_{1-8} está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{6d} , R^{6a} y R^{6b} son cada uno hidrógeno o -alquilo de C_{1-8} ; R^{6d} es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o -alquilo de C_{1-8} , preferiblemente R^6 se selecciona de $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$ o $-C(CH_3)_2OH$.

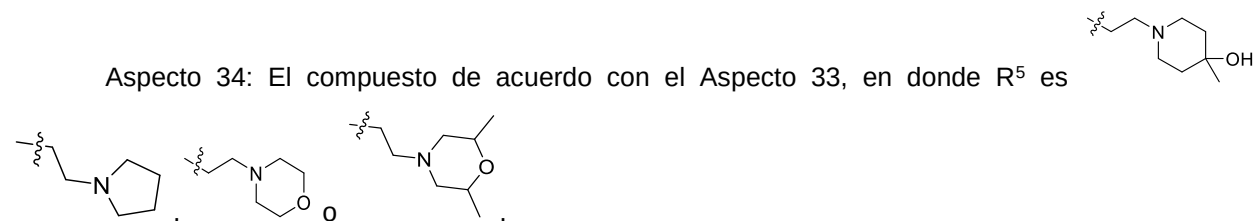
Aspecto 30: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 27 a 29, en donde cada R^5 se selecciona independientemente de -alquilo de C_{1-8} , -alquilo de C_{1-8} -cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo $-CONR^{3a}R^{3b}$, $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$, dicho -alquilo de C_{1-8} , -alquilo de C_{1-8} -cicloalquilo o heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un R^{5d} , y R^{5a} , R^{5b} y R^{5d} se definen por la Fórmula (I).

Aspecto 31: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 27 a 30, en donde R^5 se selecciona de -alquilo de C_{1-8} (por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 1-metilpropilo o t-butilo), -alquilo de C_{1-8} -cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, dicho -alquilo de C_{1-8} , -alquilo de C_{1-8} -cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5d} ; R^{5d} se selecciona de $-C_{1-8}$, $-OR^{5f}$, $-NR^{5f}R^{5g}$, $-CO_2R^{5f}$, heteroarilo, heterociclilo, $-SO_2R^{5f}$, $-POR^{5f}R^{5g}$, $-CONR^{5f}R^{5g}$, oxo o $-CF_3$; R^{5f} y R^{5g} son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , -alcoxilo de C_{1-8} o hidroxilo.

Aspecto 32: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 31, en donde R^5 es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$, $C_2H_4NHCH_3$, $-C_2H_4OCH_3$,



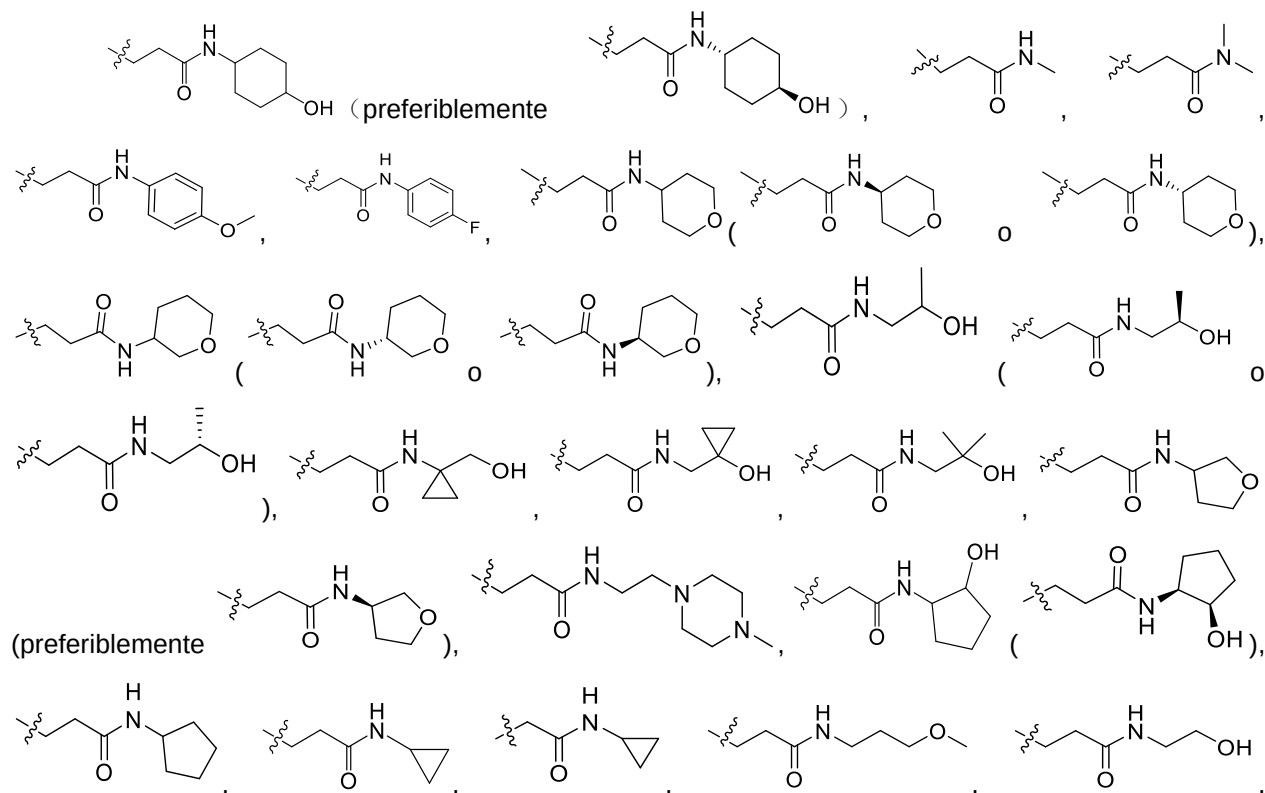
Aspecto 33: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 30, en donde R^5 es $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$; R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros, dicho anillo comprende 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e} ; R^{5e} cada uno se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-8} (preferiblemente metilo, etilo), OR^{5f} ; R^{5f} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o -alquilo de C_{1-8} (por ejemplo, metilo, etilo).

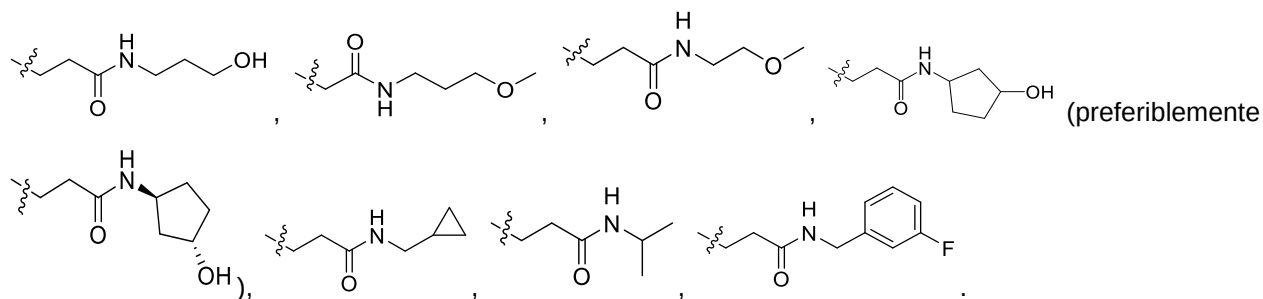


Aspecto 35: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 33, en donde R⁵ se selecciona de -CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, en donde R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, alcoxilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈-, cicloalquilo, heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-arilo, -arilo o heteroarilo, cada uno de dichos -alquilo de C₁₋₈, alcoxilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈-, cicloalquilo, heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-arilo, -arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e}; R^{5e} es independientemente hidrógeno, OR^{5f}, -alquilo de C₁₋₈, heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-arilo o alcoxilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈-; R^{5f} es cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo) y cicloalquilo.

Aspecto 36: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 35, en donde R⁵ se selecciona de -CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, en donde R^{5a} es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₈ (por ejemplo, metilo, etilo); R^{5b} se selecciona de -alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-arilo, heterociclilo, arilo, dicho -alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, -alquilo de C₁₋₈-arilo, heterociclilo, arilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e}, R^{5e} se selecciona de halógeno, -CH₂OH o OR^{5f}, R^{5f} se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo o -alquilo de C₁₋₈.

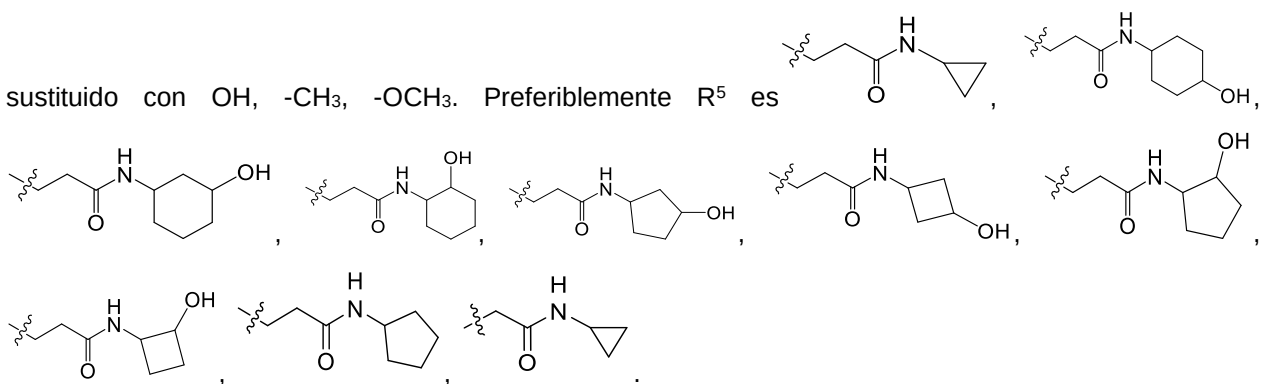
Aspecto 37: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 36, en donde R^5 se selecciona de





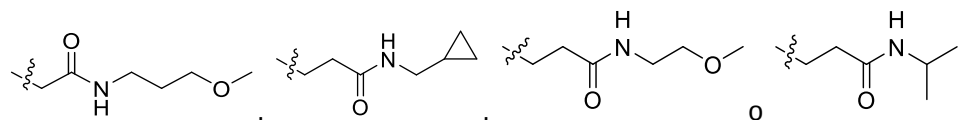
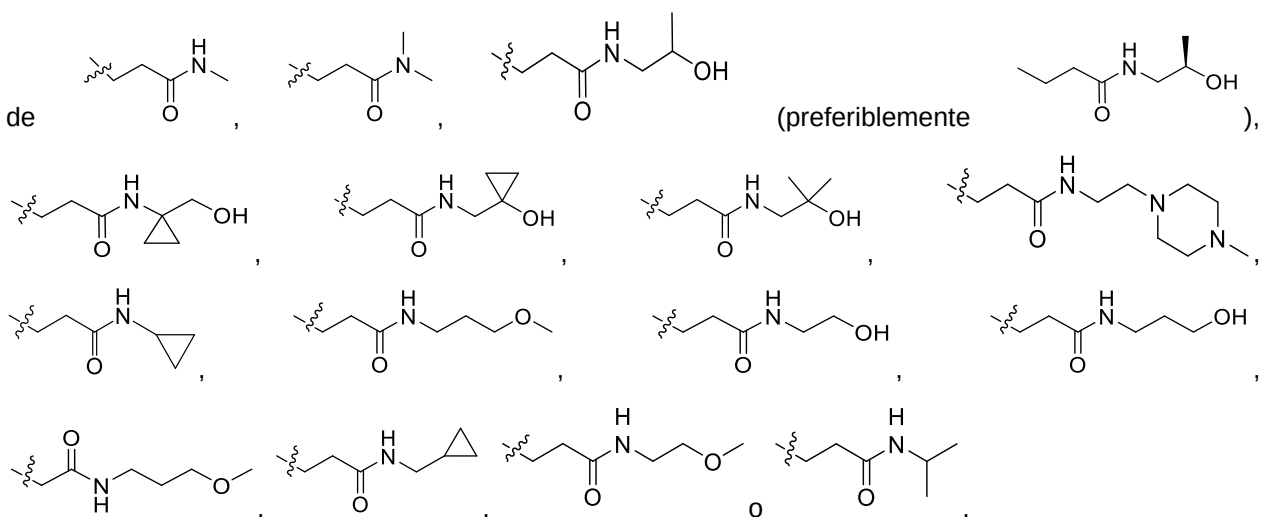
Aspecto 38: El compuesto de acuerdo con el aspecto 35 o 36, en donde R⁵ es -CONR^{3a}R^{3b}, CH₂CONR^{5a}R^{5b} o -CH₂ CH₂CONR^{5a}R^{5b}, R^{5a} es hidrógeno o metilo; y R^{5b} se selecciona de cicloalquilo, tal como grupos cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo; dicho cicloalquilo está opcionalmente

sustituido con OH, -CH₃, -OCH₃. Preferiblemente R⁵ es  , 



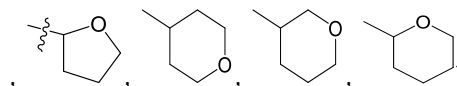
Aspecto 39: El compuesto de acuerdo con el aspecto 35 o 36, en donde R⁵ es -CONR^{5a}R^{5b}, CH₂CONR^{5a}R^{5b} o -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, R^{5a} es hidrógeno o metilo; y R^{5b} se selecciona de -alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo o -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo, dicho -alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo o -alquilo de C₁₋₈-heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e}, R^{5e} se selecciona de cicloalquilo, -alquilo de C₁₋₈, -CH₂OH o OR^{5f}, OR^{5f} se selecciona de hidrógeno o alquilo de -C₁₋₈. Por ejemplo, R⁵ se selecciona

de  ,  ,  (preferibilmente ),



Aspecto 40: El compuesto de acuerdo con el aspecto 35 o 36, en donde R^5 es $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$,

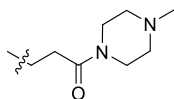
CH₂CONR^{5a}R^{5b} o -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, R^{5a} es hidrógeno o metilo; y R^{5b} es heterociclilo (tal como



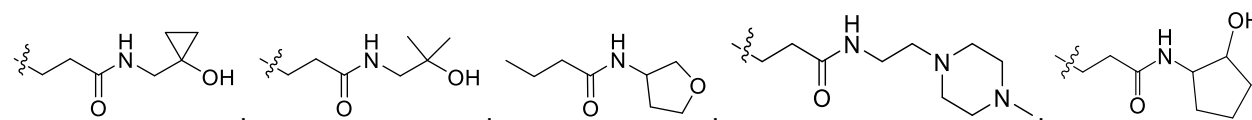
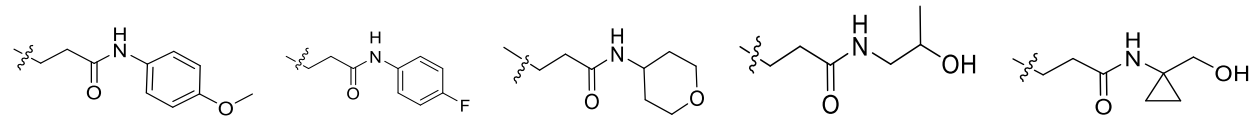
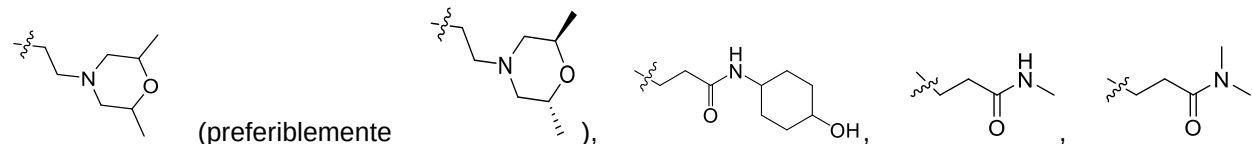
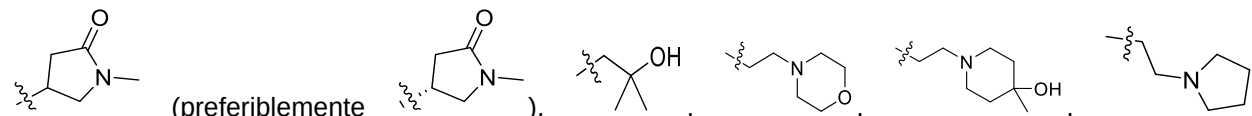
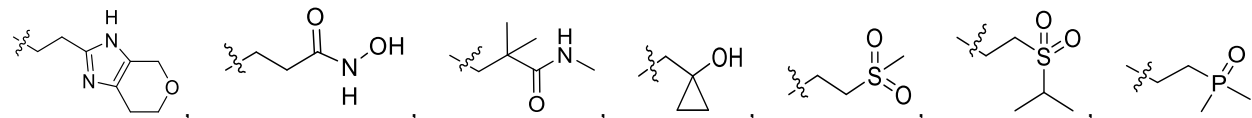
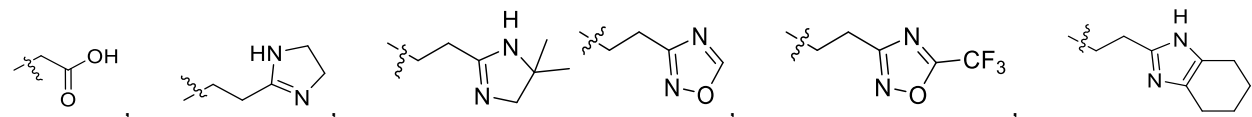
, , , , ) o arilo (como fenilo), dicho heterocíclico o arilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e} seleccionado de halógeno, -alquilo de C₁₋₈ o -OR^{5f}; R^{5f} es cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo de C₁₋₈.

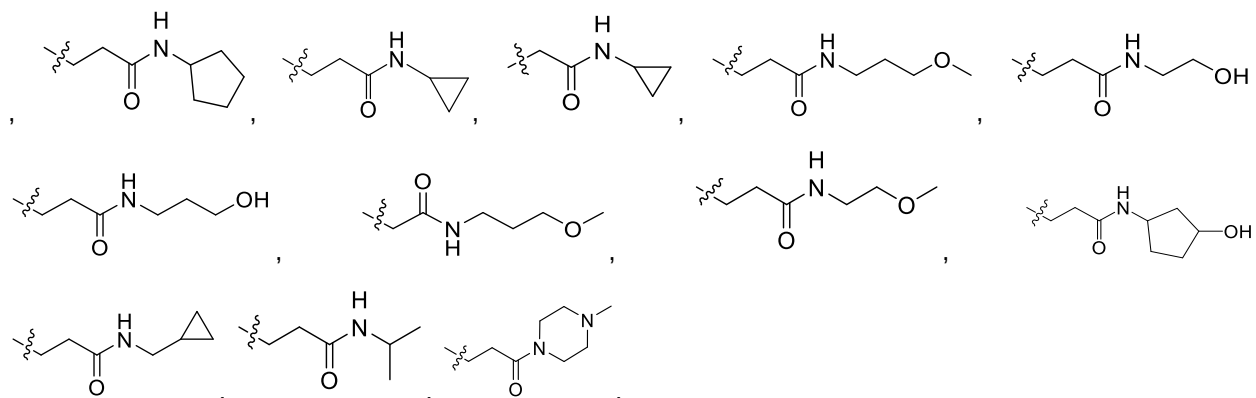
Aspecto 41: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 30, en donde R⁵ se selecciona de -CONR^{5a}R^{5b}, CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, en donde R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros, dicho anillo comprende 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembro(s) del anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5e}; R^{5e} es cada uno independientemente halógeno, -alquilo de C₁₋₈, -OR^{5f}, R^{5f} es cada uno independientemente

hidrógeno o -alquilo de C₁₋₈. Por ejemplo, R⁵ es

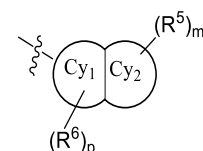


Aspecto 42: El compuesto de acuerdo con cualquiera de los Aspectos 1 a 41, en donde R⁵ se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, -CH₂OH, -C₂H₄OH, C₂H₄NHCH₃, -C₂H₄OCH₃,



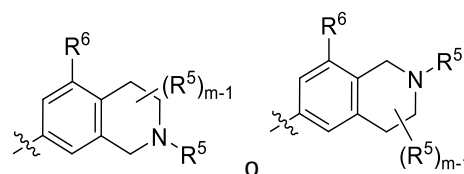


10



Aspecto 43: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 28, en donde

es

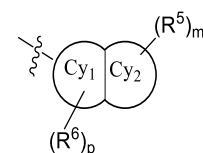


15

o

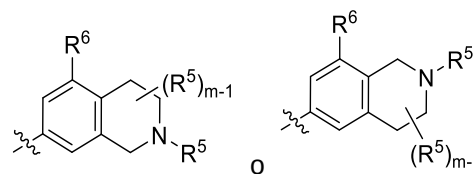
$m=2, 3$ o 4 , R^5 es cada uno independientemente halógeno, -alquilo de C_{1-8} , -alquenilo de C_{2-8} , -alquinilo de C_{2-8} , cicloalquilo, -alquilo de C_{1-8} -cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, oxo, -CN, -NO₂, -OR^{5a}, -SO₂R^{5a}, -SO₂NR^{5a}R^{5b}, -POR^{5a}R^{5b}, -COR^{5a}, -CO₂R^{5a}, -CONR^{5a}R^{5b}, -C(=NR^{5a})NR^{5b}R^{5c}, -CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}R^{5b}, -CH₂NR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂NR^{5a}R^{5b}, -CH₂CH₂CH₂NR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}COR^{5b}, -NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}CO₂R^{5b}, -NR^{5a}SONR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}SO₂NR^{5b}R^{5c}, o -NR^{5a}SO₂R^{5b}, cada uno de dichos -alquilo de C_{1-8} , -alquenilo de C_{2-8} , -alquinilo de C_{2-8} , cicloalquilo, -alquilo de C_{1-8} -cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{5d} ; R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} se definen por la Fórmula (I).

25



Aspecto 44: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 43, en donde

es

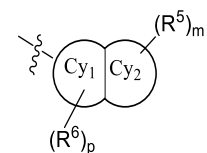


30

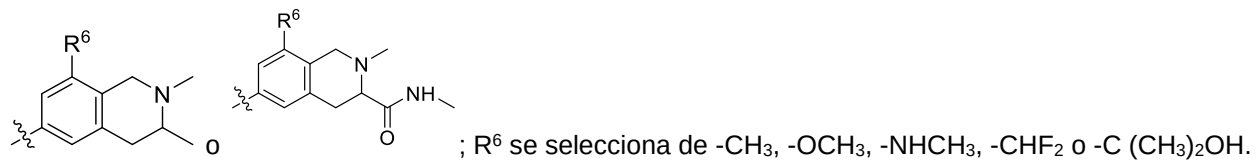
o

$m=2$, R^5 es cada uno independientemente -alquilo de C_{1-8} o -CONR^{5a}R^{5b}, R^{5b} y R^{5d} son hidrógeno o -alquilo de C_{1-8} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo); R^6 se selecciona de -alquilo de C_{1-8} , -OR^{6a} o -NR^{6a}R^{6b}, dicho -alquilo de C_{1-8} está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{6d} , R^{6a} y R^{6b} son cada uno hidrógeno o -alquilo de C_{1-8} ; R^{6d} es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o -alquilo de C_{1-8} . Preferiblemente R^6 es seleccionado de -CH₃, -OCH₃, -NHCH₃, -CHF₂, o -C(CH₃)₂OH.

35

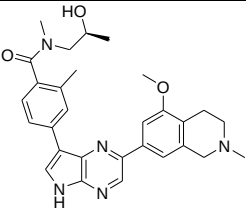
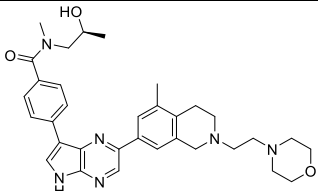
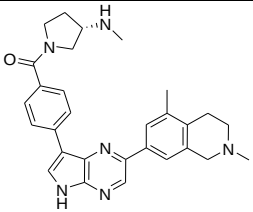
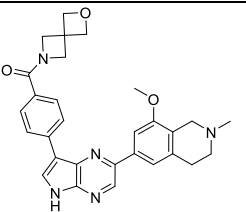
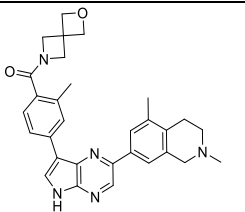
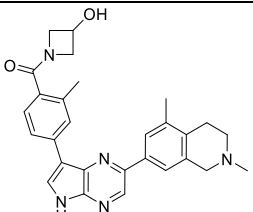
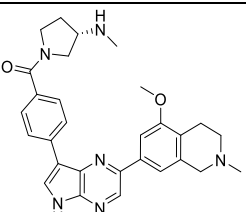
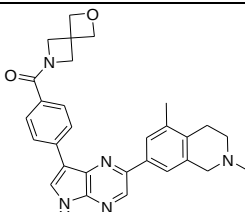
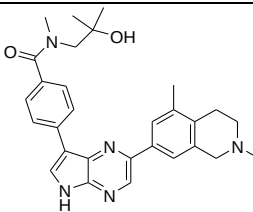
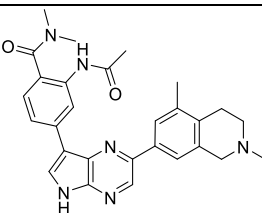
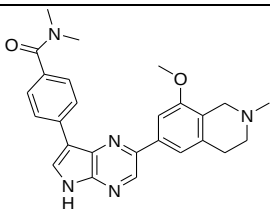
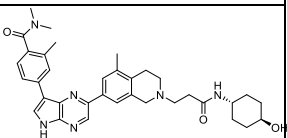
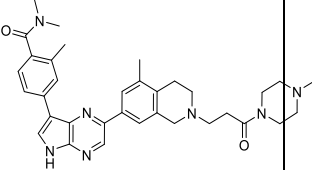
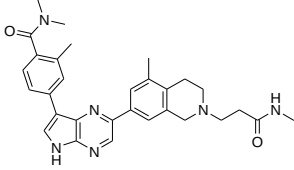
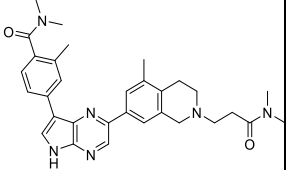
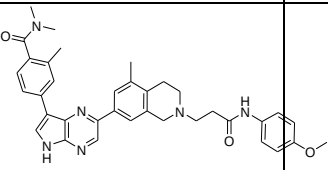
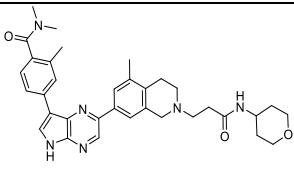
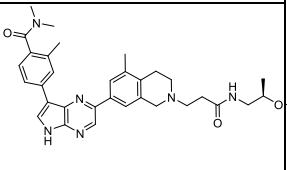
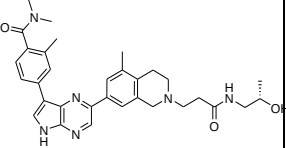
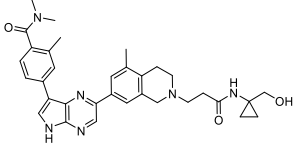
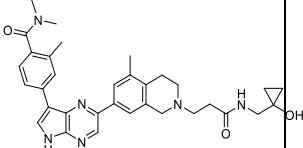


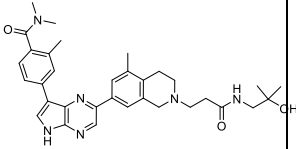
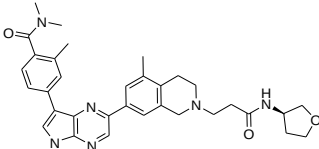
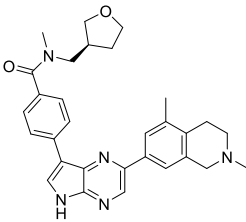
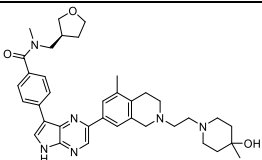
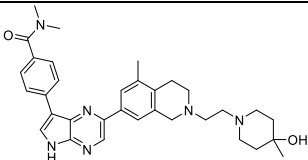
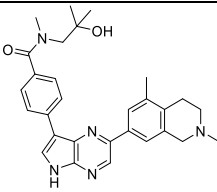
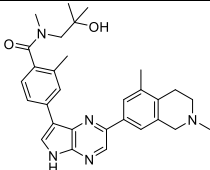
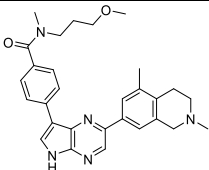
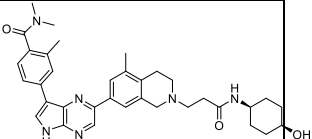
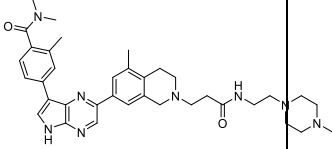
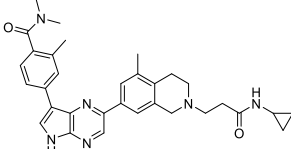
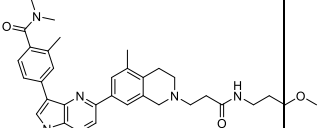
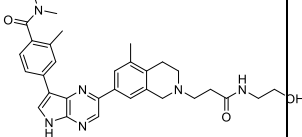
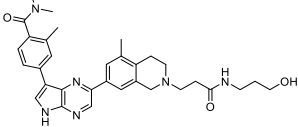
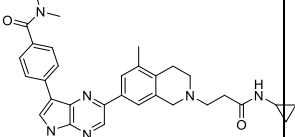
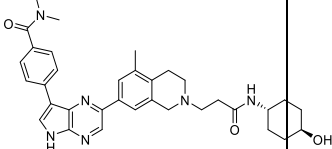
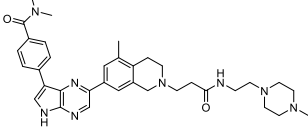
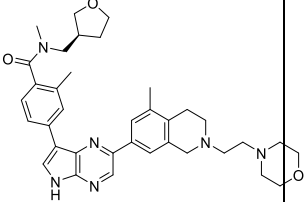
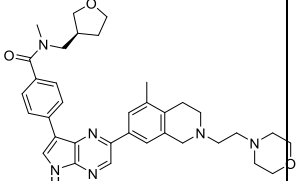
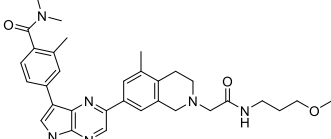
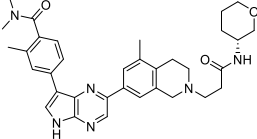
Aspecto 45: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 44, en donde es



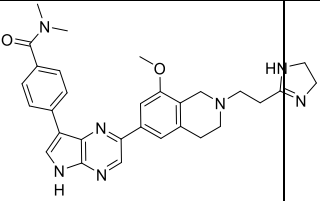
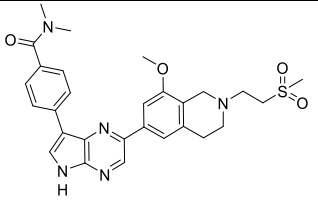
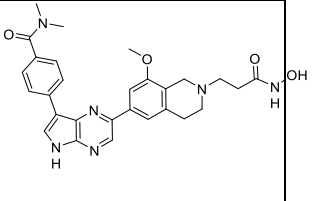
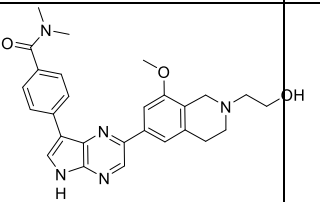
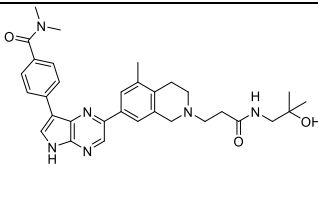
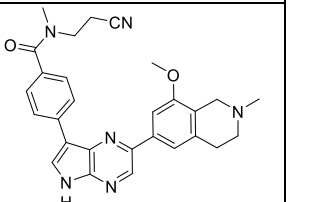
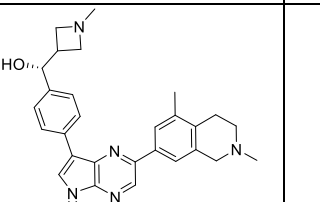
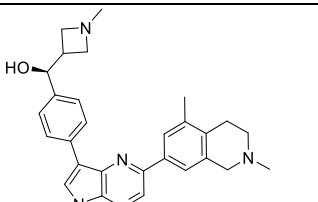
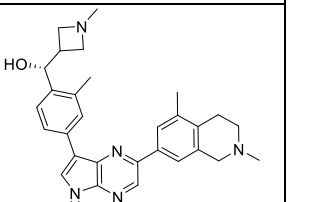
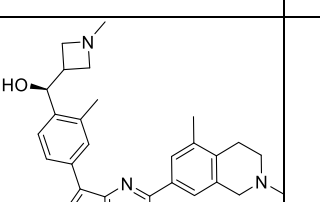
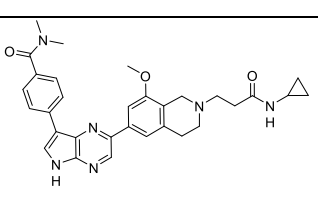
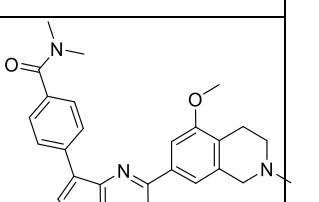
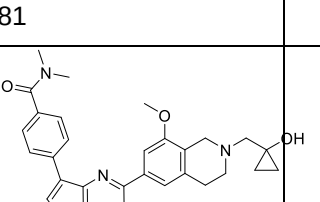
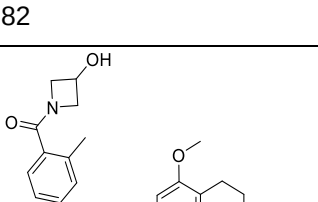
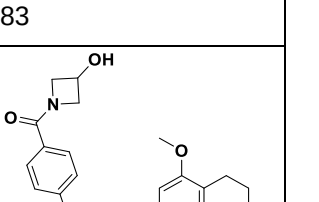
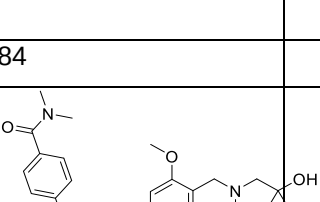
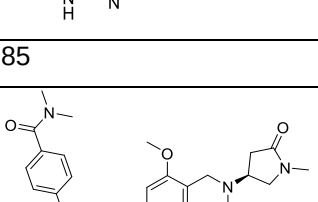
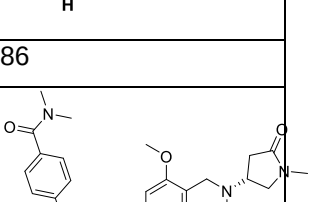
Aspecto 46: El compuesto de acuerdo con el Aspecto 1, seleccionado de:

10			
15	1	2	3
20			
25	4	5	6
30			
35	7A	7B	8
	9	10	11

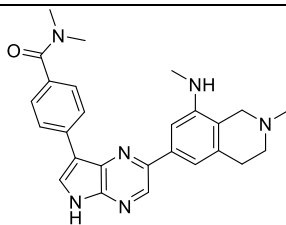
5			
	12	13	14
10			
	15	16	17
15			
	18	19	20
20			
	21	22	23
25			
	24	25	26
30			
	27	28	29
35			

5	30	31	32
			
	33	34	35
10			
	36	37	38
			
15	39	40	41
			
	42	43	44
25			
	45	46	47
			
30	48	49	50
			
35			

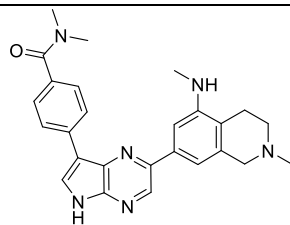
5	51	52	53
	54	55	56
10			
	57	58	59
15			
	60	61	62
20			
	63	64	65
25			
	66	67	68
30			
	69	70	71
35			

5			
	72	73	74
10			
	75	76	77
15			
	78	79	80
20			
	81	82	83
25			
	84	85	86
30			
	87	88	89
35			

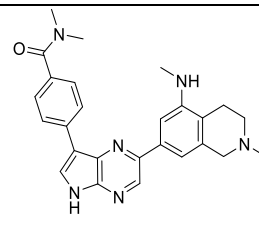
5



90

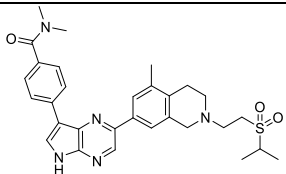


91

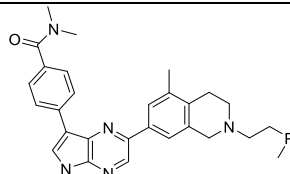


92

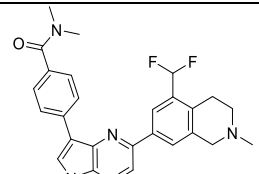
10



93

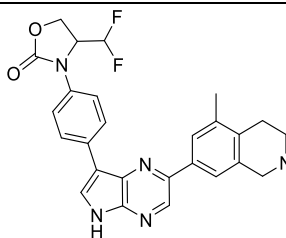


94

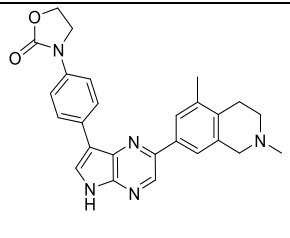


95

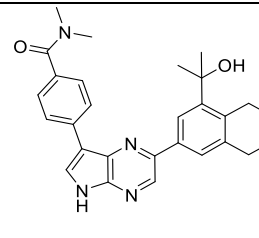
15



96

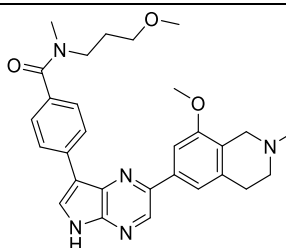


97

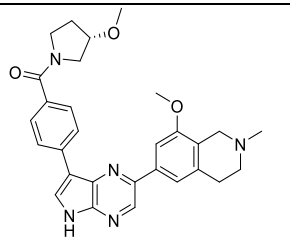


98

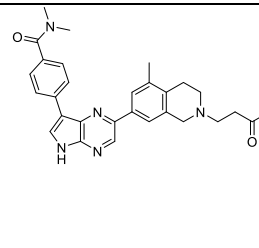
20



99

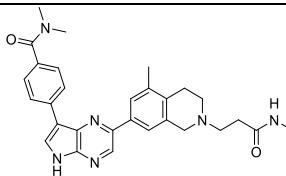


100

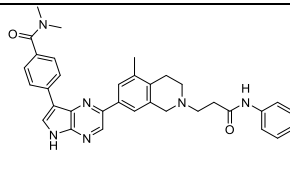


101

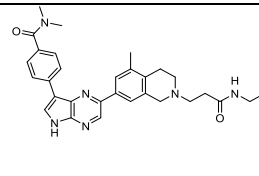
25



102

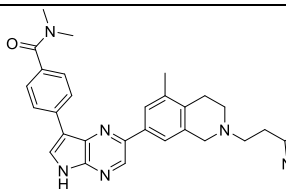


103

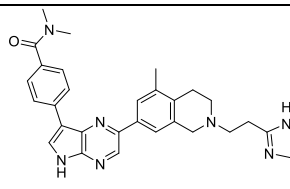


104

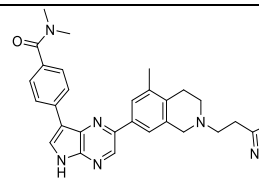
30



105

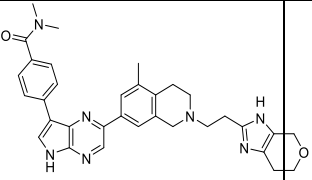
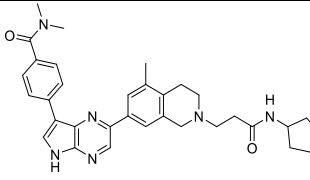
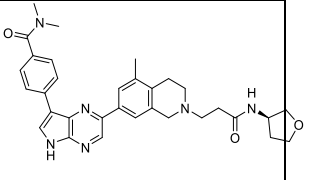
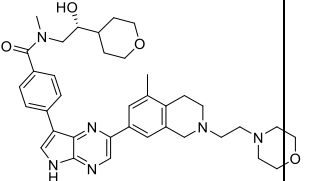
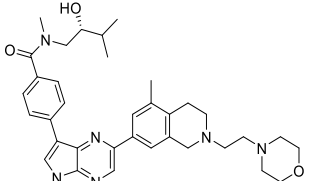
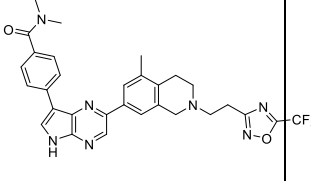
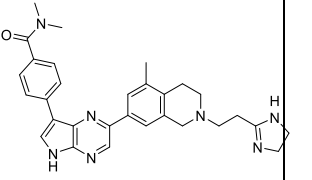
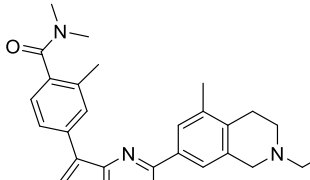
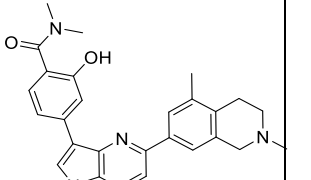
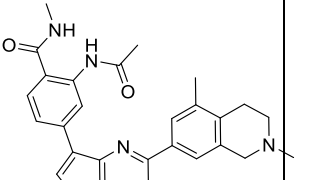
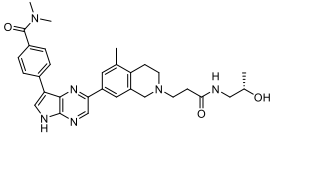
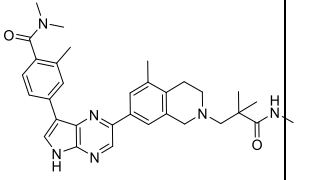
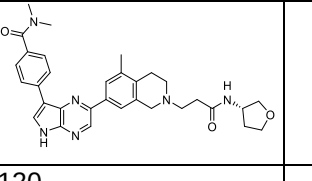
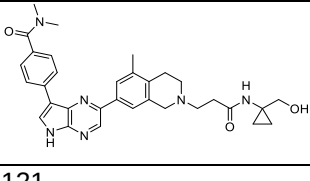
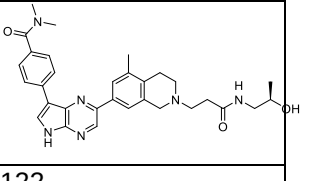
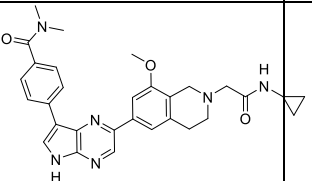
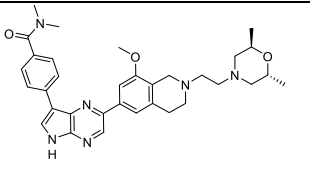
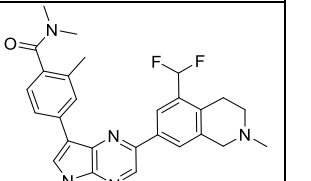


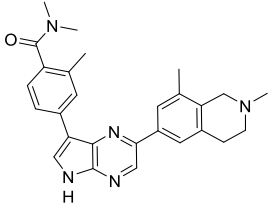
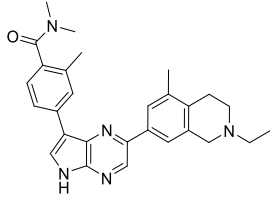
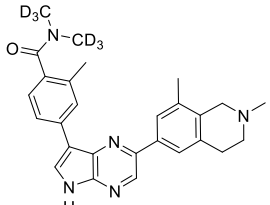
106



107

35

5	 108	 109	 110
10	 111	 112	 113
15	 114	 115	 116
20	 117	 118	 119
25	 120	 121	 122
30	 123	 124	 125
35			

		
126	127	128

En el segundo aspecto, se divulga en este documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el tercer aspecto, se divulga en este documento un método para inhibir la actividad de HPK1, que comprende administrar a un individuo el compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluido el compuesto de fórmula (I) o los compuestos específicos ejemplificados en este documento.

En el cuarto aspecto, se divulga en este documento un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como inhibidor de la cinasa HPK1, en donde el compuesto divulgado en este documento se incluye el compuesto de fórmula (I) o los compuestos específicos ejemplificados en este documento. En alguna modalidad, la enfermedad o trastorno está asociado con la inhibición de la interacción de HPK1. Preferiblemente, la enfermedad o trastorno es cáncer.

Descripción detallada de la invención

Los siguientes términos tienen los significados indicados en toda la especificación:

A menos que se defina específicamente en otra parte de este documento, todos los demás términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un técnico en la materia a la que pertenece esta invención.

Los siguientes términos tienen los significados indicados en toda la especificación:

Como se usa en este documento, incluidas las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de palabras tales como "un", "una" y "el/la", incluyen sus correspondientes referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "o" se usa para significar y se usa indistintamente con el término "y/o" a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado de grupos hidrocarbonados saturados lineales y ramificados que comprenden de 1 a 18, tales como de 1 a 12, además de 1 a 10, más adicionalmente tales como de 1 a 8, o de 1 a 6, o de 1 a 4, átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo de C₁₋₆) incluyen, entre otros, grupos metilo, etilo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-

1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu"), 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu"), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo. Un grupo alquilo definido en el presente documento está opcionalmente

El término "propilo" se refiere a 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr").

El término "butilo" se refiere a 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu"), 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu").

El término "pentilo" se refiere a 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo.

El término "hexilo" se refiere a 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

El término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más hidrógenos están reemplazados por uno o más átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos del haloalquilo incluyen haloalquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₆ o haloalquilo de C₁₋₄, pero no se limita a -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CF₃, y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado entre grupos hidrocarbonados lineales y ramificados que comprenden al menos un doble enlace C=C y de 2 a 18, como de 2 a 8, además de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquenilo, por ejemplo, alquenilo de C₂₋₆, incluyen, pero no se limitan a, grupos etenilo o vinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dienilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado entre grupos hidrocarbonados lineales y ramificados que comprenden al menos un triple enlace C≡C y de 2 a 18, tal como de 2 a 8, además tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquinilo, por ejemplo, alquinilo de C₂₋₆, incluyen, pero sin limitación, grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado de grupos hidrocarbonados cíclicos saturados, que comprenden grupos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, bicíclicos y tricíclicos) que incluyen cicloalquilo condensado, puenteado o espiro.

Por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede comprender de 3 a 12, tal como de 3 a 10, además tal como de 3 a 8, además tal como de 3 a 6, de 3 a 5 o de 3 a 4 átomos de carbono. Incluso, además, por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede seleccionarse de un grupo monocíclico que comprende de 3 a 12, tal como de 3 a 10, además tal como de 3 a 8, de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo cicloalquilo monocíclico incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. En particular, los ejemplos del grupo cicloalquilo monocíclico saturado, por ejemplo, cicloalquilo de C₃₋₈, incluyen, pero no se limitan a, grupos ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En una modalidad preferida, el cicloalquilo es un anillo monocíclico que comprende de 3 a 6 átomos de carbono (abreviado como cicloalquilo de C₃₋₆), que incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen aquellos que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos como un anillo bicíclico condensado seleccionado entre [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] sistemas de anillo, o como un anillo bicíclico puenteado seleccionado entre biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen aquellos dispuestos como un anillo bicíclico seleccionado de sistemas de anillo [5,6] y [6,6].

El término "espiro cicloalquilo" se refiere a una estructura cíclica que contiene átomos de carbono y está formada por al menos dos anillos que comparten un átomo. El término "espirocicloalquilo de 7 a 12 miembros" se refiere a una estructura cíclica que contiene de 7 a 12 átomos de carbono y está formada por al menos dos anillos que comparten un átomo.

El término "cicloalquilo condensado" se refiere a un grupo cicloalquilo bicíclico como se define aquí que está saturado y está formado por dos o más anillos que comparten dos átomos adyacentes.

El término "cicloalquilo puenteado" se refiere a una estructura cíclica que contiene átomos de carbono y está formada por dos anillos que comparten dos átomos que no son adyacentes entre sí. El término "cicloalquilo puenteado de 7 a 10 miembros" se refiere a una estructura cíclica que contiene de 7 a 12 átomos de carbono y está formada por dos anillos que comparten dos átomos que no son adyacentes entre sí.

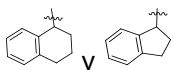
El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos simples o múltiples y que tienen al menos un doble enlace y preferiblemente de 1 a 2 dobles enlaces. En una modalidad, el cicloalquenilo es ciclopentenilo o ciclohexenilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, preferiblemente ciclohexenilo.

El término "cicloalquenilo condensado" se refiere a un grupo cicloalquilo bicíclico como se define aquí que contiene al menos un doble enlace y está formado por dos o más anillos que comparten dos átomos adyacentes.

El término "cicloalquinilo" se refiere a grupos cicloalquilo no aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono que tienen anillos simples o múltiples y que tienen al menos un triple enlace.

El término "cicloalquinilo condensado" se refiere a un grupo cicloalquilo bicíclico como se define en el presente documento que contiene al menos un triple enlace y está formado por dos o más anillos que comparten dos átomos adyacentes.

El término "cicloalquilo condensado con benzo" es un cicloalquilo condensado bicíclico en el que un anillo cicloalquilo monocíclico de 4 a 8 miembros está condensado con un anillo benceno. Por ejemplo,

un cicloalquilo condensado con benzo es , en donde las líneas onduladas indican los puntos de unión.

El término "cicloalquenilo condensado con benzo" es un cicloalquenilo condensado bicíclico en el que un anillo de cicloalquenilo monocíclico de 4 a 8 miembros está condensado con un anillo de benceno.

El término "cicloalquinilo condensado con benzo" es un cicloalquinilo condensado bicíclico en el que un anillo de cicloalquinilo monocíclico de 4 a 8 miembros está condensado con un anillo de benceno.

Ejemplos de cicloalquilo condensado, cicloalquenilo condensado o cicloalquinilo condensado incluyen, entre otros, biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[4.2.0]octilo, decalina, así como benzo cicloalquilo de 3 a 8 miembros, benzo cicloalquenilo de C₄₋₆, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1H-indenilo, 1,2,3,4-tetralilo, 1,4-dihidronaftilo, etc. Las modalidades preferidas son anillos condensados de 8 a 9 miembros, que se refieren a estructuras cíclicas que contienen de 8 a 9 átomos de anillo dentro de los ejemplos anteriores.

El término "arilo" usado solo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo seleccionado de:

- a) anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, fenilo;
- b) sistemas de anillos bicíclicos tales como sistemas de anillos bicíclicos de 7 a 12 miembros, en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftilo e indanilo; y,
- c) sistemas de anillos tricíclicos tales como sistemas de anillos tricíclicos de 10 a 15 miembros en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluorenilo.

Los términos "anillo de hidrocarburo aromático" y "arilo" se usan de manera intercambiable en toda la presente divulgación. En algunas modalidades, un anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico tiene de 5 a 10 átomos de carbono formadores de anillo (es decir, arilo de C₅₋₁₀). Los ejemplos de un anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, antracenilo, fenantrenilo y similares. En algunas modalidades, el anillo de hidrocarburo aromático es un anillo de naftaleno (naft-1-ilo o naft-2-ilo) o un anillo de fenilo. En algunas modalidades, el anillo de hidrocarburo aromático es un anillo de fenilo.

Específicamente, el término "arilo bicíclico condensado" se refiere a un anillo de arilo bicíclico como se define en el presente documento. El arilo fusionado bicíclico típico es el naftaleno.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo seleccionado de:

- a) anillos monocíclicos aromáticos de 5, 6 o 7 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas modalidades, de 1 a 3, en algunas modalidades, de 1 a 2, heteroátomos, seleccionados de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O), siendo los átomos restantes del anillo carbono;
- b) anillos bicíclicos de 7 a 12 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas modalidades, de 1 a 3, o, en otras modalidades, 1 o 2, heteroátomos, seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en el anillo aromático; y
- c) anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas modalidades, de 1 a 3, o, en otras modalidades, 1 o 2, heteroátomos, seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en

donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas modalidades, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas modalidades, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo miembro del anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el (los) anillo(s) del grupo heteroarilo se pueden oxidar para formar N-óxidos.

Específicamente, el término "heteroarilo bicíclico condensado" se refiere a un anillo heteroarilo bicíclico condensado de 7 a 12 miembros, preferiblemente de 7 a 10 miembros, más preferiblemente de 9 o 10 miembros, tal como se define en el presente documento. Normalmente, un heteroarilo bicíclico condensado es bicíclico de 5 miembros/5 miembros, 5 miembros/6 miembros, 6 miembros/6 miembros o 6 miembros/7 miembros. El grupo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquiera de los anillos.

Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico condensado incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos benzoisoxazolilo, benzodiazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, fuopiridinilo, fuopirrolilo, imidazopiridinilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, isofolinilínilo, isofolinililo, pteridinilo, purínilo, pirazinopiridazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridilo, pirazolotriazinilo, piridazolopiridilo, pirrolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo (o quinolilo), quinoxalinilo, tiazolopiridilo, tienopirazinilo, tienopirazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, tienotienilo o triazolopiridilo.

El término "heteroarilo condensado con benzo" es un heteroarilo condensado bicíclico en el que un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente, de 5 o 6 miembros) como se define en la presente se fusiona con un anillo de benceno.

Los términos "anillo heterocíclico aromático" y "heteroarilo" se usan de manera intercambiable en toda la presente divulgación. En algunas modalidades, un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico tiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros formadores de anillos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O) y los restantes miembros del anillo son carbono. En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo monocíclico o bicíclico que comprende 1 o 2 miembros heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O). En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, que es monocíclico y que tiene 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O). En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo heteroarilo de 8 a 10 miembros, que es bicíclico y que tiene 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno.

Los ejemplos del grupo heteroarilo o del anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico incluyen, pero no se limitan a, (numerados desde la posición de enlace asignada prioridad 1) piridilo (tal

como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), cinolinilo, pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,4-imidazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (tal como 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazolilo, tienilo (tal como tien-2-ilo, tien-3-ilo), triazinilo, benzotienilo, furilo o furanilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, oxadiazolilo (tal como 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo), ftalazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, triazolilo (tal como 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-triazolilo), quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo, pirrolopiridinilo (tal como 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo), pirazolopiridinilo (tal como 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo), benzoxazolilo (tal como benzo[d]oxazol-6-ilo), pteridinilo, purinilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, furazanilo (tal como furazan-2-ilo, furazan-3-ilo), benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, benzotiazolilo (tal como benzo[d]tiazol-6-ilo) e indazolilo (tal como 1H-indazol-5-ilo).

"Heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" son intercambiables y se refieren a un grupo heterociclilo no aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembros del anillo, siendo los miembros restantes del anillo carbono, incluyendo anillo monocíclico, condensado, puenteado y espiro, es decir, que contiene heterociclilo monocíclico, heterociclilo puenteado, espiroheterociclilo y grupos heterocíclicos condensados.

El término "azufre opcionalmente oxidado" usado en este documento se refiere a S, SO o SO₂.

El término "heterociclilo monocíclico" se refiere a grupos monocíclicos en los que al menos un miembro del anillo (por ejemplo, 1-3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos) es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado. Un heterociclo puede estar saturado o parcialmente saturado.

Los grupos heterociclilo monocíclicos de 4 a 9 miembros ejemplares incluyen, pero no se limitan a, (numerados desde la posición de enlace asignada a la prioridad 1) pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirazolidin-2-ilo, pirazolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2, 5-piperazinilo, piranilo, morfolinilo, morfolino, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, oxiranilo, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azocan-1-ilo, azocan-2-ilo, azocan-3-ilo, azocan-4-ilo, azocan-5-ilo, tiranilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, oxetanilo, tietanilo, 1, 2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, tiepanilo, oxepanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo y 1,4-diazepanilo, 1,4-ditianilo, 1,4-azatianilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, pirimidinonilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "espiro heterociclilo" se refiere a un heterociclilo policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (llamado átomo espiro), que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como

miembros del anillo, con los restantes miembros del anillo siendo carbono. Uno o más anillos de un grupo espiro heterociclilo pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, un espiro heterociclilo tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 12 miembros. De acuerdo con el número de átomos espiro comunes, un espiro heterociclilo se divide en monoespiro heterociclilo, diespiro heterociclilo o poliespiro heterociclilo, y preferiblemente se refiere a monoespiro heterociclilo o diespiro heterociclilo, y más preferiblemente monoespiro heterociclilo de 4 miembros/3 miembros, 4 miembros/4 miembros, 3 miembros/5 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos representativos de espiro heterociclilos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos: 2,3-dihidroespiro[indeno-1,2'-pirrolidina] (por ejemplo, 2,3-dihidroespiro[indeno-1,2'-pirrolidina]-1'-ilo), 1,3-dihidroespiro[indeno-2,2'-pirrolidina] (por ejemplo, 1,3-dihidroespiro[indeno-2,2'-pirrolidina]-1'-ilo), azaespiro[2.4]heptano (por ejemplo, 5-azaespiro[2.4]heptan-5-ilo), 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (por ejemplo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo), azaespiro[3.4]octano (por ejemplo, 6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo), 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano (por ejemplo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo), azaspiro[3.4]octano (por ejemplo, 6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo), azaspiro[3.4]octano (por ejemplo, 6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo), 1,7-dioxaspiro[4.5]decano, 2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano (por ejemplo, 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-ilo), 7-oxa-espiro[3.5]nonilo y 5-oxa-espiro[2.4]heptilo.

El término "heterociclilo condensado" se refiere a un grupo heterociclilo policíclico de 5 a 20 miembros, en donde cada anillo del sistema comparte un par adyacente de átomos (átomos de carbono y carbono o átomos de carbono y nitrógeno) con otro anillo, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembros del anillo, siendo los miembros del anillo restantes carbono. Uno o más anillos de un grupo heterocíclico condensado pueden contener uno o más dobles enlaces, pero el grupo heterocíclico condensado no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, un heterociclilo condensado tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 12 miembros, o de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de anillos de miembros, un heterociclilo condensado se divide en heterociclilo condensado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico. El grupo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquiera de los anillos.

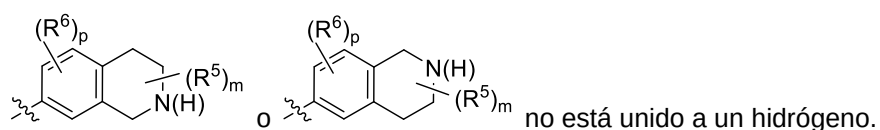
Específicamente, el término "heterociclilo bicíclico fusionado" se refiere a un heterociclilo fusionado de 7 a 12 miembros, preferiblemente de 7 a 10 miembros, más preferiblemente de 9 o 10 miembros fusionado como se define en este documento que comprende dos anillos fusionados y que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembros del anillo. Típicamente, un heterociclilo bicíclico condensado es heterociclilo bicíclico condensado de 5 miembros/5 miembros, 5 miembros/6 miembros, 6 miembros/6 miembros o 6 miembros/7 miembros. Ejemplos representativos de heterociclos fusionados (bicíclicos) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos octahidrociclopenta[c]pirrol, octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, octahidroisoindolilo, isoindolinilo, octahidro-benzo[b][1,4]dioxina, indolinilo, isoindolinilo, benzopiranilo, dihidrotiazolopirimidinilo,

tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo (o tetrahydroisoquinolinilo), dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahydrobenzotienilo, tetrahydrobenzofuranilo, benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxezinilo, dihidrobenzodioxepinilo, dihidrotienodioxinilo, dihidrobenzooxazepinilo, 5 tetrahydrobenzooxazepinilo, dihidrobenzoazepinilo, tetrahydrobenzoazepinilo, isocromanilo, cromanilo o tetrahidropirazolopirimidinilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo).

El término "heterociclilo condensado con benzo" es un heterociclilo condensado bicíclico en el que un heterociclilo monocíclico de 4 a 9 miembros como se define en la presente (preferiblemente 5 o 6 miembros) se fusiona a un anillo de benceno.

El término "heterociclilo puenteado" se refiere a un grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5 a 14 miembros, en donde cada dos anillos en el sistema comparten dos átomos desconectados, que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado como miembros del anillo, con los restantes miembros del anillo siendo carbono. Uno o más anillos de un grupo heterociclilo puenteado pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos 15 tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, un heterociclilo puenteado tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de anillos de miembros, un heterociclilo puenteado se divide en heterociclilo puenteado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, y preferiblemente se refiere a heterociclilo puenteado bicíclico, tricíclico o tetracíclico, y más preferiblemente heterociclilo puenteado bicíclico o tricíclico. Los ejemplos representativos de heterociclilos 20 puenteados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos: 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octilo y 2-azabicyclo[3.3.2]decilo.

Si la amina está sustituida por R^5 , significa que el átomo de nitrógeno en las estructuras de



El término "al menos un sustituyente" divulgado en este documento incluye, por ejemplo, de 1 a 4, tal como de 1 a 3, además de 1 o 2, sustituyentes, siempre que se cumpla la teoría de valencia. Por ejemplo, "al menos un sustituyente R^{6d} " divulgado en este documento incluye de 1 a 4, tal como de 1 a 3, además de 1 o 2, sustituyentes seleccionados de la lista de R^{6d} como se divulga en este documento.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener un centro asimétrico y, por tanto, pueden existir como enantiómeros. Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Cuando los compuestos descritos en este documento poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Los enantiómeros y diastereómeros pertenecen a la clase más amplia de estereoisómeros. Se pretende que estén incluidos todos los estereoisómeros posibles como enantiómeros 35 resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereoisómeros. Se pretende que estén incluidos todos los estereoisómeros de los compuestos divulgados en este documento y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. A menos que se

mencione específicamente de otro modo, la referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los posibles isómeros. Siempre que no se especifique la composición isomérica, se incluyen todos los isómeros posibles.

El término "sustancialmente puro" como se usa en este documento significa que el estereoisómero
5 objetivo contiene no más del 35 %, como no más del 30 %, además como no más del 25 %, incluso además como no más del 20 %, en peso de cualquier otro estereoisómero(s). En algunas modalidades, el término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero objetivo no contiene más del 10 %, por ejemplo, no más del 5 %, tal como no más del 1 %, en peso de cualquier otro estereoisómero(s).

Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos,
10 a menos que se especifique lo contrario, se pretende que dichos dobles enlaces incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

Cuando los compuestos divulgados en el presente documento contienen un sistema de anillo
cíclico disustituido, los sustituyentes que se encuentran en dicho sistema de anillo pueden adoptar
formaciones *cis* y *trans*. La formación *cis* significa que ambos sustituyentes se encuentran en el lado
15 superior de las 2 colocaciones de sustituyentes en el carbono, mientras que *trans* significaría que estaban en lados opuestos. Por ejemplo, el sistema de anillo cíclico disustituido puede ser un anillo ciclohexilo o ciclobutilo.

Puede resultar ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida.
Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separan y/o purifican (en lo sucesivo separan)
20 hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar varios métodos que incluyen, por ejemplo: fase normal y fase inversa; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado
25 ("SMB", por sus siglas en inglés) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada.

"Diastereómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto con dos o más centros quirales,
pero que no son imágenes especulares entre sí. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus
30 diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo,
35 hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Puede obtenerse un estereoisómero único, por ejemplo, un enantiómero sustancialmente puro, mediante la resolución de la mezcla racémica utilizando un método como la formación de diastereómeros

utilizando agentes de resolución ópticamente activos (*Eliel, E. y Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113 (3) (1975): pp. 283-302*). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de diastereómeros y conversión a estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: *Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993*.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Puede prepararse una sal farmacéuticamente aceptable *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos divulgados en este documento, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado o haciendo reaccionar el grupo ácido con una base adecuada.

Además, si un compuesto descrito en este documento se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, tal como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden usarse sin experimentación indebida para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Como se define en el presente documento, "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" incluye sales de al menos un compuesto de Fórmula (I) y sales de los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I), tales como sales de enantiómeros y/o sales de diastereoisómeros.

Los términos "administración", "administrar", "tratar" y "tratamiento" en este documento, cuando se aplican a un animal, humano, sujeto experimental, célula, tejido, órgano o fluido biológico, significan el contacto de una composición o agente de diagnóstico, terapéutico o farmacéutico exógeno con el animal, humano, sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico. El tratamiento de una célula comprende el contacto de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, donde el fluido está en contacto con la célula. El término "administración" y "tratamiento" también significa tratamientos *in vitro* y *ex vivo*, por ejemplo, de una célula, por un compuesto reactivo, de diagnóstico, de unión o por otra célula. El término "sujeto" en la presente incluye cualquier organismo, preferiblemente un animal, más preferiblemente un mamífero (por ejemplo, rata, ratón, perro, gato y conejo) y más preferiblemente un humano.

El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del ingrediente activo, tal como un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar con el compuesto, la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, gravedad de la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad del sujeto a ser tratado, y/o el peso del sujeto a ser tratado. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede resultar evidente para los expertos en la materia o puede determinarse mediante experimentos de rutina. En algunas modalidades, "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos un estereoisómero del mismo, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo divulgada en el presente documento eficaz para "tratar" como se define en el presente documento, una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso de la terapia de combinación, la "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de objetos de combinación para el tratamiento eficaz de una enfermedad, un trastorno o una afección.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el presente documento se puede administrar mediante administración oral, por inhalación, rectal, parenteral o tópica a un sujeto que lo necesite. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede ser una formulación sólida regular como comprimidos, polvo, gránulos, cápsulas y similares, una formulación líquida como suspensión de agua o aceite u otra formulación líquida como jarabe, solución, suspensión o similar; para la administración parenteral, la composición farmacéutica puede ser solución, solución acuosa, concentrado de suspensión de aceite, polvo liofilizado o similar. Preferiblemente, la formulación de la composición farmacéutica se selecciona de comprimido, comprimido recubierto, cápsula, supositorio, atomizador nasal o inyección, más preferiblemente comprimido o cápsula. La composición farmacéutica puede ser una administración de una sola unidad con una dosis precisa. Además, la composición farmacéutica puede comprender además ingredientes activos adicionales.

Todas las formulaciones de la composición farmacéutica divulgada en este documento pueden producirse mediante métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede mezclar con uno o más excipientes, luego para hacer la formulación deseada. El "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo como agua, varios disolventes orgánicos, etc., una carga como almidón, sacarosa, etc., un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante como glicerol; un agente desintegrante como agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; un potenciador de la absorción tal como un compuesto de amonio cuaternario; un tensoactivo como hexadecanol; un vehículo de absorción como caolín y arcilla jabonosa; un lubricante como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente descentralizado, un estabilizador, un espesante, un

agente complejante, un agente amortiguador, un potenciador de la permeación, un polímero, aromáticos, un edulcorante y un colorante.

El término "enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, malestar, dolencia, síntoma o indicación, y puede ser intercambiable con el término "trastorno" o "afección".

A lo largo de esta especificación y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, el término "comprende" y las variaciones tales como "comprenden" y "que comprende" están destinadas a especificar la presencia de las características a partir de entonces, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características. Cuando se usa en el presente documento, el término "que comprende" puede sustituirse por el término "que contiene", "que incluye" o, a veces, "que tiene".

A lo largo de esta especificación y las reivindicaciones que siguen, el término " C_{n-m} " indica un rango que incluye los puntos finales, en donde n y m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-8} , C_{1-6} y similares.

A menos que se defina específicamente en otra parte de este documento, todos los demás términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un técnico en la materia a la que pertenece esta invención.

Síntesis general

Los compuestos descritos en el presente documento, incluidas sus sales, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

La reacción para preparar los compuestos divulgados en este documento se puede llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida, los productos intermediarios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada se puede llevar a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes.

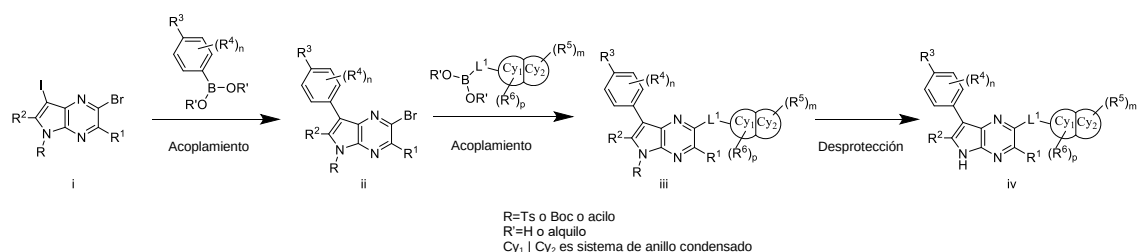
La selección del grupo protector apropiado puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como NMR, UV, HPLC, LC-MS y TLC. Los compuestos se pueden purificar mediante una variedad de métodos, que incluyen HPLC y cromatografía de sílice en fase normal.

Se usó HPLC analítica quiral para el análisis del tiempo de retención de diferentes ejemplos quirales, las condiciones se dividieron en los métodos como se indica a continuación de acuerdo con la columna, fase móvil, proporción de solvente usada.

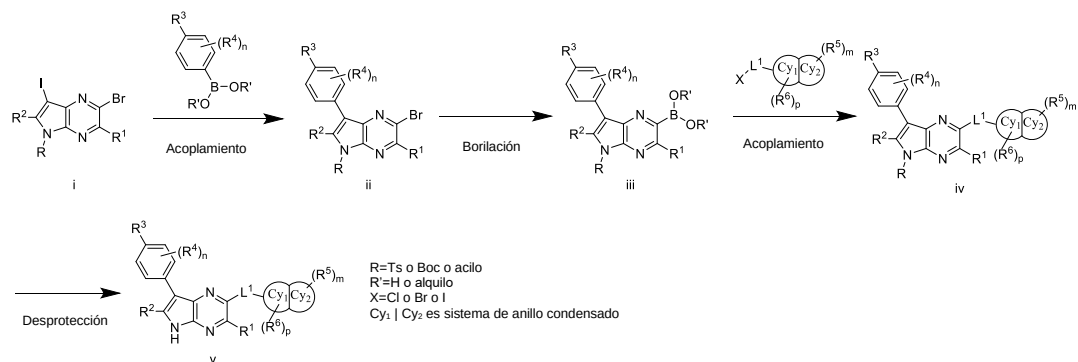
Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar siguiendo el Esquema I y el Esquema II.

Esquema I



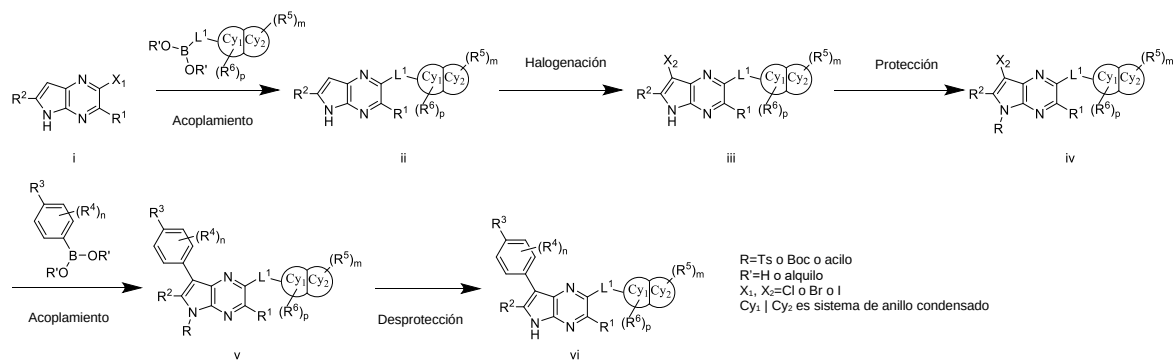
Por ejemplo, los compuestos de **Fórmula (I)** se pueden formar como se muestra en el **Esquema I**. El compuesto (i) se puede hacer reaccionar con ácido borónico o éster borónico usando una reacción catalizada por un metal de transición para dar el compuesto (ii); el compuesto (ii) se puede hacer reaccionar con ácido borónico o éster borónico usando una reacción catalizada por un metal de transición para dar el compuesto (iii); el compuesto (iii) se puede desproteger *in situ* o por pasos para dar el compuesto (iv) [es decir, **Fórmula (I)**].

Esquema II



Por ejemplo, los compuestos de **Fórmula (I)** se pueden formar como se muestra en el **Esquema II**. El compuesto (i) puede hacerse reaccionar con ácido borónico o éster borónico usando una reacción catalizada por un metal de transición para dar el compuesto (ii); el compuesto (ii) puede borilarse para dar el compuesto (iii); el compuesto (iii) se puede hacer reaccionar con ácido borónico o éster borónico usando una reacción catalizada por un metal de transición para dar el compuesto (iv); el compuesto (iv) se puede desproteger *in situ* o paso a paso para dar el compuesto (v) [es decir, **Fórmula (I)**].

Esquema III



Por ejemplo, los compuestos de **Fórmula (I)** se pueden formar como se muestra en el **Esquema III**. El compuesto (i) puede hacerse reaccionar con ácido borónico o éster borónico usando una reacción catalizada por un metal de transición para dar el compuesto (ii); el compuesto (ii) se puede halogenar selectivamente para dar el compuesto (iii); el compuesto (iii) se puede proteger para dar el compuesto (iv); el compuesto (iv) se puede hacer reaccionar con ácido borónico o éster borónico para dar el compuesto (v); el compuesto (v) se puede desproteger *in situ* o por pasos para dar el compuesto (vi) [es decir, **Fórmula (I)**].

Ejemplos

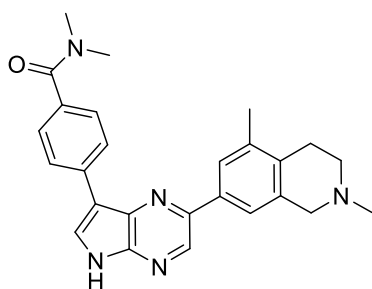
Los ejemplos siguientes están destinados a ser puramente ejemplares y no deben considerarse limitantes de ninguna manera. A menos que se especifique lo contrario, los métodos experimentales en los Ejemplos descritos a continuación son métodos convencionales. A menos que se especifique lo contrario, los reactivos y materiales están todos disponibles comercialmente. Todos los disolventes y productos químicos empleados son de grado analítico o pureza química. Todos los disolventes se redestilan antes de su uso. Todos los disolventes anhidros se preparan de acuerdo con métodos estándar o métodos de referencia.

Abreviaturas

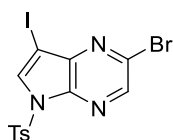
Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo (tosilo)
THF	tetrahidrofurano
DCM	diclorometano
Et	etilo
Ac	acetilo
LCMS	Cromatografía de líquidos espectrometría de masas
Me	metilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
BPD	bis(pinacolato)diboro
pin	pinacolilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxycarbonilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
PE	éter de petróleo
TLC	cromatografía en capa fina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina

DMSO	dimetil sulfóxido
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
T3P	anhídrido propilfosfónico
IPA	alcohol isopropílico
UV	ultravioleta
NIS	N-yodosuccinimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina

Ejemplo 1: 4-[2-(2,5-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-N,N-dimetilbenzamida

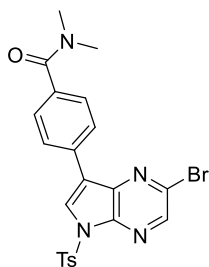


Paso 1: 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 2-bromo-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (162 g, 500 mmol) en DMF anhidro (1500 mL) se le añadió hidruro de sodio (30.0 g, 750 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C y luego se añadió en porciones TsCl (124 g, 650 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (2 L) y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido se enjuagó con agua (200 mL x 5) y luego se secó al vacío para dar el compuesto del título (239 g, 99 %). LCMS (M+H)⁺ = 479.9.

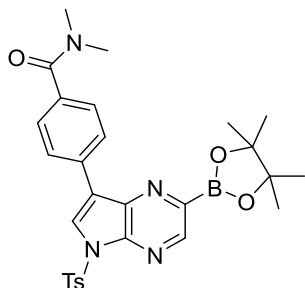
Paso 2: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida



A una solución de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (240 mg, 0.50 mmol) y ácido [4-(dimetilcarbamoyl)fenil]borónico (106 mg, 0.52 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1 mL) se añadió K₂CO₃ (207 mg, 1.42 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (41 mg, 0.048 mmol). Después de agitar durante 3 h a 70 °C

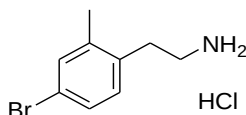
bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 75 %). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 499.2$.

Paso 3: N,N-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazina-7-il)benzamida



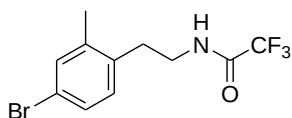
A una solución agitada de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida (950 mg, 1.90 mmol) y BPD (531 mg, 2.09 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió KOAc (373 mg, 3.80 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (155 mg, 0.190 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.0 g, 93 %). LCMS $(\text{M}-\text{pin})^+ = 465.1$.

Paso 4: Clorhidrato de 2-(4-bromo-2-metilfenil)etanamina



A 0 °C, a una solución de 2-(4-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo (30.0 g, 0.143 mol) en MeOH (200 mL) se le añadió $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.39 g, 0.0143 mol), Boc_2O (62.3 g, 0.286 mol). Luego se añadió NaBH_4 (64.8 g, 1.71 mol) en porciones en 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (1000 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Al residuo se le añadió HCl en MeOH (7 N, 50 mL, 0.350 mol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (35.0 g, crudo). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 214.0$.

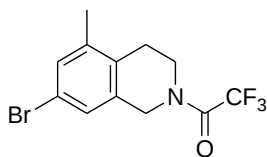
Paso 5: N-[2-(4-bromo-2-metilfenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida



A 0 °C, a una solución de clorhidrato de 2-(4-bromo-2-metilfenil)etanamina (350 mg, crudo) en DCM (15 mL) se le añadió TEA (345 mg, 3.42 mmol) y TFAA (356 mg, 1.70 mmol) con agitación en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 h, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (35 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera,

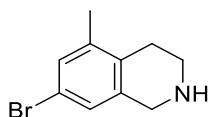
se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (271 mg, 61 % por 2 pasos). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 310.0$.

Paso 6: 1-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona



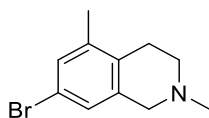
A una solución de N-[2-(4-bromo-2-metilfenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida (271 mg, 0.874 mmol) en AcOH (3 mL) se le añadió H_2SO_4 (2 mL) y paraformaldehído (176 mg, 1.95 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se diluyó luego mediante la adición de agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C18, se eluyó con MeCN en agua (40 % a 70 %) para dar el compuesto del título (100 mg, 36 %). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 322.2$.

Paso 7: 7-bromo-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



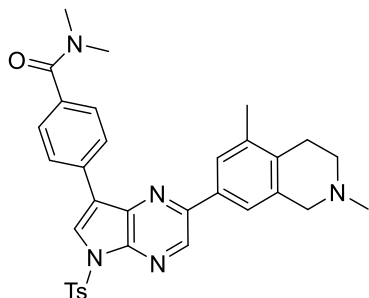
A una solución de 1-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona (100 mg, 0.270 mmol) en EtOH (5 mL) y se añadió agua (1 mL) K_2CO_3 (147 mg, 1.06 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió y se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (49 mg, 81 %). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 226.1$.

Paso 8: 7-bromo-2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



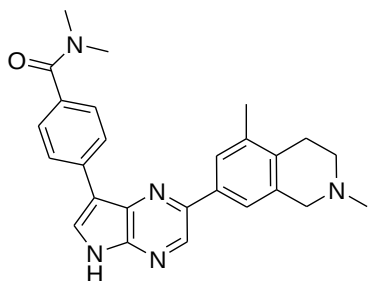
A una solución agitada de 7-bromo-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (100 mg, 0.398 mmol) y formalina (40 %, 45 mg, 0.597 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió NaBH_3CN (39 mg, 0.60 mmol) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (102 mg, 99 %). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 240.0$.

Paso 9: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida



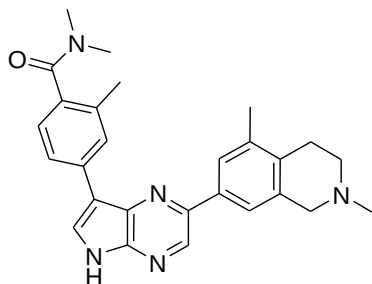
A una solución agitada de N,N-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida (77 mg, 0.166 mmol) y 7-bromo-2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20 mg, 0.083 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.60 mL) se añadió K₂CO₃ (35 mg, 0.250 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7 mg, 0.008 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 100 °C con agitación. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (10 mL) y se filtró. La torta de filtrado se lavó con DCM (6 mL x 3). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (27 mg, 16 %). LCMS (M+H)⁺ = 580.6.

Paso 10: 4-[2-(2,5-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-N,N-dimetilbenzamida

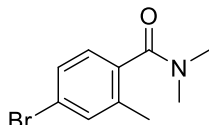


A una mezcla agitada de 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida (34 mg, 0.058 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadió K₂CO₃ (57 mg, 0.393 mmol) a 70 °C en atmósfera ambiente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar el Ejemplo 1 (9.8 mg, 12 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.42-8.35 (m, 2 H), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 426.4.

Ejemplo 2: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

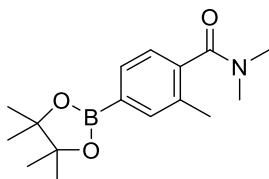


Paso 1: 4-bromo-N,N,2-trimetilbenzamida



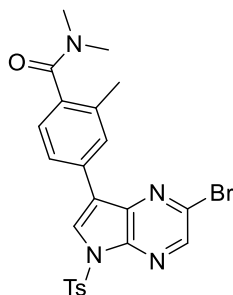
Se agitó una mezcla de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (25.0 g, 116 mmol) en SOCl_2 (200 mL) a 60 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (200 mL). Se añadió clorhidrato de dimetilamina (14.0 g, 174.4 mmol) y TEA (80 mL, 581 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (28.0 g, 99 %). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 242.0, 244.0$.

Paso 2: N,N,2-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



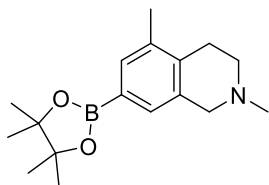
Se añadieron 4-bromo-N,N,2-trimetilbenzamida (28.0 g, 115 mmol), BPD (44.0 g, 174 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5.1 g, 6.94 mmol) y AcOK (22.7 g, 231 mmol) a dioxano (400 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (400 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (300 mL x 2). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (400 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:5 a 2:1) para dar el compuesto del título (26.0 g, 73 %). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 290.1$.

Paso 3: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



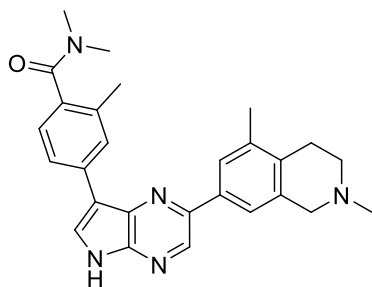
A una solución de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (16.5 g, 34.6 mmol) y N,N,2-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (10.0 g, 34.5 mmol) en dioxano (150 mL) y agua (50 mL) se añadió K₂CO₃ (9.55 g, 69.2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1.54 g, 2.07 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 5 h a 50 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:2 a 2:1) para dar el compuesto del título (11.0 g, 62 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 513.0.

Paso 4: 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Se añadió 7-bromo-2, 5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2.5 g, 10.4 mmol), BPD (3.96 g, 15.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (457 mg, 0.62 mmol) y AcOK (2.0 g, 20.8 mmol) a dioxano (50 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (50 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (30 mL x 2). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH/DCM (1:15) para dar el compuesto del título (2.11 g, 71 %). LC-MS (M+H)⁺ = 288.1.

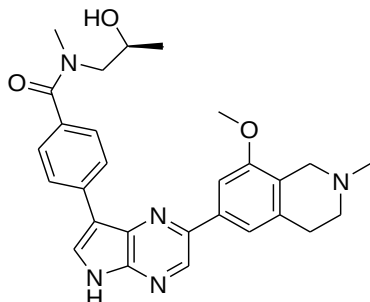
Paso 5: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



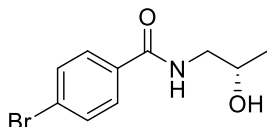
Se añadió 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida (2.7 g, 5.26 mmol), 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2.11 g, 7.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (231 mg, 0.316 mmol) y K₂CO₃ (2.18 g, 15.8 mmol) a dioxano (50 mL) y agua (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 mL) y agua (40 mL) y luego la fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH/DCM (1:50 a 1:10) para dar el Ejemplo 2 (0.90 g, 39 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.18 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25

(d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.63-3.55 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.63 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.34-2.28 (m, 6 H). LC-MS (M+H)⁺ = 440.4.

Ejemplo 3: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida

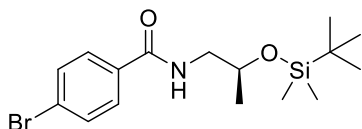


Paso 1: 4-bromo-N-[(2S)-2-hidroxipropil]benzamida



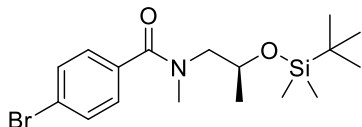
A una solución de ácido 4-bromobenzoico (11.80 g, 55.8 mmol) en DMF (120 mL) se le añadió DIPEA (10.50 g, 104 mmol), HATU (22.40 g, 58.9 mmol) y (2S)-1-aminopropan-2-ol (4.00 g, 53.3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (600 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (30:70) para dar el compuesto del título (12.0 g, 88 %). LC-MS (M+H)⁺ = 258.1

Paso 2: 4-bromo-N-[(2S)-2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]benzamida



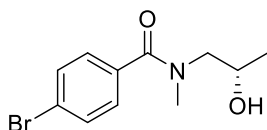
A una mezcla agitada de 4-bromo-N-[(2S)-2-hidroxipropil]benzamida (12.0 g, 46.7 mmol) y TBSCl (15.0 g, 59.0 mmol) en DCM (150 mL) se añadió Et₃N (15.0 g, 1.49 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (500 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (19.0 g, crudo). El producto crudo se utilizó en el paso 3 directamente sin purificación adicional. LC-MS (M+H)⁺ = 372.2.

Paso 3: 4-bromo-N-[(2S)-2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]-N-metilbenzamida



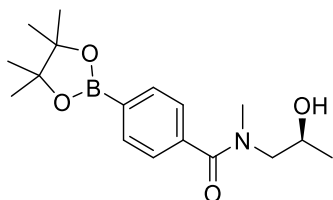
A una solución agitada de 4-bromo-N-[(2S)-2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]benzamida (19.0 g, crudo del paso 2) en DMF (120 mL) se le añadió NaH (5.10 g, 60 % en aceite mineral, 127 mmol) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y luego se añadió gota a gota CH₃I (9.50 g, 63.6 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (700 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (18.0 g, crudo). El producto crudo se utilizó en el paso 4 directamente sin purificación adicional. LC-MS (M+H)⁺ = 386.3.

Paso 4: 4-bromo-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-metilbenzamida



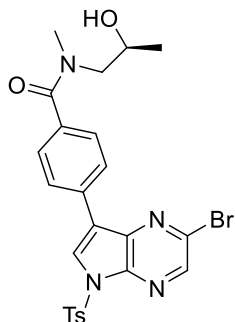
A una solución de 4-bromo-N-[(2S)-2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]-N-metilbenzamida (18.0 g, crudo del paso 3) en THF (200 mL) se añadió TBAF (1.0 M en THF, 70 mL, 70 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc para dar el compuesto del título (8.3 g, 65 % en 3 pasos). LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

Paso 5: N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



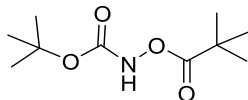
A una solución de 4-bromo-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-metilbenzamida (8.3 g, 30.5 mmol) y BPD (12.0 g, 44.9 mmol) en dioxano (200 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂DCM (2.60 g, 3.02 mmol) y KOAc (9.30 g, 90.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró. La torta del filtro se enjuagó con dioxano (10 mL x 3). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc para dar el compuesto del título (7.8 g, 80 %). LC-MS (M+H)⁺ = 320.2.

Paso 6: (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N-metilbenzamida



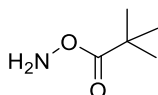
El compuesto del título (866 mg, 88 %) fue preparado de una manera similar a la del Ejemplo 1 paso 2 a partir de N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 543.0.

Paso 7: (pivaloiloxi)carbamato de terc-butilo



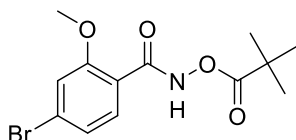
A una solución agitada de anhídrido de pivaloilo (17.0 g, 86.7 mmol) en CHCl₃ (300 mL) se le añadió N-hidroxicarbamato de terc-butilo (10.0 g, 71.3 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (7.2 g, 46 %).

Paso 8: O-pivaloil hidroxilamina



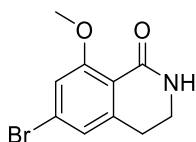
A una solución de (pivaloiloxi)carbamato de terc-butilo (26.4 g, 97 mmol) en éter dietílico anhidro (240 mL) se le añadió TFA (9.6 g, 99 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y luego se añadió hexano (250 mL). La mezcla resultante se agitó rápidamente durante 10 min. El precipitado se recogió por filtración, se enjuagó con hexano (20 mL x 3) y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (24.8 g, 91 %) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 118.2.

Paso 9: 4-bromo-2-metoxi-N-(pivaloiloxi)benzamida



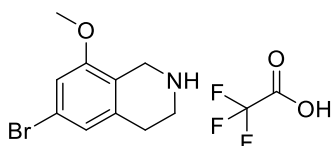
A una solución de ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (10.0 g, 43.3 mmol) en THF (150 mL) se le añadió T3P (27.6 g, 86.6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. Luego se añadieron DIPEA (17.1 g, 132 mmol) y O-pivaloilhidroxilamina (12.0 g, 103 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (300 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/hexano (0:1 a 1:10) para dar el compuesto del título (9.83 g, 69 %). LCMS (M+H)⁺ = 330.2.

Paso 10: 6-bromo-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



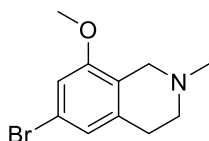
A una solución agitada de 4-bromo-2-metoxi-N-(pivaloiloxy)benzamida (10.0 g, 29.8 mmol) y KOAc (6.67 g, 64.6 mmol) en MeCN (200 mL) se añadió dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio (III) dímero (968 mg, 1.489 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le burbujeó etileno durante 1 h a -30 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente bajo 3 bar de atmósfera de etileno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (2.3 g, 28 %). LCMS (M+H)⁺ = 256.1.

Paso 11: 6-bromo-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; ácido trifluoroacético



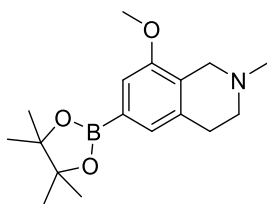
A una solución agitada de 6-bromo-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (400 mg, 1.56 mmol) en THF (20.0 mL) se le añadió BH₃-Me₂S (8.00 mL, 84.3 mmol) a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 70 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua helada. A la mezcla anterior se le añadió NaOH (5 M, 30 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min más a 70 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía C18, se eluyó con acetonitrilo/agua (contenía TFA al 0.05 %) (0:1 a 3:7) para dar el compuesto del título (240 mg, 43 %). LCMS (M+H)⁺ = 242.0.

Paso 12: 6-bromo-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



A una solución agitada de 6-bromo-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, ácido trifluoroacético (220 mg, 0.620 mmol), HOAc (0.01 mL, 0.173 mmol) y formalina (37 %, 104 mg, 1.28 mmol) en MeOH (10 mL), se añadió NaBH₃CN (85 mg, 1.28 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía C18, se eluyó con acetonitrilo/agua (contenía NH₄HCO₃ al 0.1 %) (1:1 a 8:2) para dar el compuesto del título (90 mg, 57 %). LCMS (M+H)⁺ = 256.0.

Paso 13: 8-metoxi-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



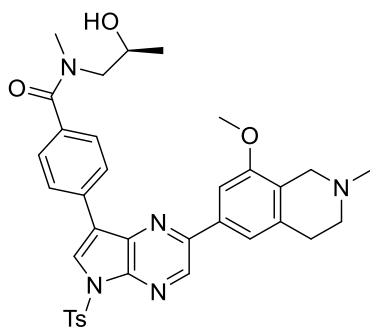
5

El compuesto del título (210 mg, 81 %) fue preparado de una manera similar a la del Ejemplo 2 paso 4 a partir de 6-bromo-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 304.1.

Paso 14: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida

10

15



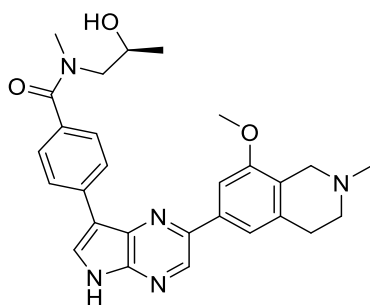
20

El compuesto del título (62 mg, 64 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de 8-metoxi-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 640.5.

Paso 15: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida

25

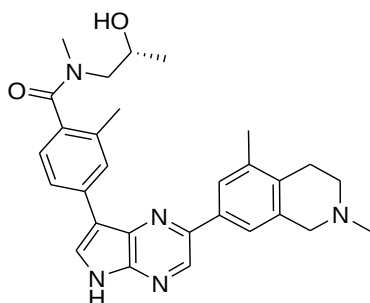
30



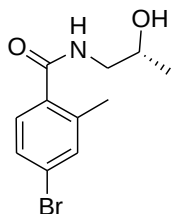
35

El Ejemplo 3 (18 mg, 41 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.37 (m, 2 H), 7.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 4.87-4.82 (m, 1 H), 4.07-3.83 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 3.31-3.12 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.98-2.90 (m, 2 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.18-0.75 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 486.5.

Ejemplo 4: (R)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida

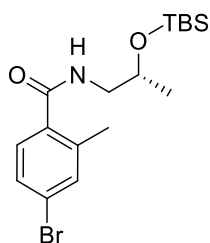


Paso 1: (R)-4-bromo-N-(2-hidroxipropil)-2-metilbenzamida



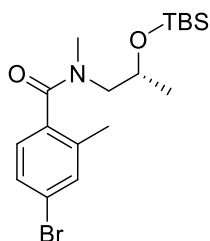
El compuesto del título (24.5 g, 97 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico y (R)-1-aminopropan-2-ol. LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

Paso 2: (R)-4-bromo-N-(2-(terc-butildimetilsililo)propil)-2-metilbenzamida



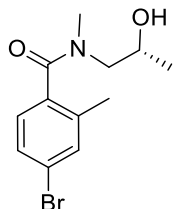
El compuesto del título (48.00 g, crudo) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 2 a partir de (R)-4-bromo-N-(2-hidroxipropil)-2-metilbenzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 386.1.

Paso 3: (R)-4-bromo-N-(2-(terc-butildimetilsililo)propil)-N,2-dimetilbenzamida



El compuesto del título (32.9 g, 91 % en 2 pasos) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 3 a partir de (R)-4-bromo-N-(2-(terc-butildimetilsililo)propil)-2-metilbenzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 399.9.

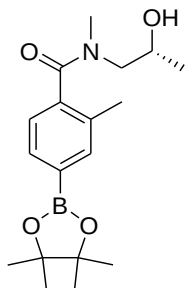
Paso 4: (R)-4-bromo-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida



5

El compuesto del título (21.0 g, 80 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 4 a partir de (R)-4-bromo-N-(2-(terc-butildimetilsililo)propil)-N,2-dimetilbenzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 286.1.

Paso 5: (R)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

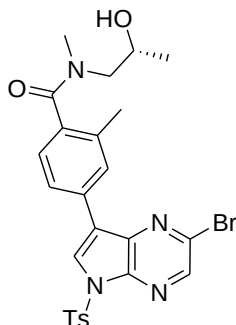


10

15

El compuesto del título (11.5 g, 24 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de (R)-4-bromo-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 334.2.

Paso 6: (R)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida



20

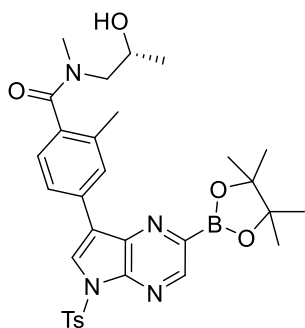
25

El compuesto del título (170 mg, 51 %) fue preparado de una manera similar a la del Ejemplo 1 paso 2 a partir de (R)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 557.2.

30

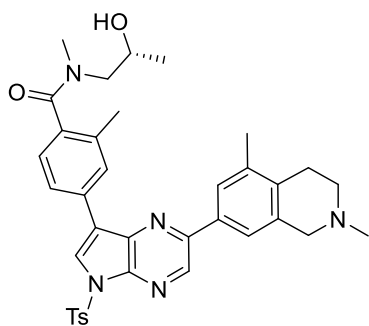
Paso 7: (R)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosilo-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

35



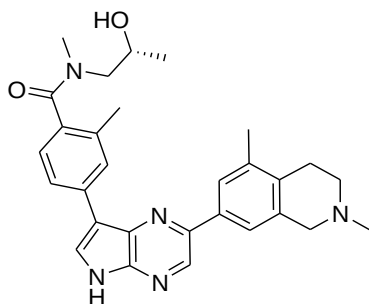
El compuesto del título (100 mg, 71 %) fue preparado de una manera similar a la del Ejemplo 1 paso 3 a partir de (R)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N,2-dimetilbenzamida y BPD. LC-MS (M-pin)⁺ = 523.3.

Paso 8: (R)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N,2-dimetilbenzamida



El compuesto del título (40 mg, 32 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de (R)-N-(2-hidroxiopropil)-N,2-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida y 7-bromo-2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 638.5.

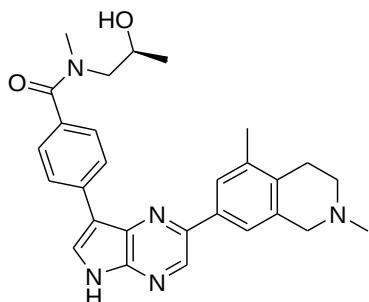
Paso 9: (R)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N,2-dimetilbenzamida



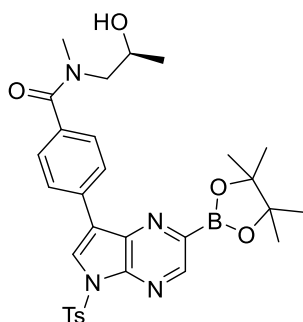
El Ejemplo 4 (5 mg, 12 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (R)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N,2-dimetilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 8.22-8.15 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.83-4.77

(m, 1 H), 4.06-3.75 (m, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.57-3.49 (m, 1 H), 3.07-3.01 (m, 2 H), 2.91-2.86 (m, 2 H), 2.79-2.69 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.35-2.27 (m, 6 H), 1.18-0.86 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.5.

Ejemplo 5: (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida

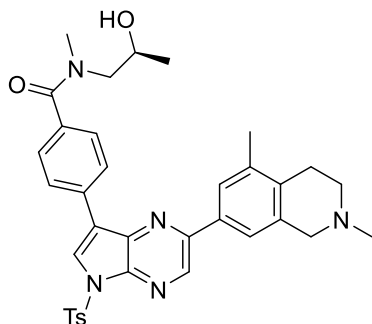


Paso 1: (S)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



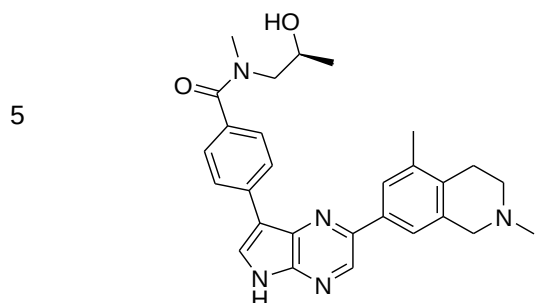
El compuesto del título (71 mg, 83 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 3 a partir de (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida y BPD. LC-MS (M-pin)⁺ = 509.4.

Paso 2: (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida



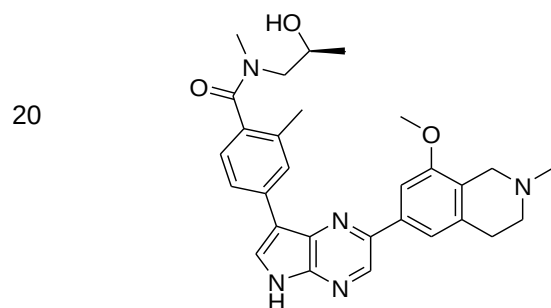
El compuesto del título (150 mg, 50 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de (S)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida y 7-bromo-2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 624.5.

Paso 3: (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida

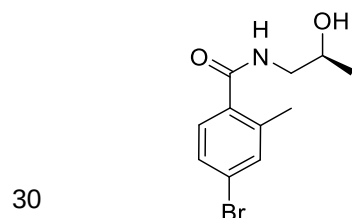


10 El Ejemplo 5 (4.5 mg, 4.5 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-4-(2-(2, 5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.37 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41-8.34 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 4.04-3.87 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 3.22-3.18 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.79-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.18-0.88 (m, 3 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 470.5.

15 Ejemplo 6: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida

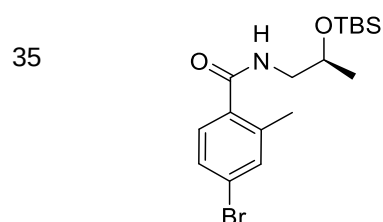


25 Paso 1: (S)-4-bromo-N-(2-hidroxipropil)-2-metilbenzamida



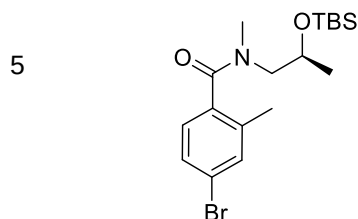
El compuesto del título (14.0 g, 97 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de (S)-1-aminopropan-2-ol y ácido 3-bromo-5-metilbenzoico. LC-MS (M+H) $^+$ = 272.3.

Paso 2: (S)-4-bromo-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-2-metilbenzamida



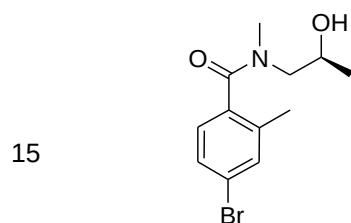
El compuesto del título (21.8 g, 89 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 2 a partir de (S)-4-bromo-N-(2-hidroxipropil)-2-metilbenzamida y TBSCl. LC-MS (M+H)⁺ = 386.2.

Paso 3: (S)-4-bromo-N-(2-(terc-butildimetilsililo)propil)-N,2-dimetilbenzamida



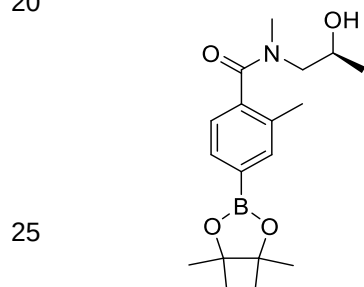
10 El compuesto del título (13.1 g, 61 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 3 a partir de (S)-4-bromo-N-(2-(terc-butildimetilsililo)propil)-2-metilbenzamida y MeI. LC-MS (M+H)⁺ = 400.2.

Paso 4: (S)-4-bromo-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida



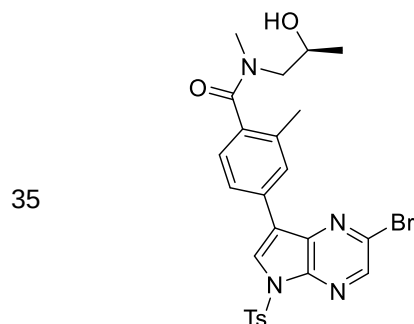
El compuesto del título (6.36 g, 81 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 4 a partir de (S)-4-bromo-N-(2-(terc-butildimetilsililo)propil)-N,2-dimetilbenzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 286.2.

Paso 5: (S)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



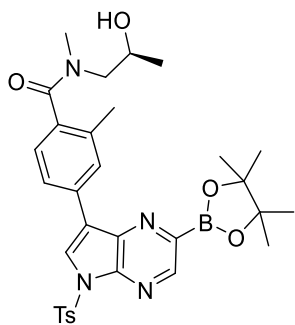
El compuesto del título (7.78 g, 64 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de (S)-4-bromo-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 334.4.

Paso 6: (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida



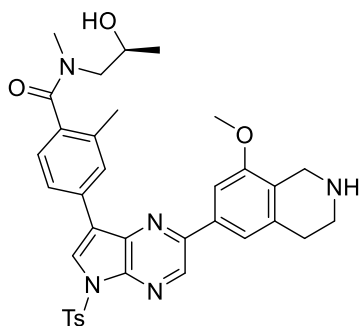
El compuesto del título (495 mg, 34 %) fue preparado de una manera similar a la del Ejemplo 1 paso 2 a partir de (S)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 557.1.

Paso 7: (S)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



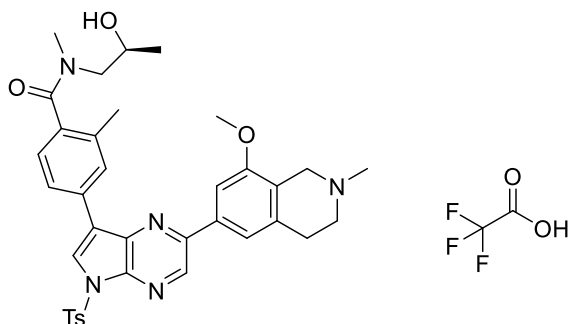
El compuesto del título (330 mg, 60 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 3 a partir de (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida y BPD. LC-MS (M-pin)⁺ = 523.2.

Paso 8: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida



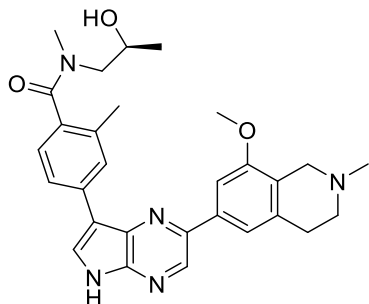
El compuesto del título (203 mg, 59 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de ácido (S)-7-(4-((2-hidroxipropil)(metil)carbamoil)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilborónico y 6-bromo-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; ácido trifluoroacético. LC-MS (M+H)⁺ = 640.7.

Paso 9: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida; ácido trifluoroacético



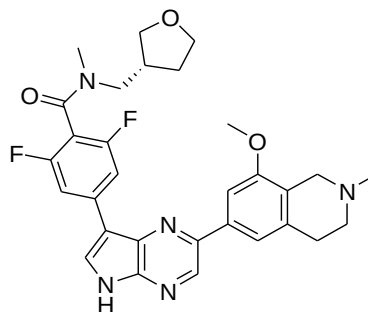
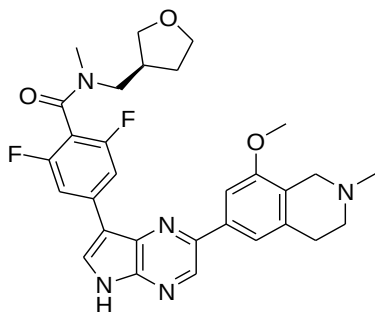
A una solución agitada de (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida (250 mg, 0.391 mmol) y formalina (30 %, 63 mg, 0.63 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió HOAc (1 gota) y NaBH₃CN (39 mg, 0.63 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía C18, se eluyó con acetonitrilo/agua (contenía TFA al 0.05 %) (0:1 a 3:7) para dar el compuesto del título (194 mg, 65 %). LC-MS (M+H)⁺ = 654.5.

Paso 10: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida

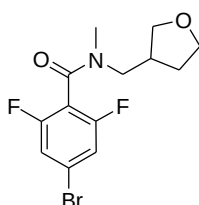


El Ejemplo 6 (37 mg, 32 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida; ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 8.19-8.09 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.06-3.76 (m, 4 H), 3.57-3.46 (m, 3 H), 3.16-3.01 (m, 2 H), 2.98-2.85 (m, 4 H), 2.68-2.60 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.34-2.26 (m, 3 H), 1.18-0.84 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 500.3.

Ejemplo 7A/7B: (S)-2,6-difluoro-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y (R)-2,6-difluoro-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazina-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida

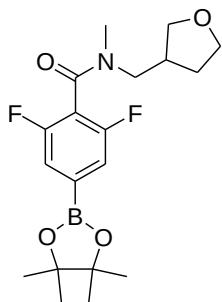


Paso 1: 4-bromo-2,6-difluoro-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



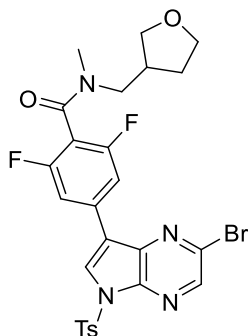
El compuesto del título (1.47 g, 56 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico y N-metil(tetrahidrofuran-3-il)metanamina. LC-MS (M+H)⁺ = 334.0.

Paso 2: 2,6-difluoro-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



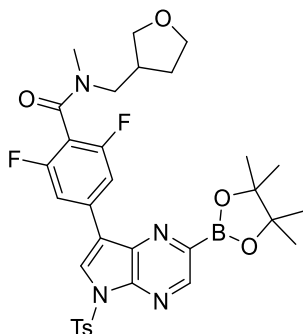
El compuesto del título (0.90 g, 54 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de 4-bromo-2,6-difluoro-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 382.2.

Paso 3: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,6-difluoro-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



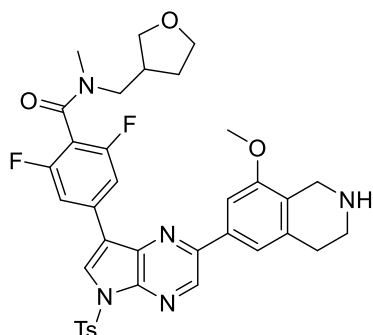
El compuesto del título (47 mg, 76 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de 2,6-difluoro-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 605.2.

Paso 4: 2,6-difluoro-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



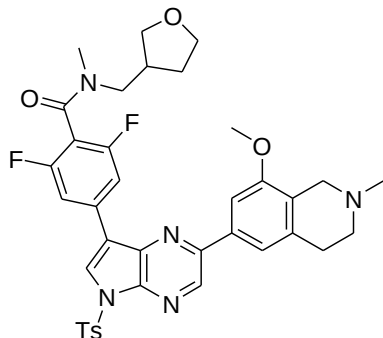
El compuesto del título (131 mg, 32 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 3 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2,6-difluoro-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y BPD. LC-MS (M-pin)⁺ = 571.4.

Paso 5: 2,6-difluoro-4-(2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



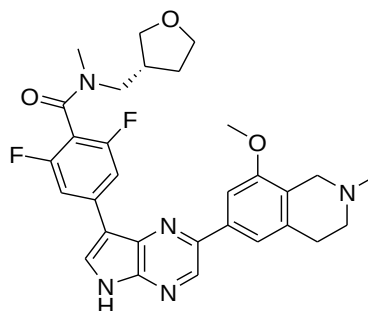
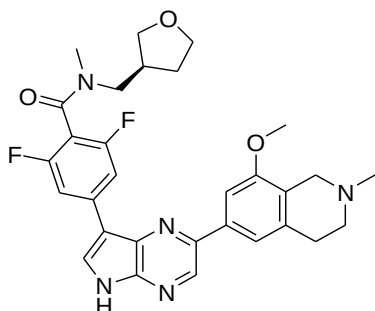
El compuesto del título (66 mg, 87 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de 2,6-difluoro-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida y 6-bromo-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; ácido trifluoroacético. LC-MS (M+H)⁺ = 688.5.

Paso 6: 2,6-difluoro-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazina-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



El compuesto del título (67 mg, 87 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 6, paso 9 a partir de 2,6-difluoro-4-(2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y formalina. LC-MS (M+H)⁺ = 702.4.

Paso 7: (S)-2,6-difluoro-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazina-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y (R)-2,6-difluoro-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazina-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida

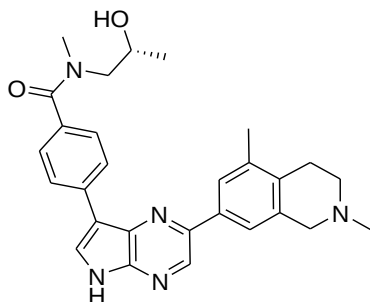


El Ejemplo 7A/7B se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 2,6-difluoro-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida. Los 2 productos isoméricos se identificaron mediante separación en HPLC quiral en las siguientes condiciones: Columna, CI reparado, 0.46 x 10 cm, 5.0 μ m. Fase móvil: (Hex : DCM = 3 : 1) (isopropilamina al 0.2 %) en IPA, isocrático al 70 % en 15 min; detector, UV 254 nm.

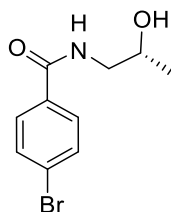
Ejemplo 7A: (4 mg, 4 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.28-8.25 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85-3.47 (m, 5 H), 3.46 (s, 2 H), 3.29-3.22 (m, 1 H), 3.06-2.87 (m, 5 H), 2.72-2.54 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04-1.85 (m, 1 H), 1.69-1.33 (m, 1 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 548.4. tR=2.83 m en la condición HPLC quiral antes mencionada.

Ejemplo 7B: (4 mg, 4%), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.28-8.25 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85-3.47 (m, 5 H), 3.46 (s, 2 H), 3.29-3.22 (m, 1 H), 3.06-2.87 (m, 5 H), 2.72-2.54 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04-1.85 (m, 1 H), 1.69-1.33 (m, 1 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 548.4. tR=3.86 m en la condición HPLC quiral antes mencionada.

Ejemplo 8: (R)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida

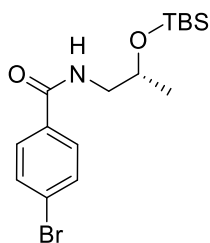


Paso 1: 4-bromo-N-[(2R)-2-hidroxipropil]benzamida



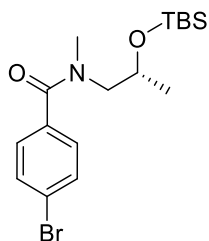
El compuesto del título (4.63 g, 67 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de ácido 4-bromobenzoico y (2R)-1-aminopropan-2-ol. LC-MS (M+H) $^+$ = 258.1.

Paso 2: 4-bromo-N-[(2R)-2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]benzamida



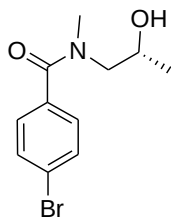
El compuesto del título (12.14 g, 60 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 2 a partir de 4-bromo-N-[(2R)-2-hidroxipropil]benzamida y TBSCl. LC-MS (M+H)⁺ = 372.3.

Paso 3: 4-bromo-N-[(2R)-2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]-N-metilbenzamida



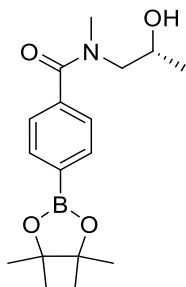
El compuesto del título (9.79 g, 53 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 3 a partir de 4-bromo-N-[(2R)-2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]benzamida y MeI. LC-MS (M+H)⁺ = 386.1.

Paso 4: 4-bromo-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-N-metilbenzamida



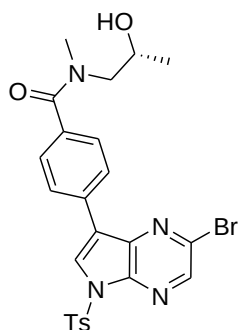
El compuesto del título (5.48 g, 70 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 4 a partir de 4-bromo-N-[(2R)-2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]-N-metilbenzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

Paso 5: (R)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



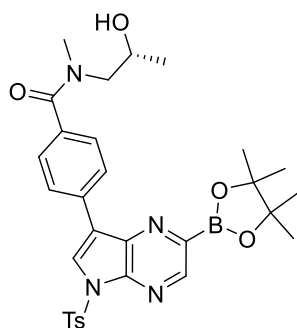
El compuesto del título (3.75 g, 47 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de 4-bromo-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-N-metilbenzamida y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 320.1.

Paso 6: (R)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida



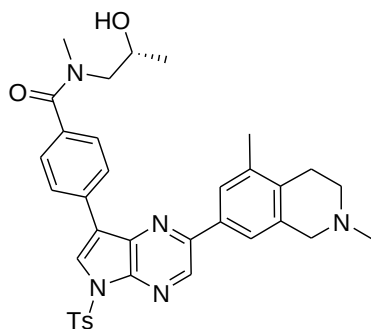
El compuesto del título (488 mg, 52 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de (R)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 543.2.

Paso 7: (R)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



El compuesto del título (200 mg, crudo) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 3 a partir de (R)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida y BPD. LC-MS (M-pin)⁺ = 509.2.

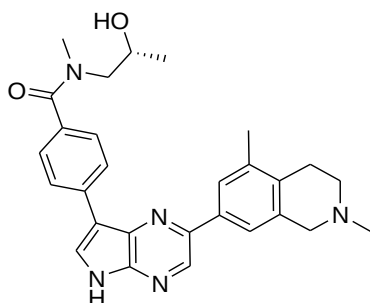
Paso 8: (R)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida



El compuesto del título (50 mg, 22 % en 2 pasos) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de (R)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida y 7-bromo-2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 624.5.

Paso 9: (R)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida

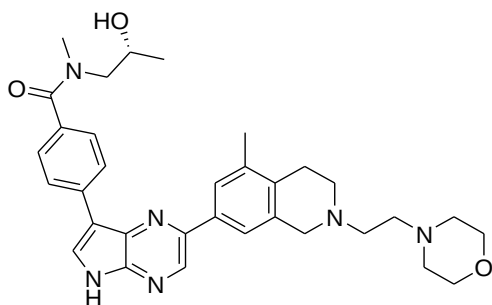
5



10 El Ejemplo 8 (15 mg, 20 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (R)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N-metilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41-8.35 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 4.84 (s, 1 H), 4.06-3.80 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.54-3.47 (m, 1 H), 3.27-3.12 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.20-0.86 (m, 3 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 470.5.

15 Ejemplo 9: (R)-N-(2-hidroxiopropil)-N-metil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

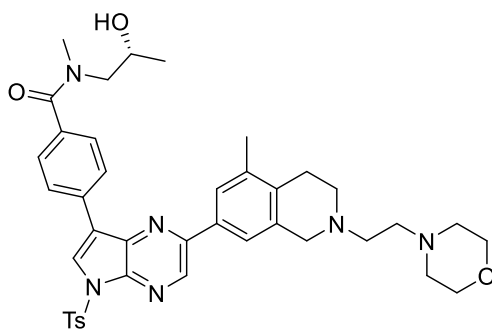
20



25

Paso 1: (R)-N-(2-hidroxiopropil)-N-metil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

30

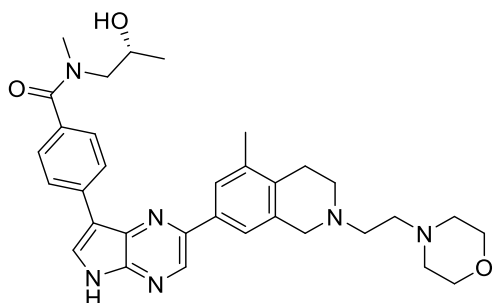


35

El compuesto del título (81 mg, 33 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de (R)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N-metilbenzamida y 4-(2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)morfolina. LC-MS (M+H) $^+$ = 723.1.

Paso 2: (R)-N-(2-hidroxiopropil)-N-metil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

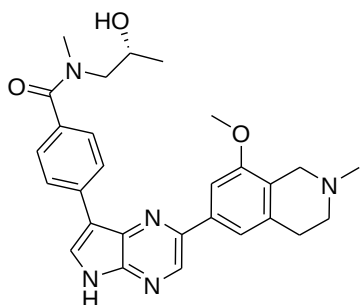
5



El Ejemplo 9 (8 mg, 12 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (R)-N-(2-hidroxiopropil)-N-metil-4-(2-(5-metil-2)-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 3 H), 4.85 (s, 1 H), 4.05-3.83 (m, 1 H), 3.76-3.71 (m, 2 H), 3.62-3.55 (m, 5 H), 3.50-3.46 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84-2.54 (m, 5 H), 2.48-2.43 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 1.28-1.19 (m, 1 H), 1.18-0.89 (m, 3 H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 569.1.

Ejemplo 10: (R)-N-(2-hidroxiopropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida

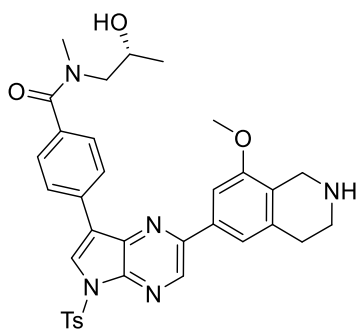
20



25

Paso 1: (R)-N-(2-hidroxiopropil)-4-(2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida

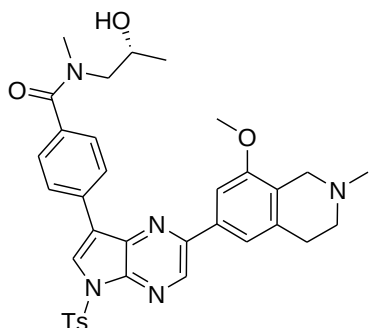
30



35

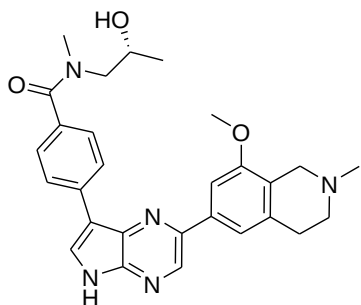
El compuesto del título (33 mg, 22 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de (R)-N-(2-hidroxiopropil)-N-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida y 6-bromo-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; ácido trifluoroacético. LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 626.3.

Paso 2: (R)-N-(2-hidroxiopropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida



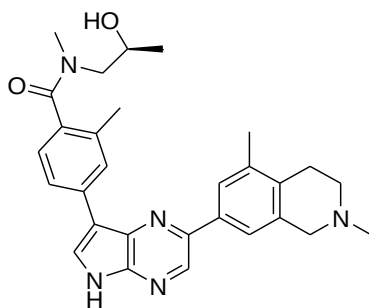
El compuesto del título (25 mg, 83 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 6, paso 9 a partir de (R)-N-(2-hidroxiopropil)-4-(2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida y formalina. LC-MS (M+H)⁺ = 640.4.

Paso 3: (R)-N-(2-hidroxiopropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida



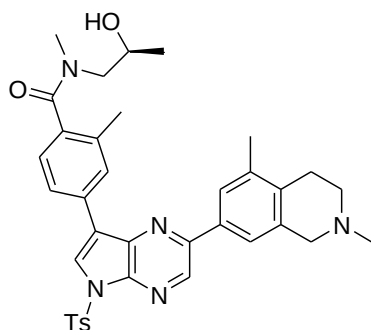
El Ejemplo 10 (6 mg, 36 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (R)-N-(2-hidroxiopropil)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.36 (m, 2 H), 7.63-7.56 (m, 2 H), 7.55-7.48 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.35-3.12 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.97-2.90 (m, 2 H), 2.65-2.58 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.19-0.85 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 486.4.

Ejemplo 11: (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N,2-dimetilbenzamida



Paso 1: (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N,2-dimetilbenzamida

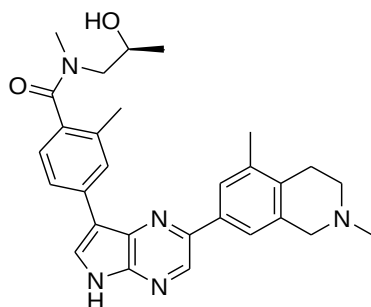
5



10 El compuesto del título (87 mg, 32 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 638.5.

Paso 2: (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida

15



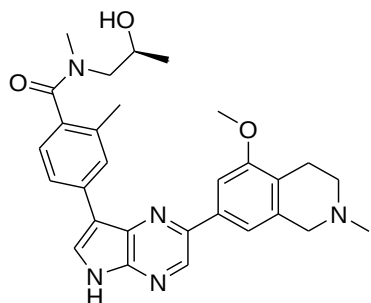
20

El Ejemplo 11 (16 mg, 29 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N,2-dimetilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.35 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.28-8.17 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.03-3.97 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 2 H), 3.20-3.02 (m, 2 H), 2.91-2.79 (m, 6 H), 2.35-2.28 (m, 6 H), 1.18-0.83 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.5.

25

Ejemplo 12: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida

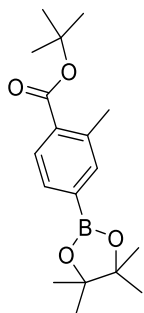
30



35

Paso 1: 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de terc-butilo

5

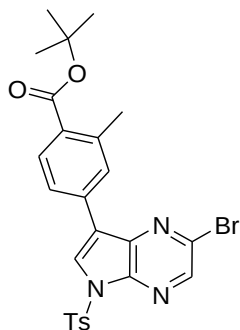


El compuesto del título (1.1 g, 81 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de 4-bromo-2-metilbenzoato de terc-butilo y BPD. LC-MS (M-t-Bu)⁺ = 263.2.

10

Paso 2: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metilbenzoato de terc-butilo

15

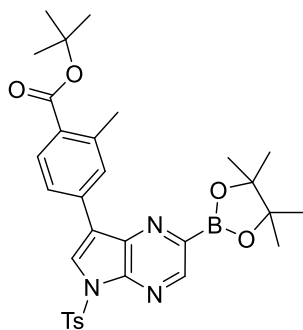


20

El compuesto del título (1123 mg, 72 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de terc-butilo. LC-MS (M+H)⁺ = 542.1.

Paso 3: 2-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzoato de terc-butilo

25

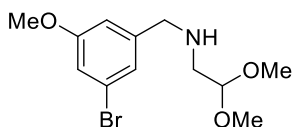


30

El compuesto del título (136 mg, 76 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 3 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metilbenzoato de terc-butilo y BPD. LC-MS (M-pin)⁺ = 508.3.

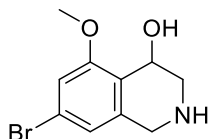
35

Paso 4: N-(3-bromo-5-metoxibencil)-2,2-dimetoxietanamina



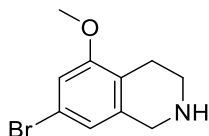
A una solución de 2,2-dimetoxietanamina (1.09 g, 10.4 mmol) en tolueno (15 mL) se le añadió 3-bromo-5-metoxibenzaldehído (2.04 g, 9.50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se volvió a disolver en MeOH (15 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se le añadió NaBH₄ (4.18 mg, 110 mmol) en porciones en 10 min. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 5 h, la reacción se inactivó con agua helada (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.80 g, crudo). LCMS (M+H)⁺ = 304.4.

Paso 5: 7-bromo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol



Se agitó una mezcla de N-(3-bromo-5-metoxibencil)-2,2-dimetoxietanamina (2.80 g, del paso 4) en HCl (6 M, 6.0 mL) durante 16 h a 40 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 5 % en 2 pasos). LCMS (M+H)⁺ = 258.1.

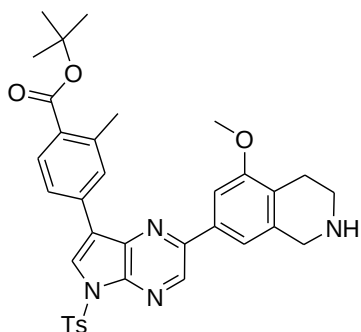
Paso 6: 7-bromo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



A una mezcla agitada de 7-bromo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol (100 mg, 0.38 mmol) y trietilsilano (1.00 mL, 8.6 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (0.50 mL, 4.4 mmol) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo se repartió entre EtOAc (30 mL) y NaHCO₃ saturado (30 mL). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía C18, se eluyó con MeCN en una solución acuosa de NH₄HCO₃ al 0.05 % (45 % a 70 %) para dar el compuesto del título (75 mg, 81 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 3.82-3.74 (m, 5 H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.77 (s, 1 H), 2.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H). LCMS (M+H)⁺ = 242.1.

Paso 7: 4-(2-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-*b*]pirazin-7-ilo)-2-metilbenzoato de terc-butilo

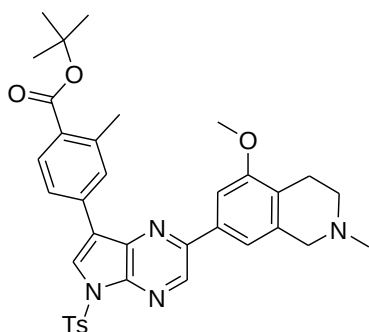
5



10 El compuesto del título (50 mg, 49 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de 2-metil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrol-7-il)benzoato de terc-butilo y 7-bromo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 625.4.

Paso 8: 4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-2-metilbenzoato de terc-butilo

15

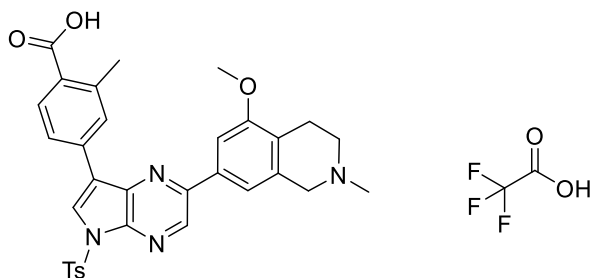


20

El compuesto del título (43 mg, 47 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 6, paso 9 a partir de 4-(2-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-2-metilbenzoato de terc-butilo y formalina. LC-MS (M+H)⁺ = 639.4.

25 Paso 9: Ácido 4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-2-metilbenzoico; ácido trifluoroacético

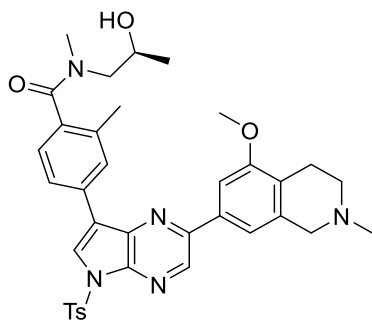
30



35 A una solución de 4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-2-metilbenzoato de terc-butilo (51 mg, 0.076 mmol, 1.00 equiv., 95 %) en DCM (2 mL), se añadió TFA (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 70 %). LC-MS (M+H)⁺ = 583.3.

Paso 10: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N,2-dimetilbenzamida

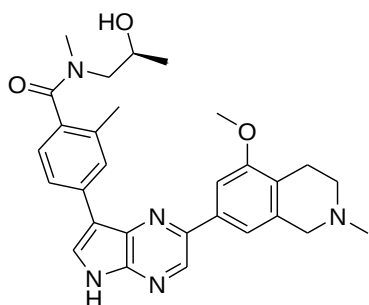
5



10 El compuesto del título (33 mg, 89 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de ácido 4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metilbenzoico; ácido trifluoroacético y (S)-1-(metilamino)propan-2-ol. LC-MS (M+H)⁺ = 654.4.

Paso 11: (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida

15

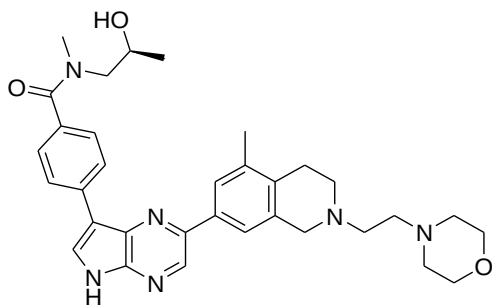


20 El Ejemplo 12 (13 mg, 43 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-N-(2-hidroxipropil)-4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 8.20-8.10 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.06-3.72 (m, 4 H), 3.64-3.48 (m, 3 H), 3.17-3.00 (m, 2 H), 2.88 (s, 2 H), 2.76-2.68 (m, 2 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.34-2.26 (m, 3 H), 1.18-0.83 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 500.5.

25

Ejemplo 13: (S)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

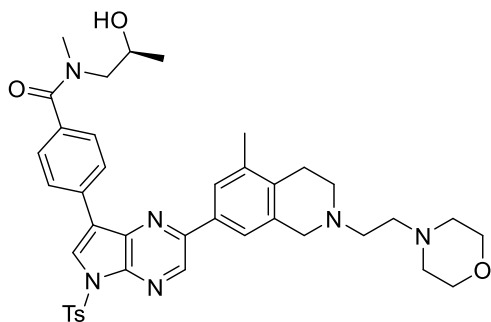
30



35

Paso 1: (S)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

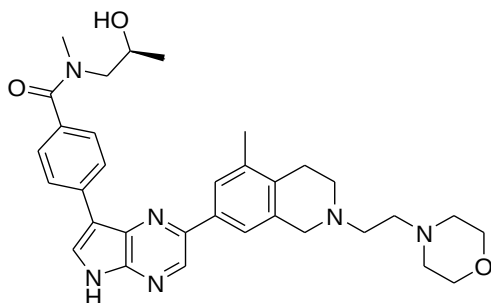
5



10 El compuesto del título (64 mg, 43 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de 4-(2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3),2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)morfolina y (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-metilbenzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 723.4.

Paso 2: (S)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

15



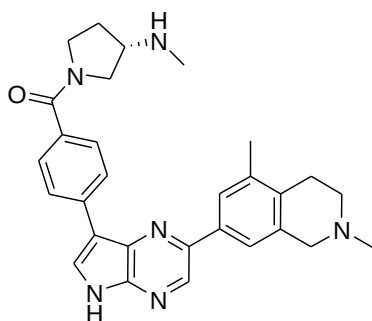
20

El Ejemplo 13 (17 mg, 36 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-N-(2-hidroxipropil)-N-metil-4-(2-(5-metil-2)-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.38 (s, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 4.07-3.83 (m, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.63-3.46 (m, 5 H), 3.22-3.18 (m, 1 H), 3.07-3.00 (m, 3 H), 2.81-2.71 (m, 4 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.58-2.52 (m, 2 H), 2.48-2.42 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.16-0.90 (m, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 569.3.

25

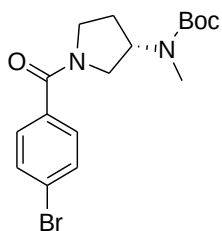
Ejemplo 14: (S)-(4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona

30



35

Paso 1: 1-(4-Bromobenzoil)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo

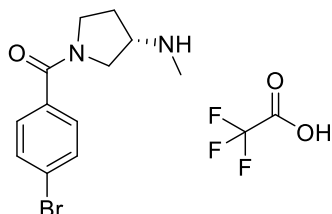


5

El compuesto del título (1.40 g, 73 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo y ácido 4-bromobenzoico. LC-MS (M+H)⁺ = 383.2.

Paso 2: (S)-(4-bromofenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona; ácido trifluoroacético

10

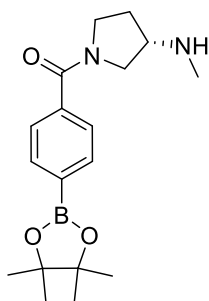


15

El compuesto del título (1.01 g, 97 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 12, paso 9 a partir de 1-(4-bromobenzoyl)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo. LC-MS (M+H)⁺ = 283.1.

Paso 3: (S)-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona

20

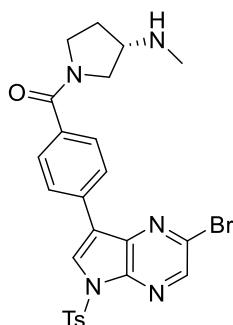


25

El compuesto del título (881 mg, 75 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de (S)-(4-bromofenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona; ácido trifluoroacético y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 331.3.

Paso 4: (S)-(4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona

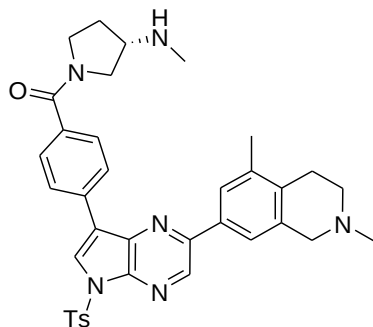
30



35

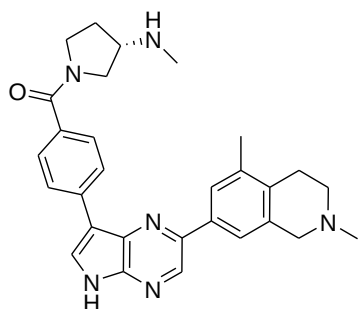
El compuesto del título (858 mg, 61 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de (S)-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 554.3.

Paso 5: (S)-(4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona



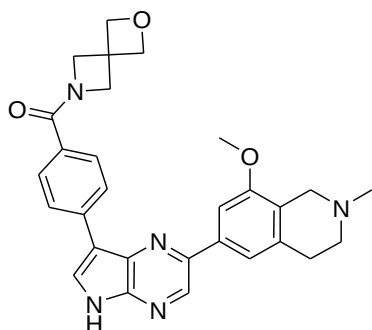
El compuesto del título (167 mg, 73 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de (S)-(4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b])pirazin-7-il)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 635.5.

Paso 6: (S)-(4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona

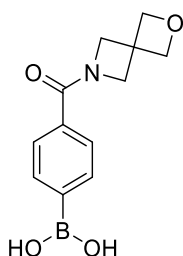


El Ejemplo 14 (18 mg, 13 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-(4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.41 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.36 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 3.70-3.55 (m, 4 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.27-3.20 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 1 H), 2.78-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.36-2.20 (m, 6 H), 2.05-1.93 (m, 1 H), 1.80-1.72 (m, 1 H). LC-MS (M+H)⁺ = 481.4.

Ejemplo 15: (4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

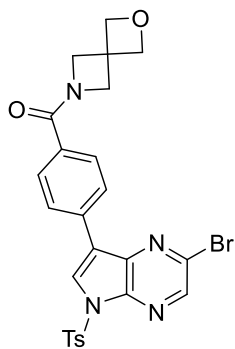


Paso 1: Ácido (4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)borónico



A una solución de ácido 4-boronobenzoico (3.32 g, 19.0 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se le añadió HATU (10.8 g, 28.5 mmol), DIPEA (7.37 g, 57.0 mmol) y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (1.98 g, 19.0 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y luego se diluyó con agua (50 mL). El precipitado se recolectó por filtración y el sólido se lavó con agua (30 mL x 2) para dar el compuesto del título (4.7 g, 97 %). LC-MS (M+H)⁺ = 248.1.

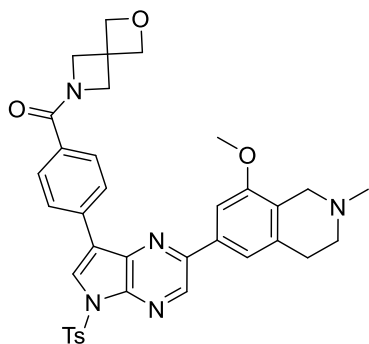
Paso 2: (4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona



El compuesto del título (350 mg, 76 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y ácido (4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)borónico. LCMS (M+H)⁺ = 553.1.

Paso 3: (4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

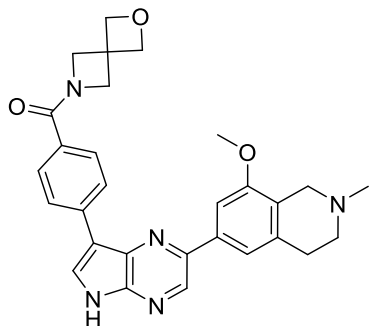
5



El compuesto del título (74 mg, 34 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5
a partir de 8-metoxi-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y (4-
(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)fenil) (2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il) metanona. LC-MS
(M+H)⁺ = 650.4.

Paso 4: (4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

15



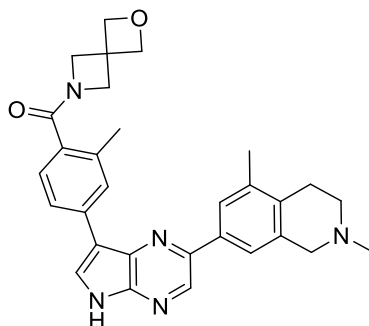
20

25

El Ejemplo 15 (3 mg, 5 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir
de (4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)fenil) (2-oxa-
6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.56
(s, 1 H), 8.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.62-7.56 (m, 2 H), 4.71 (s, 4 H), 4.56 (s, 2 H),
4.24 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.50-3.42 (m, 2 H), 2.96-2.90 (m, 2 H), 2.67-2.61 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H). LC-MS
(M+H)⁺ = 496.4.

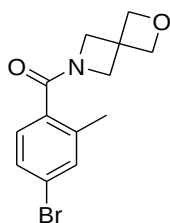
Ejemplo 16: (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2-
metilfenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

30



35

Paso 1: 6-(4-bromo-2-metilbenzoil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano

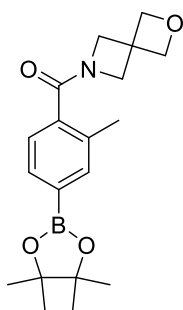


5

El compuesto del título (250 mg, 78 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano. LCMS (M+H)⁺ = 296.0.

Paso 2: (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

10

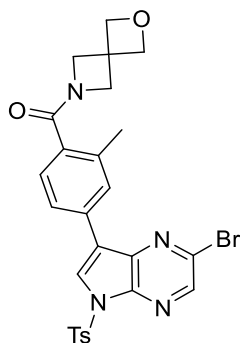


15

El compuesto del título (200 mg, 67 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de 6-(4-bromo-2-metilbenzoil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano y BPD. LCMS (M+H)⁺ = 344.2.

Paso 3: (4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-2-metilfenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

20



25

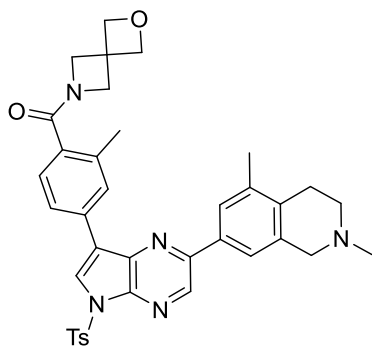
El compuesto del título (185 mg, 67 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) (2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrol-2-il)pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 567.1.

30

Paso 4: (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-2-metilfenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

35

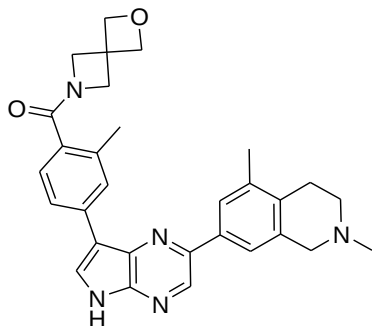
5



10 El compuesto del título (91 mg, 30 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de (4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazina-7-il)-2-metilfenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 648.3.

Paso 5: (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazina-7-il)-2-metilfenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

15



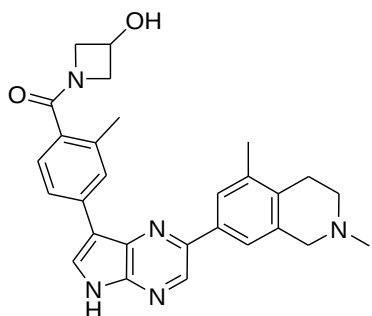
20

25 El Ejemplo 16 (23 mg, 33 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazina-7-il)-2-metilfenil) (2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.27-8.17 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 4.74-4.64 (m, 4 H), 4.22 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.78-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.42-2.36 (m, 6 H), 2.32 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 494.5.

25

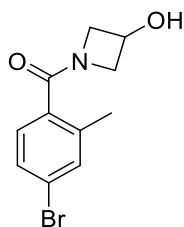
Ejemplo 17: (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazina-7-il)-2-metilfenil)(3-hidroxiazetidina-1-il)metanona

30



35

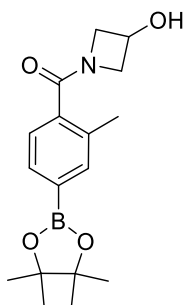
Paso 1: (4-bromo-2-metilfenil) (3-hidroxiazetidina-1-il)metanona



5

El compuesto del título (750 mg, 61 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico y clorhidrato de azetidín-3-ol. LCMS (M+H)⁺ = 270.0.

Paso 2: (3-hidroxiacetidin-1-il) (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona



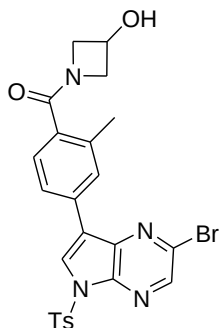
10

15

El compuesto del título (150 mg, 37 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de (4-bromo-2-metilfenil) (3-hidroxiacetidin-1-il)metanona y BPD. LCMS (M+H)⁺ = 318.3.

Paso 3: (4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazín-7-il)-2-metilfenil)(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona

20



25

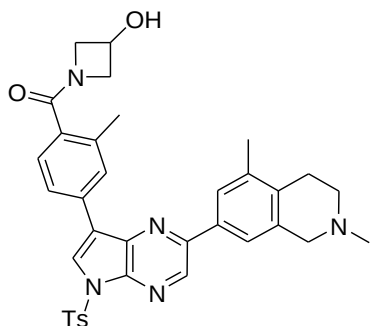
El compuesto del título (854 mg, 75 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de (3-hidroxiacetidin-1-il) (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 541.2.

30

Paso 4: (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazín-7-il)-2-metilfenil)(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona

35

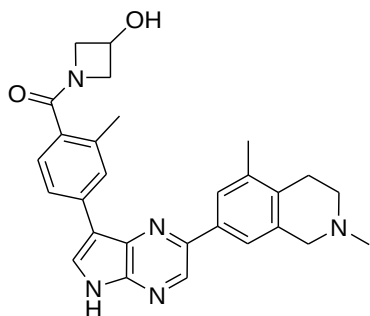
5



10 El compuesto del título (60 mg, 36 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de 2, 5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y (4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metilfenil) (3-hidroxiazetidin-1-il)metanona. LC-MS (M+H)⁺ = 622.3.

Paso 5: ((4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metilfenil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona

15



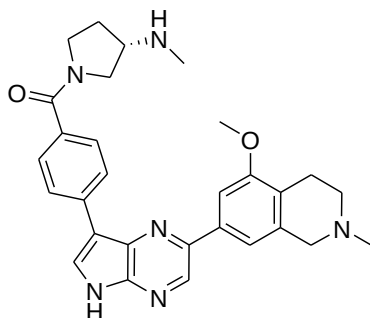
20

El Ejemplo 17 (9 mg, 20 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metilfenil) (3-hidroxiazetidin-1-il)metanona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.27-8.17 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.80-5.74 (m, 1 H), 4.54-4.46 (m, 1 H), 4.29-4.20 (m, 1 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 3.82-3.70 (m, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.44-2.36 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 468.5.

25

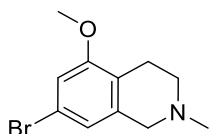
Ejemplo 18: (S)-(4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-ilo)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona

30



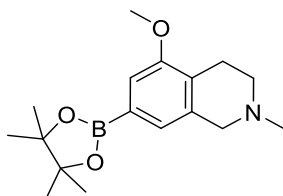
35

Paso 1: 7-bromo-5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



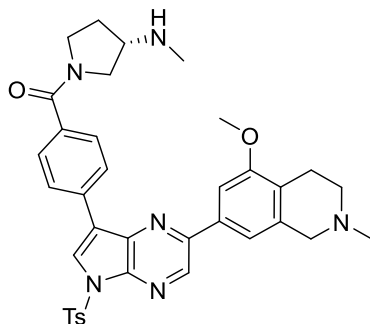
El compuesto del título (600 mg, 99 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 8 a partir de 7-bromo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 256.0.

Paso 2: 5-metoxi-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



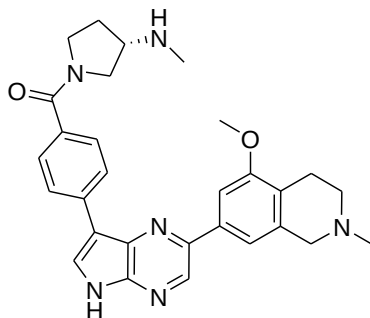
El compuesto del título (705 mg, 99 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 4 a partir de 7-bromo-5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 304.2.

Paso 3: (S)-(4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-7-il)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona



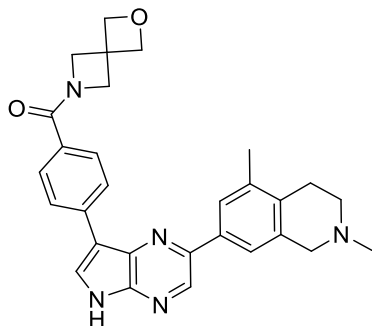
El compuesto del título (62 mg, 24 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de (S)-(4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-7-il)fenil) (3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona y 5-metoxi-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 651.6.

Paso 4: (S)-(4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-7-ilo)fenil)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona

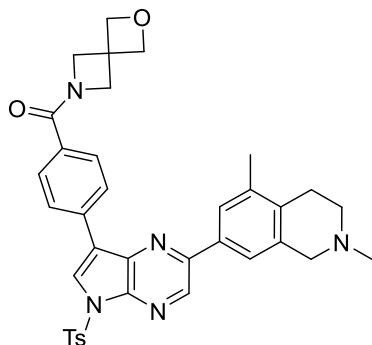


El Ejemplo 18 (9 mg, 13 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-(4-(2-(5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)fenil) (3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.44-8.37 (m, 2 H), 7.65-7.55 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 3.67-3.55 (m, 2 H), 3.54-3.42 (m, 3 H), 3.30-3.07 (m, 2 H), 2.96-2.89 (m, 2 H), 2.64-2.57 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.33-2.16 (m, 3 H), 2.05-1.88 (m, 1 H), 1.80-1.66 (m, 1 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 497.5.

Ejemplo 19: (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)fenil) (2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona



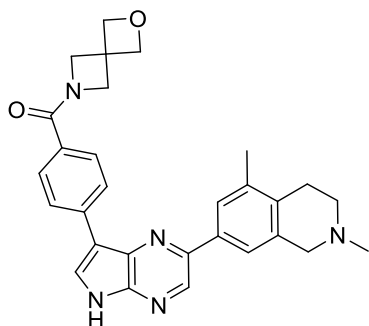
Paso 1: (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona



El compuesto del título (78 mg, 56 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de (4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H) $^+$ = 634.5.

Paso 2: (4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)fenil)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona

5



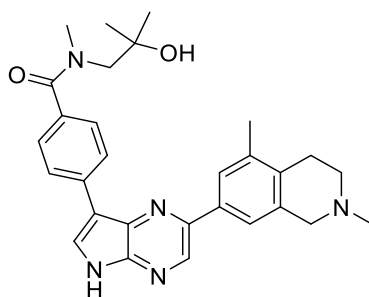
10

El Ejemplo 19 (8 mg, 10 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)fenil) (2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.44-8.38 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.76-7.70 (m, 3 H), 4.71 (s, 4 H), 4.57 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 2.78-2.73 (m, 2 H), 2.73-2.67 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 480.4.

15

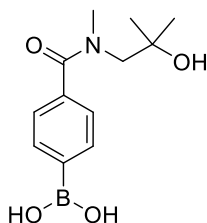
Ejemplo 20: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida

20



25

Paso 1: Ácido 4-((2-hidroxi-2-metilpropil) (metil)carbamoil)fenilborónico

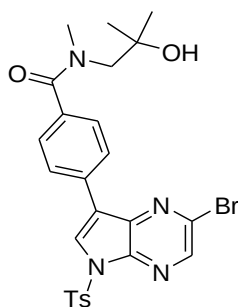


30

El compuesto del título (415 mg, 45 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 15, paso 1 a partir de 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol y ácido 4-boronobenzoico. LC-MS (M+H) $^+$ = 252.2.

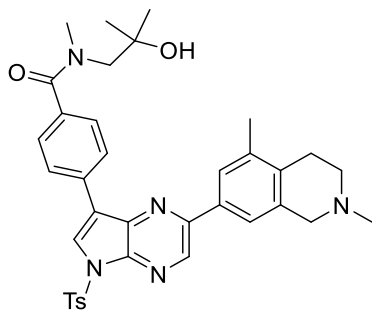
Paso 2: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida

35



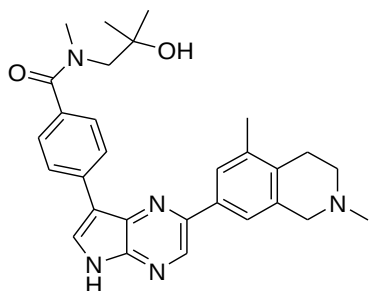
El compuesto del título (241 mg, 32 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 1 a partir de ácido 4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)carbamoil)fenilborónico y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 557.2.

Paso 3: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida



El compuesto del título (190 mg, 81 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-ilo)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 638.4.

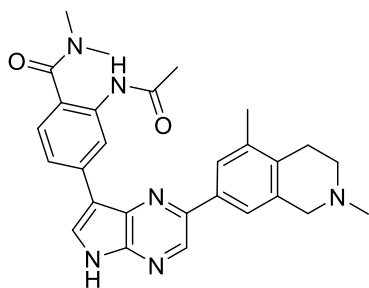
Paso 4: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida



El Ejemplo 20 (34 mg, 29 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43-8.36 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.56-7.42 (m, 2 H), 4.70-4.52 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.77-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.25-0.92 (m, 6 H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.4.

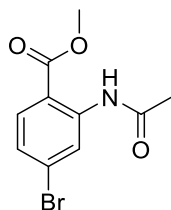
Ejemplo 21: 2-acetamido-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

5



Paso 1: 2-acetamido-4-bromobenzoato de metilo

10

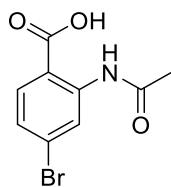


El compuesto del título (980 mg, 87 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo y AcOH. LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

15

Paso 2: Ácido 2-acetamido-4-bromobenzoico

20

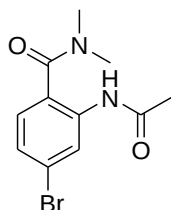


A una solución de 2-acetamido-4-bromobenzoato de metilo (980 mg, 3.6 mmol) en THF (10 mL) y agua (10 mL) se le añadió LiOH monohidratado (302 mg, 7.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 h, se evaporó THF a presión reducida y la mezcla de reacción se acidificó con HCl (1 M) hasta pH=1. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (20 mL) para dar el compuesto del título (850 mg, 92 %). LC-MS (M+H)⁺ = 258.0.

25

Paso 3: 2-acetamido-4-bromo-N,N-dimetilbenzamida

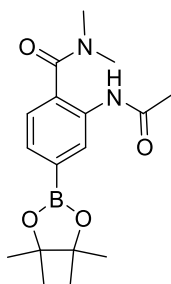
30



El compuesto del título (325 mg, 76 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 1 a partir de ácido 2-acetamido-4-bromobenzoico e clorhidrato de dimetilamina. LC-MS (M+H)⁺ = 285.1.

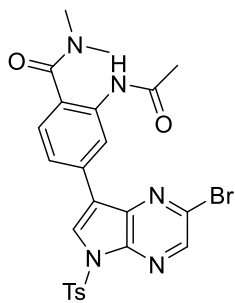
Paso 4: 2-acetamido-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

35



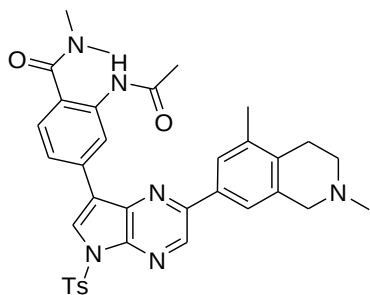
El compuesto del título (209 mg, 60 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, paso 5 a partir de 2-acetamido-4-bromo-N,N-dimetilbenzamida y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 333.3.

Paso 5: 2-acetamido-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida



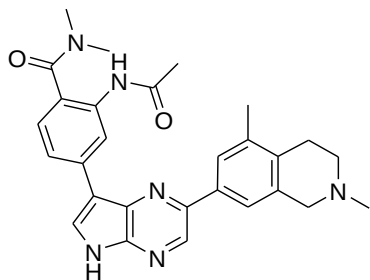
El compuesto del título (199 mg, 81 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de 2-acetamido-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina. LC-MS (M+H)⁺ = 556.1.

Paso 6: 2-acetamido-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-ilo)-N,N-dimetilbenzamida



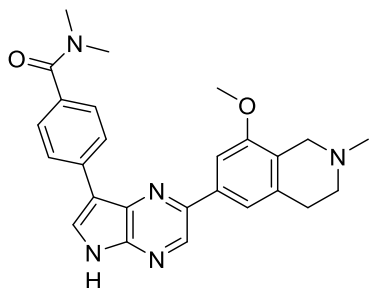
El compuesto del título (125 mg, 57 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de 2-acetamido-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 637.4.

Paso 7: 2-acetamido-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

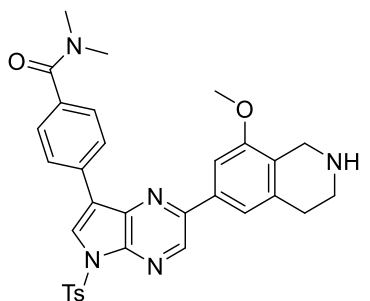


El Ejemplo 21 (25 mg, 27 %) se preparó como un método similar al del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 2-acetamido-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.36 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.97-7.90 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.06-2.86 (m, 6 H), 2.78-2.65 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 483.4.

Ejemplo 22: 4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida



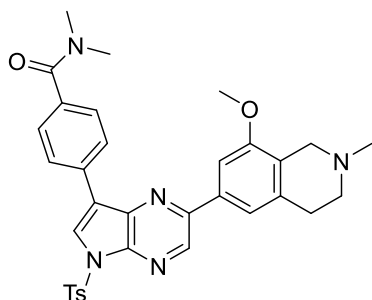
Paso 1: 4-(2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida



El compuesto del título (390 mg, 65 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de N,N-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida y 6-bromo-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; ácido trifluoroacético. LC-MS (M+H) $^+$ = 582.5.

Paso 2: 4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

5



El compuesto del título (290 mg, 89 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 6, paso

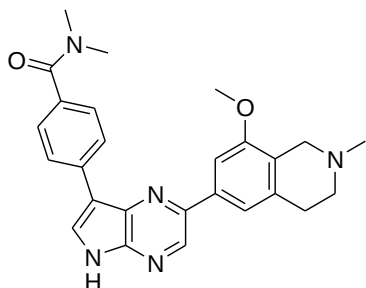
9 a partir de 4-(2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5 -tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-

dimetilbenzamida y formalina. LC-MS (M+H)⁺ = 596.3.

Paso 3: 4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-

dimetilbenzamida

15



El Ejemplo 22 (36 mg, 19 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir

de 4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-

dimetilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.44-8.37

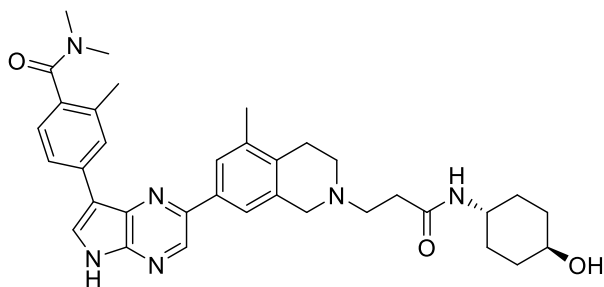
(m, 2 H), 7.63-7.55 (m, 2 H), 7.55-7.48 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.00 (s, 6 H), 2.93 (t, J = 5.8

Hz, 2 H), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 442.3.

Ejemplo 23: 4-(2-(2-(3-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-

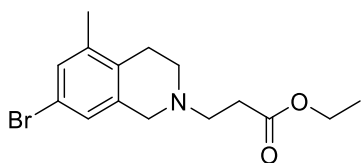
tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

30



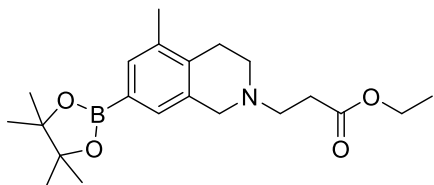
Paso 1: 3-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de etilo

35



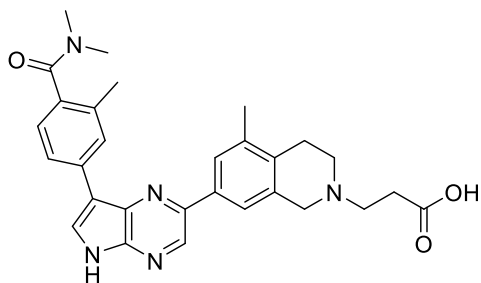
A un tubo sellado de 100 mL se le añadió 7-bromo-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4.5 g, 20 mmol), acrilato de etilo (6.0 g, 60 mmol) y EtOH (30 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (6.5 g, 99 %). LC-MS (M+H)⁺ = 325.9, 327.9.

Paso 2: 3-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de etilo



A una solución de 3-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de etilo (6.5 g, 20 mmol) y BPD (6.0 g, 24 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se añadió KOAc (7.0 g, 71 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (730 mg, 1.0 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (100 mL) y luego se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:3) para dar el compuesto del título (6.5 g, 87 %). LC-MS (M+H)⁺ = 374.1.

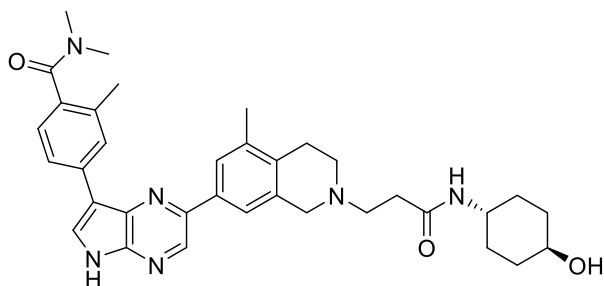
Paso 3: Ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5H-pirrol-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico



A una solución de 3-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de etilo (3.2 g, 8.6 mmol) y 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N,N,2-trimetilbenzamida (4.3 g, 8.3 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (50 mL) se añadió K₂CO₃ (3.5 g, 25.4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (310 mg, 0.40 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (50 mL). El sólido se separó por filtración y la mezcla se neutralizó con HCl (2 M) a pH 6. El precipitado se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (4.2 g, 99 %). LC-MS (M+H)⁺ = 498.0.

Paso 4: 4-(2-(2-(3-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

5



10

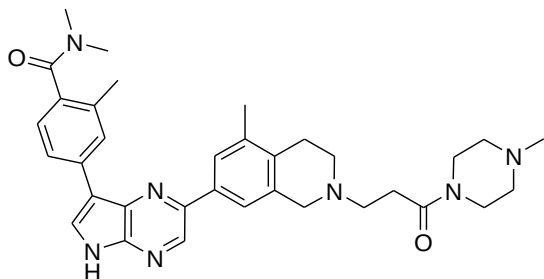
15

A una solución de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il) propanoico (100 mg, 0.20 mmol) y trans-4-aminociclohexan-1-ol (35 mg, 0.30 mmol) en DMF (2 mL) se añadió Et₃N (100 mg, 1.0 mmol) y HATU (110 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por prep-TLC, se desarrolló con DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 25 % (100/10/0.5) para dar el Ejemplo 23 (40 mg, 33 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.68 (brs, 2H), 3.46 (brs, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (brs, 6H), 2.38 – 2.28 (m, 9H), 1.81 – 1.69 (m, 4H), 1.20 – 1.10 (m, 4H). LC-MS (M+H)⁺ = 595.5.

20

Ejemplo 24: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

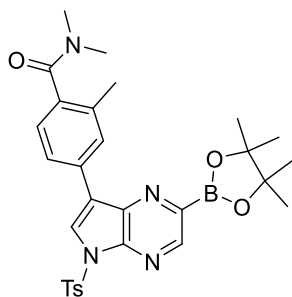
25



30

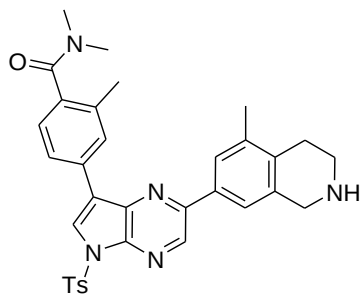
Paso 1: N,N,2-trimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

35



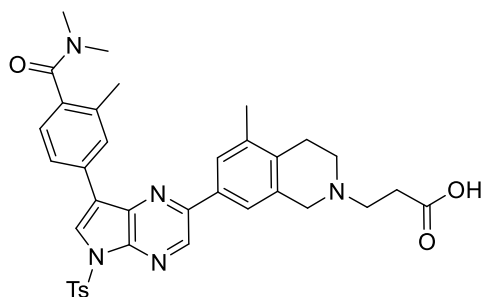
El compuesto del título (2.3 mg, 97 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 3 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida y BPD. LCMS (M-pin)⁺ = 479.1.

Paso 2: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



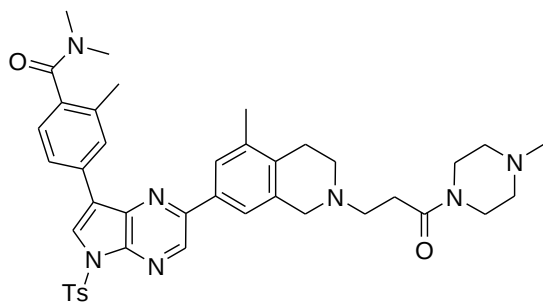
El compuesto del título (1.21 g, 58 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de N,N,2-trimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida y 7-bromo-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 580.3.

Paso 3: Ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico



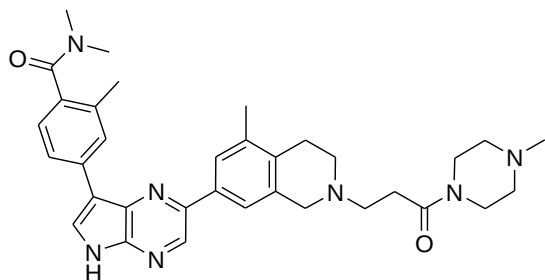
A una mezcla de N,N,2-trimetil-4-[2-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-(4-metilbencenosulfonil)pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]benzamida (1.30 g, 2.08 mmol), KI (364 mg, 2.08 mmol) y Et₃N (666 mg, 6.25 mmol) en DMF (15 mL) se añadió ácido 3-bromopropiónico (537 mg, 3.33 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h y luego se diluyó con agua (20 mL). El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua (10 mL x 3) para dar el compuesto del título (1.35 g, 90 %). LC-MS (M+H)⁺ = 652.2.

Paso 4: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



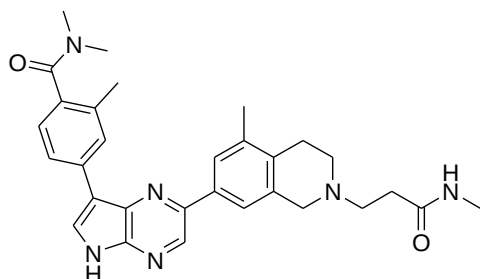
El compuesto del título (79 mg, 51 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il) propanoico y 1-metilpiperazina. LC-MS (M+H)⁺ = 734.3.

Paso 5: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

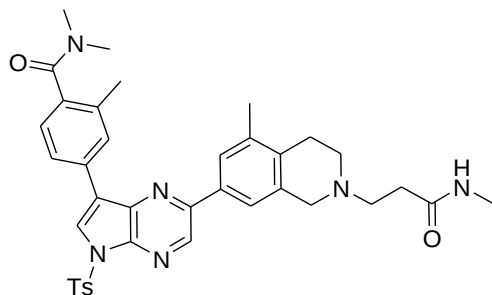


El Ejemplo 24 (21 mg, 37 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-(4-metilpiperazina)-1-il)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.18 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.52-3.42 (m, 4 H), 3.03 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 2.81-2.70 (m, 6 H), 2.65-2.57 (m, 2 H), 2.33-2.26 (m, 8 H), 2.26-2.20 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 580.3.

Ejemplo 25: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-(metilamino)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

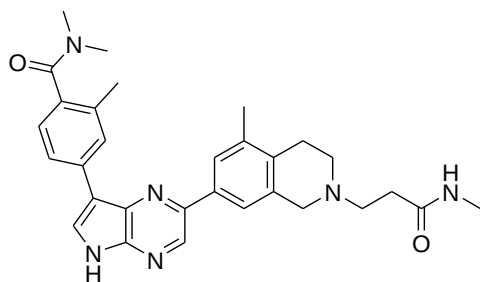


Paso 1: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-(metilamino)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosilo-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



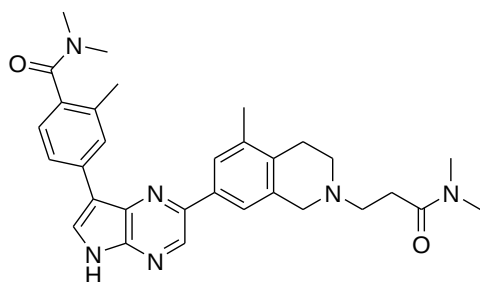
El compuesto del título (92 mg, 45 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y MeNH $_2$. LC-MS (M+H) $^+$ = 665.0.

Paso 2: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-(metilamino)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

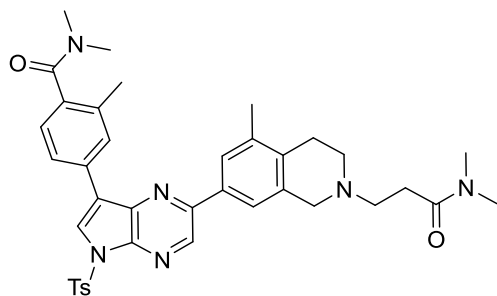


El Ejemplo 25 (8 mg, 16 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-(metilamino)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-7-il)benzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.18 (m, 2 H), 7.89-7.83 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.77-2.69 (m, 6 H), 2.58 (d, $J = 4.6$ Hz, 3 H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.33-2.28 (m, 6 H). LC-MS (M+H) $^+$ = 511.0.

Ejemplo 26: 4-(2-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazina-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

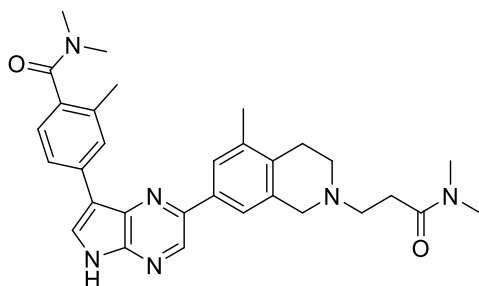


Paso 1: 4-(2-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazina-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



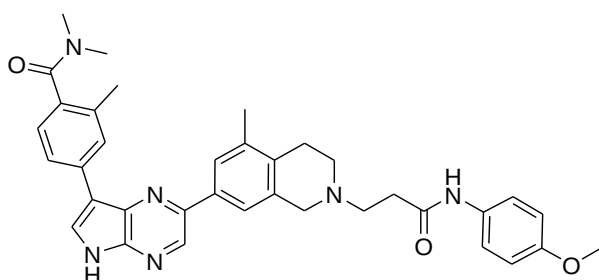
El compuesto del título (75 mg, 41 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico e clorhidrato de Me_2NH . LC-MS (M+H) $^+$ = 679.0.

Paso 2: 4-(2-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazina-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

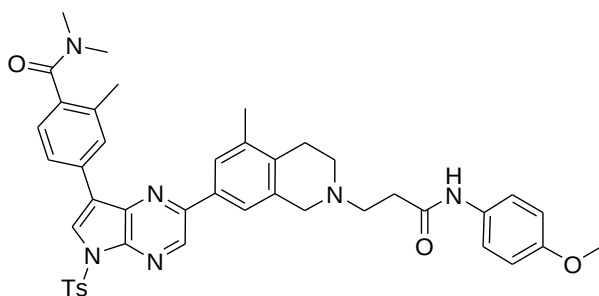


El Ejemplo 26 (10 mg, 12 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 4-(2-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N,N,2-trimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.18 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.06-2.99 (m, 6 H), 2.86-2.81 (m, 6 H), 2.80-2.70 (m, 6 H), 2.64-2.56 (m, 2 H), 2.37-2.28 (m, 6 H). LC-MS ($M+H$) $^+$ = 525.0.

Ejemplo 27: 4-(2-(2-(3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



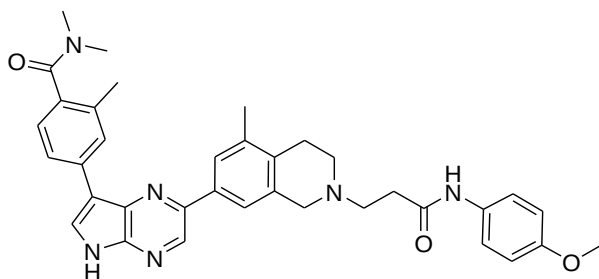
Paso 1: 4-(2-(2-(3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



El compuesto del título (103 mg, 54 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il) propanoico y 4-metoxibencenamina. LC-MS ($M+H$) $^+$ = 757.3.

Paso 2: 4-(2-(2-(3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

5



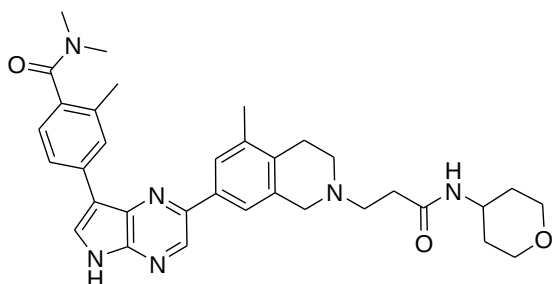
10

El Ejemplo 27 (35 mg, 42 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 4-(2-(2-(3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.53-7.45 (m, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.90-6.81 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.88-2.78 (m, 7 H), 2.78-2.70 (m, 2 H), 2.62-2.54 (m, 2 H), 2.34-2.27 (m, 6 H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 603.5$.

15

Ejemplo 28: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

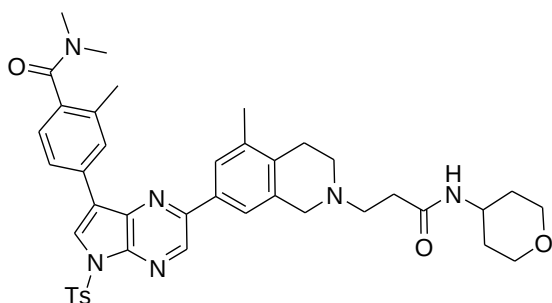
20



25

Paso 1: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

30

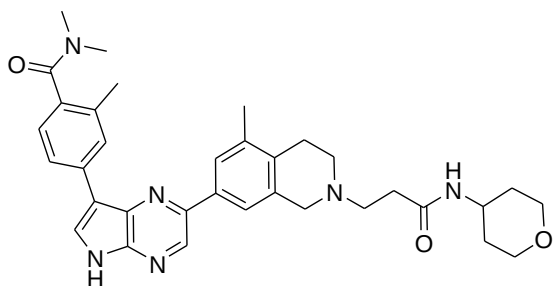


El compuesto del título (107 mg, 47 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y tetrahidro-2H-piran-4-amina. LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 735.3$.

35

Paso 2: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

5



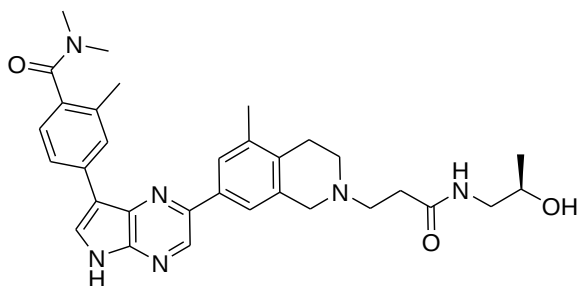
10

El Ejemplo 28 (30 mg, 37 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.83-3.70 (m, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.37-3.34 (m, 1 H), 3.32-3.29 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.79-2.70 (m, 6 H), 2.41-2.33 (m, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.73-1.65 (m, 2 H), 1.43-1.29 (m, 2 H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 581.3.

15

Ejemplo 29: (R)-4-(2-(2-(3-(2-hidroxipropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

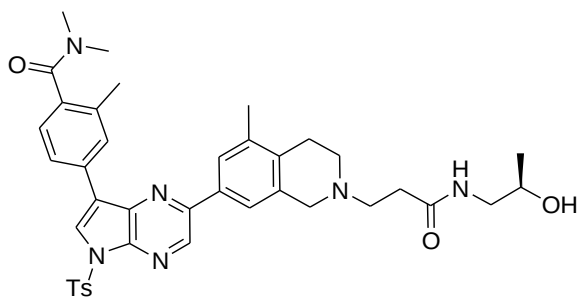
20



25

Paso 1: (R)-4-(2-(2-(3-(2-hidroxipropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

30

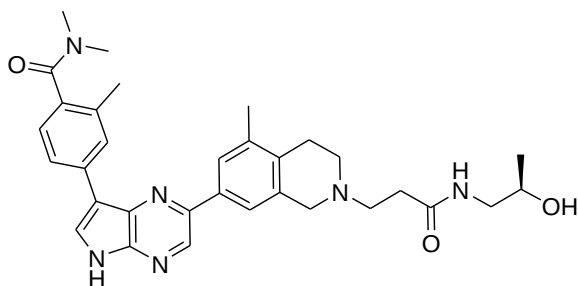


35

El compuesto del título (69 mg, 48 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y (R)-1-aminopropan-2-ol. LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 709.4.

Paso 2: (R)-4-(2-(2-(3-(2-hidroxipropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

5



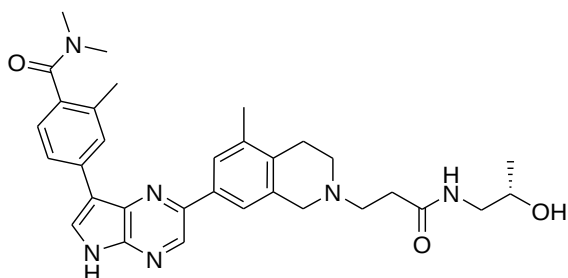
10

El Ejemplo 29 (20 mg, 23 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (R)-4-(2-(2-(3-(2-hidroxiopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 8.00-7.93 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.28-7.19 (m, 1 H), 4.66-4.60 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.67-3.57 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.70 (m, 6 H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.03-0.97 (m, 3 H). LC-MS ($M+H$) $^+ = 555.3$.

15

Ejemplo 30: (S)-4-(2-(2-(3-(2-hidroxiopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

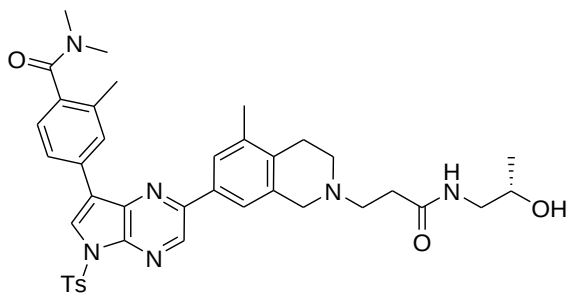
20



25

Paso 1: (S)-4-(2-(2-(3-(2-hidroxiopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

30

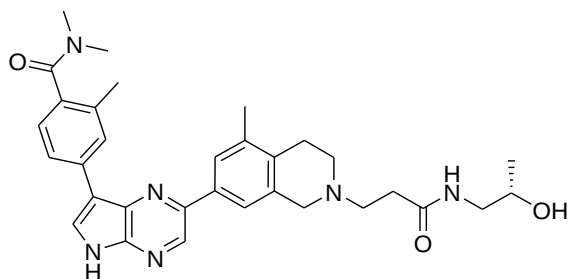


35

El compuesto del título (74 mg, 54 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y (S)-1-aminopropan-2-ol. LC-MS ($M+H$) $^+ = 709.6$.

Paso 2: (S)-4-(2-(2-(3-(2-hidroxiopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

5



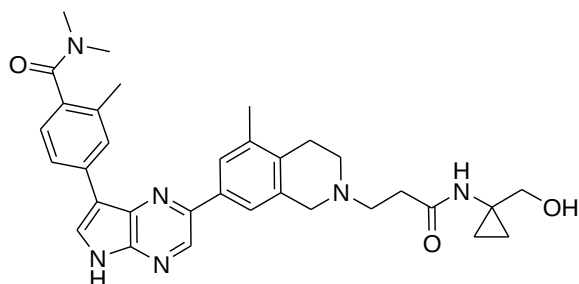
10

El Ejemplo 30 (11 mg, 18 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-4-(2-(2-(3-(2-hidroxipropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 8.01-7.94 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.28-7.22 (m, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.67-3.57 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.69 (m, 6 H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.03-0.97 (m, 3 H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 555.5.

15

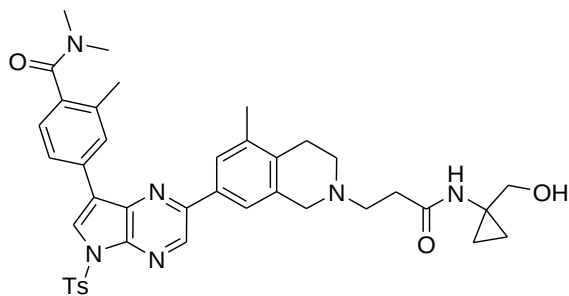
Ejemplo 31: 4-(2-(2-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

20



Paso 1: 4-(2-(2-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

25



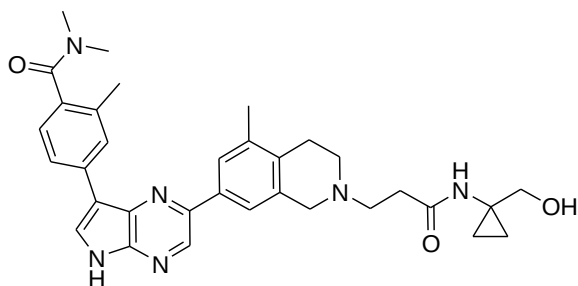
30

El compuesto del título (81 mg, 73 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y (1-aminociclopropil)metanol. LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 721.1.

35

Paso 2: 4-(2-(2-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

5



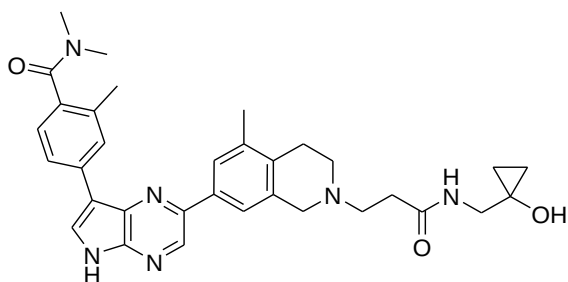
10

El Ejemplo 31 (35 mg, 40 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 4-(2-(2-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.19 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.74-4.67 (m, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.43-3.38 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.75-2.71 (m, 6 H), 2.37-2.28 (m, 8 H), 0.69-0.58 (m, 2 H), 0.61-0.50 (m, 2 H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 567.3.

15

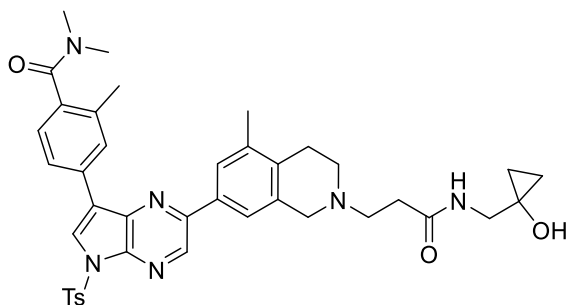
Ejemplo 32: 4-(2-(2-(3-((1-hidroxiciclopropil)metilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

20



Paso 1: 4-(2-(2-(3-((1-hidroxiciclopropil)metilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

25



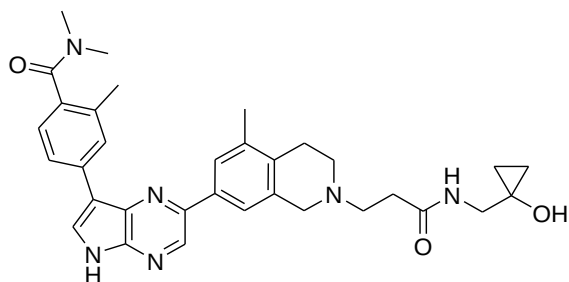
30

El compuesto del título (106 mg, 52 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y 1-(aminometil)ciclopropanol. LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 721.6.

35

Paso 2: 4-(2-(2-(3-((1-hidroxiciclopropil)metilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

5



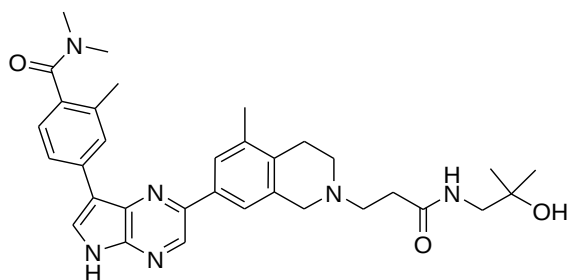
10

El Ejemplo 32 (34 mg, 47 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 4-(2-(2-(3-((1-hidroxiciclopropil)metilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.20 (m, 2 H), 8.06-8.02 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.22 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.78-2.73 (m, 6 H), 2.45-2.40 (m, 2 H), 2.34-2.28 (m, 6 H), 0.52-0.41 (m, 4 H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 567.5$.

15

Ejemplo 33: 4-(2-(2-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

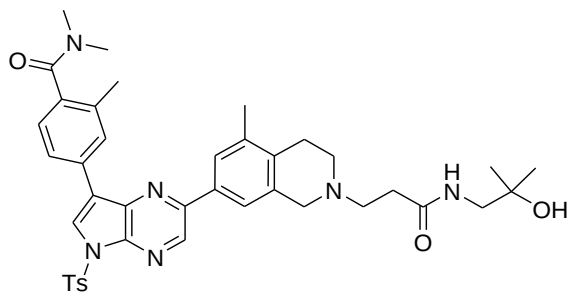
20



25

Paso 1: 4-(2-(2-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

30

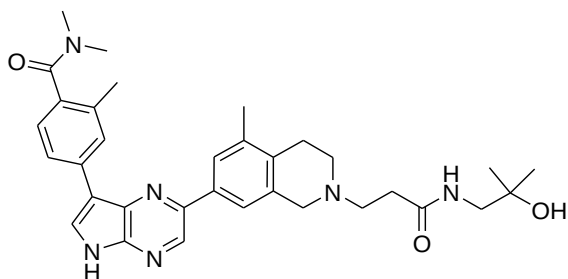


35

El compuesto del título (93 mg, 63 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y 1-amino-2-metilpropan-2-ol. LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 723.4$.

Paso 2: 4-(2-(2-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

5



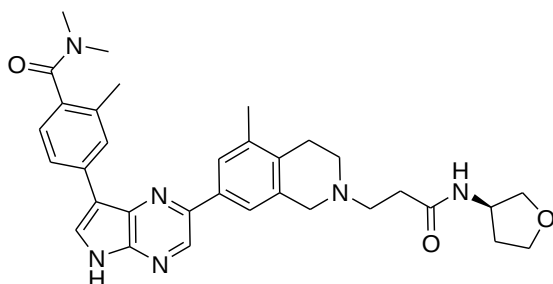
10

El Ejemplo 33 (29 mg, 31 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 4-(2-(2-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.19 (m, 2 H), 7.98-7.90 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.06-3.00 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80-2.72 (m, 6 H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.33-2.27 (m, 6 H), 1.02 (s, 6 H). LC-MS ($M+H$) $^+$ = 569.4.

15

Ejemplo 34: (R)-N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-ilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

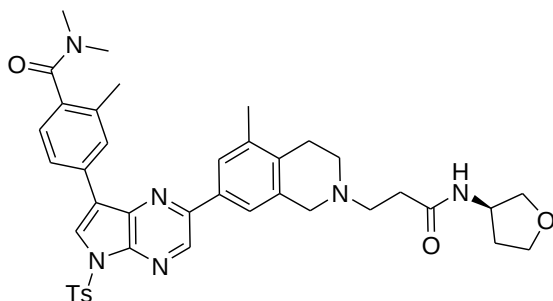
20



25

Paso 1: (R)-N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-ilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

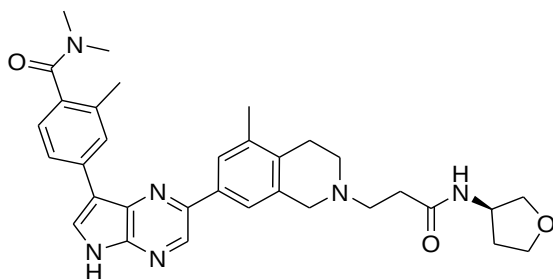
30



El compuesto del título (103 mg, 51 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y (R)-tetrahydrofuran-3-amina. LC-MS ($M+H$) $^+$ = 721.5.

35

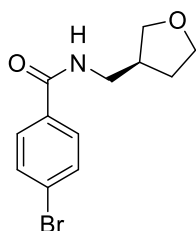
Paso 2: (R)-N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-ilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



El Ejemplo 34 (22 mg, 18 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (R)-N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-ilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.17 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.29-4.18 (m, 1 H), 3.79-3.61 (m, 5 H), 3.47-3.39 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.78-2.70 (m, 6 H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.33-2.28 (m, 6 H), 2.13-1.99 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 1 H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 567.4.

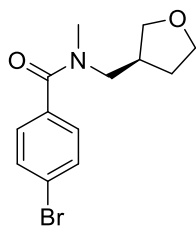
Ejemplo 35: (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida

Paso 1: (S)-4-bromo-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida



A una solución de ácido 4-bromobenzoico (2.0 g, 9.9 mmol) y (S)-(tetrahydrofuran-3-il)metanamina (1.0 g, 9.9 mmol) en DMF (20 mL) se añadió HATU (5.64 g, 14.9 mmol) y DIPEA (2.55 g, 19.8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 / MeOH (100:1) para dar el compuesto del título (4.6 g, contenía DMF). El material se utilizó en el paso 2 sin más purificaciones. LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 283.8, 285.8.

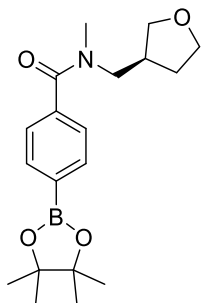
Paso 2: (S)-4-bromo-N-metil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida



Se añadió NaH (1.3 g, 32.4 mmol, 60 %) a una solución de (S)-4-bromo-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida (4.6 g, del paso 1) en DMF (30 mL) a 0 °C bajo N_2 . La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y se añadió gota a gota MeI (3.45 g, 24.3 mmol). La solución se calentó a temperatura

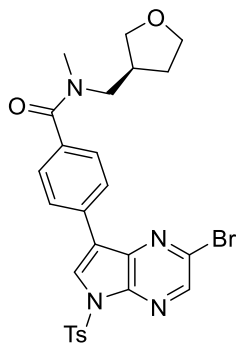
ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (100:1) para dar el compuesto del título (2.42 g, 82 % por 2 pasos). LC-MS (M+H)⁺ = 297.8, 299.8.

Paso 3: (S)-N-metil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



A una solución de (S)-4-bromo-N-metil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida (2.42 g, 8.12 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió BPD (3.09 g, 12.2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (332 mg, 0.406 mmol) y KOAc (1.59 g, 16.2 mmol) bajo N₂. La solución resultante se agitó a 90 °C durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:3) para dar el compuesto del título (2.53 g, 90 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 – 3.19 (m, 6H), 3.16 – 2.89 (m, 3H), 2.79 – 2.45 (m, 1H), 2.15 – 1.66 (m, 2H), 1.35 (s, 12H). LC-MS (M+H)⁺ = 346.0.

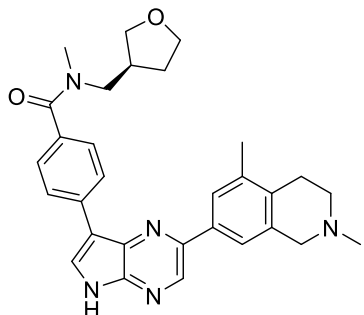
Paso 4: (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-7-il)-N-metil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida



A una solución de (S)-N-metil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (400 mg, 1.16 mmol) y 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazina (665 mg, 1.39 mmol) en dioxano (40 mL) y H₂O (8 mL) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (85 mg, 0.116 mmol) y K₂CO₃ (320 mg, 2.32 mmol) bajo N₂. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h en un condensador. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 mL), luego se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de

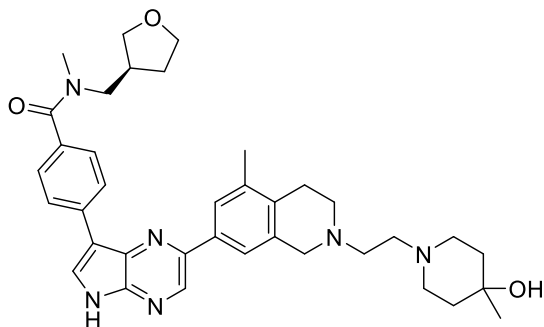
sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:3) para dar el compuesto del título (350 mg, 58 %). LC-MS (M+H)⁺ =568.9, 570.9.

Paso 5: (S)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida

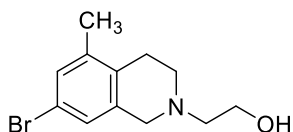


Se añadieron ((S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida (150 mg, 0.263 mmol), 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (100 mg, 0.35 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0.026 mmol) y K₂CO₃ (73 mg, 0.526 mmol) a dioxano (10 mL) y agua (4 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC, se desarrolló con MeOH/DCM (1:10) para dar el Ejemplo 35 (55 mg, 42 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.43-8.35 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 3.85 – 3.44 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08-1.52 (m, 2H). LC-MS (M+H)⁺ =496.0.

Ejemplo 36: (S)-4-(2-(2-(2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



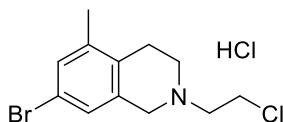
Paso 1: 2-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etan-1-ol



Una suspensión de 7-bromo-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (630 mg, 2.79 mmol), 2-bromoetan-1-ol (383 mg, 3.07 mmol) y K₂CO₃ (770 mg, 5.58 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El producto crudo se purificó mediante

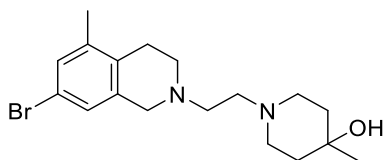
cromatografía en gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (20:1) para dar el compuesto del título (0.50 g, 66 %). LCMS (M+H)⁺ = 269.9, 271.9.

Paso 2: Clorhidrato de 7-bromo-2-(2-cloroetil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



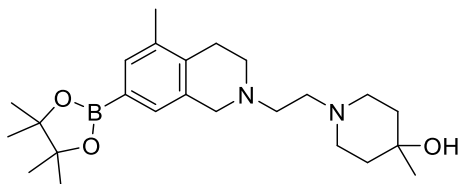
Una solución de 2-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etan-1-ol (500 mg, 1.85 mmol) en SOCl₂ (5 mL) se agitó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (0.60 g, 99 %). LCMS (M+H)⁺ = 287.9, 289.9.

Paso 3: 1-(2-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-4-metilpiperidin-4-ol



Una suspensión de clorhidrato de 7-bromo-2-(2-cloroetil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (600 mg, 1.85 mmol), 4-metilpiperidin-4-ol (213 mg, 1.85 mmol) y K₂CO₃ (1.02 g, 7.4 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó a 75 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (20:1) para dar el compuesto del título (0.48 g, 70 %). LCMS (M+H)⁺ = 367.0, 369.0.

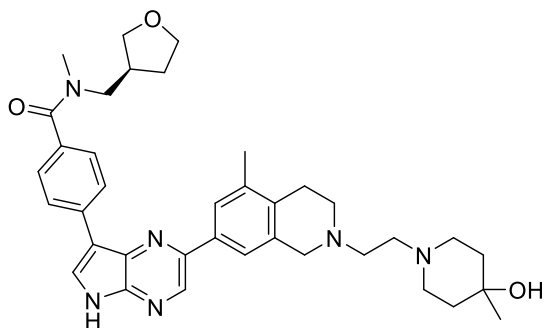
Paso 4: 4-metil-1-(2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)piperidin-4-ol



1-(2-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-4-metilpiperidin-4-ol (480 mg, 1.3 mmol), BPD (497 mg, 1.96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (95 mg, 0.13 mmol) y AcOK (255 mg, 2.6 mmol) se añadieron a dioxano (15 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió EtOAc (20 mL) y la solución se lavó con salmuera (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (50:1 a 30:1) para dar el compuesto del título (400 mg, 74 %). LC-MS (M+H)⁺ = 415.1.

Paso 5: (S)-4-(2-(2-(2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida

5



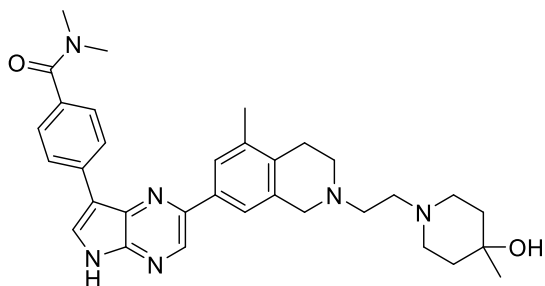
10

El Ejemplo 36 (48 mg, 29 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 5 a partir de ((S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y 4-metil-1-(2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)piperidin-4-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.59-3.41 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 4H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.49 – 2.40 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.82 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ =623.0.

15

Ejemplo 37: 4-(2-(2-(2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

20



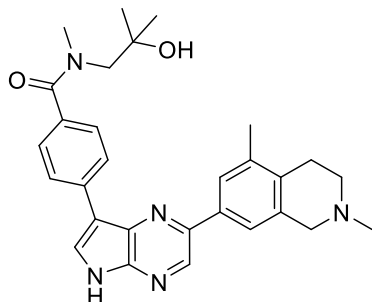
25

El Ejemplo 37 (50 mg, 30 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 5 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida y 4-metil-1-(2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)piperidin-4-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.64 – 2.55 (m, 4H), 2.47 – 2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 4H), 1.09 (s, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ =553.0.

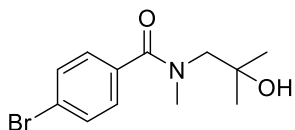
30

Ejemplo 38: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida

35

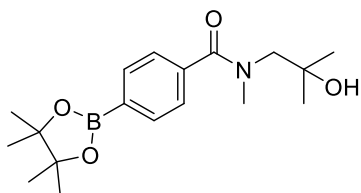


Paso 1: 4-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida



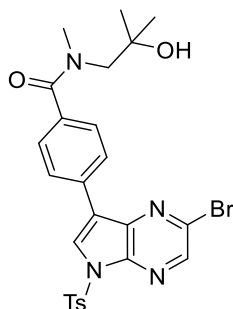
Se añadió ácido 4-bromobenzoico (1.93 g, 9.61 mmol), 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol (1.0 g, 9.61 mmol), HATU (4.75 g, 12.5 mmol) y TEA (2.8 mL, 19.2 mmol) en DMF (30 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (60 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:5 a 2:1) para dar el compuesto del título (2.5 g, 91 %). LC-MS (M+H)⁺ = 286.0, 288.0.

Paso 2: N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



Se agregó 4-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida (2.5 g, 8.7 mmol), BPD (2.2 g, 13 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (382 mg, 0.52 mmol) y AcOK (1.7 g, 17.4 mmol) en dioxano (50 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (50 mL) y la solución se lavó con salmuera (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:2 a 5:1) para dar el compuesto del título (2.8 g, 97 %). LC-MS (M+H)⁺ = 334.2.

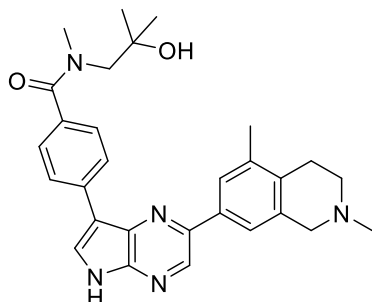
Paso 3: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida



A una solución de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (4.3 g, 9.0 mmol) y N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (2.8 g, 8.6 mmol) en dioxano (50 mL) y agua (10 mL) se añadió K₂CO₃ (1.6 g, 11.7 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (395 mg, 0.54 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 5 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó

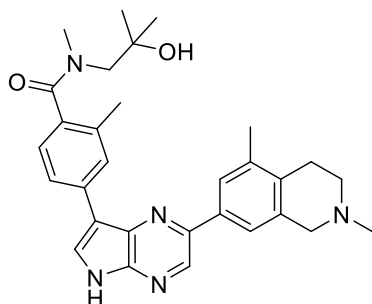
mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:2 a 2:1) para dar el compuesto del título (2.5 g, 50 %). LCMS (M+H)⁺ = 557.0.

Paso 4: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida

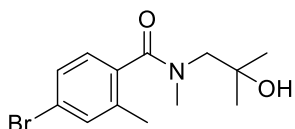


El Ejemplo 38 (28 mg, 21 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 5 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63-7.45 (m, 2H), 4.74 (4.59, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.28-0.97 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.0.

Ejemplo 39: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,2-dimetilbenzamida

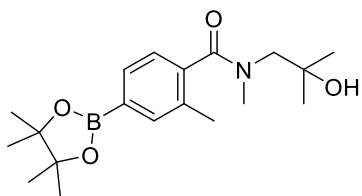


Paso 1: 4-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,2-dimetilbenzamida



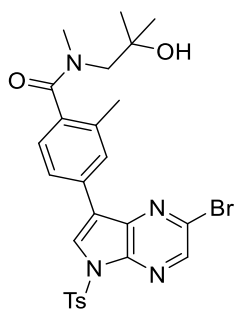
El compuesto del título (2.5 g, 86 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 38, paso 1 a partir de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico y 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol. LCMS (M+H)⁺ = 300.0, 302.0.

Paso 2: N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



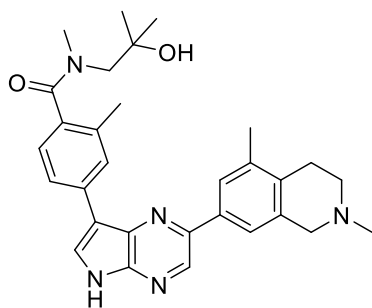
5 El compuesto del título (2.5 g, 87 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 38, paso 2 a partir de 4-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,2-dimetilbenzamida y BPD. LC-MS (M+H)⁺ =348.0.

Paso 3: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,2-dimetilbenzamida



10 El compuesto del título (2.5 g, 87 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 38, paso 3 a partir de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. LC-MS (M+H)⁺ =571.0.

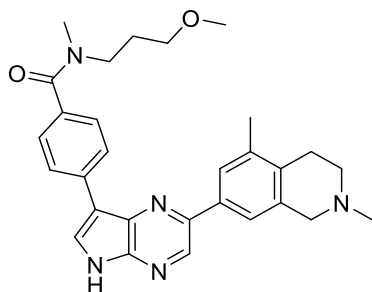
15 Paso 4: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,2-dimetilbenzamida



25 El Ejemplo 39 (59 mg, 44 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 5 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,2-dimetilbenzamida y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.14-2.93 (m, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.77 (m, 6H), 1.22-0.93 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ =498.0.

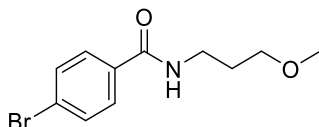
30 Ejemplo 40: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(3-metoxipropilo)-N-metilbenzamida

5



Paso 1: 4-bromo-N-(3-metoxipropil)benzamida

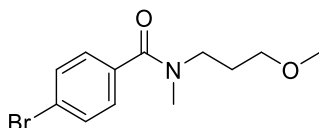
10



El compuesto del título (1.6 g, 52 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 38, paso 1 a partir de ácido 4-bromobenzoico y 3-metoxipropan-1-amina. LCMS (M+H)⁺ = 272.0, 274.0.

Paso 2: 4-bromo-N-(3-metoxipropil)-N-metilbenzamida

15

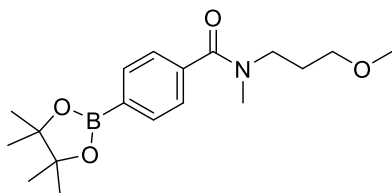


El compuesto del título (1.6 g, 95 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 2 a partir de 4-bromo-N-(3-metoxipropil)-N-metilbenzamida y MeI. LC-MS (M+H)⁺ = 286.0, 288.0.

20

Paso 3: N-(3-metoxipropil)-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

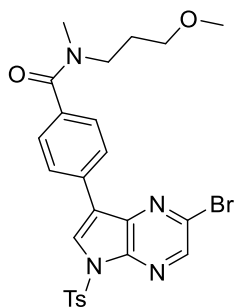
25



El compuesto del título (2.5 g, 87 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 38, paso 2 a partir de 4-bromo-N-(3-metoxipropil)-N-metilbenzamida y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 334.0.

Paso 4: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(3-metoxipropil)-N-metilbenzamida

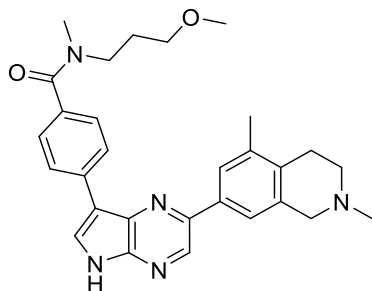
30



35

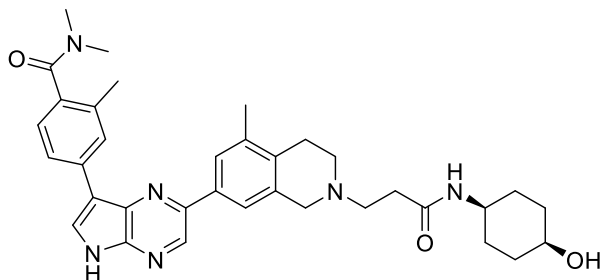
El compuesto del título (0.80 g, 32 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 38, paso 3 a partir de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazina y N-(3-metoxipropil)-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 557.0, 559.0.

Paso 5: 4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(3-metoxipropilo)-N-metilbenzamida



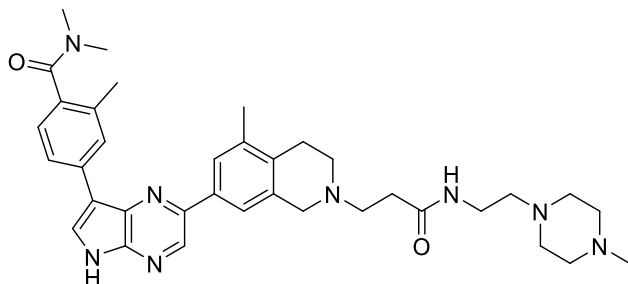
El Ejemplo 40 (60 mg, 41 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 5 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(3-metoxipropil)-N-metilbenzamida y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 484.8.

Ejemplo 41: 4-(2-(2-(3-((cis-4-hidroxiciclohexil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



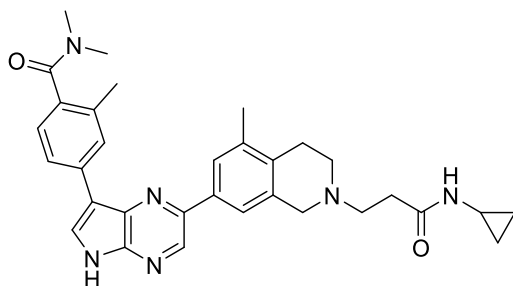
El Ejemplo 41 (60 mg, 50 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y cis-4-aminociclohexan-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 6H), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 – 2.28 (m, 8H), 1.60 – 1.49 (m, 4H), 1.49 – 1.38 (m, 4H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 595.5.

Ejemplo 42: N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



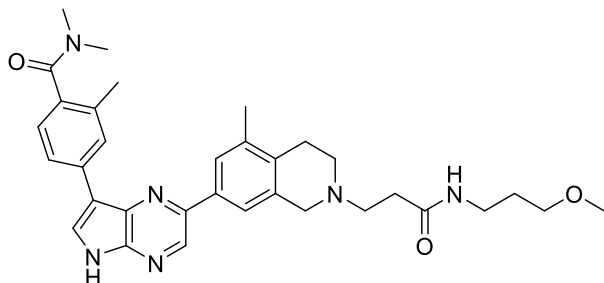
El Ejemplo 42 (30 mg, 24 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-amina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 2H), 7.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 – 2.68 (m, 6H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 12H), 2.19 (brs, 4H), 2.05 (s, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ = 623.6.

Ejemplo 43: 4-(2-(2-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



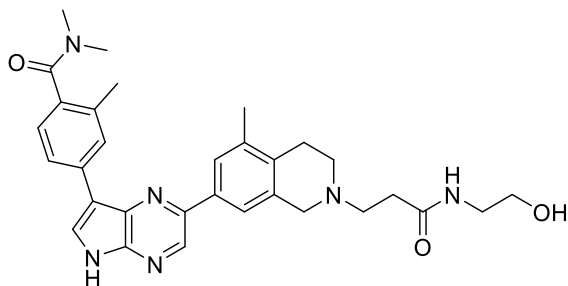
El Ejemplo 43 (30 mg, 27 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y ciclopropilamina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.76 – 2.68 (m, 6H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 8H), 0.64 – 0.55 (m, 2H), 0.40 – 0.31 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 537.5.

Ejemplo 44: 4-(2-(2-(3-((3-metoxipropil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



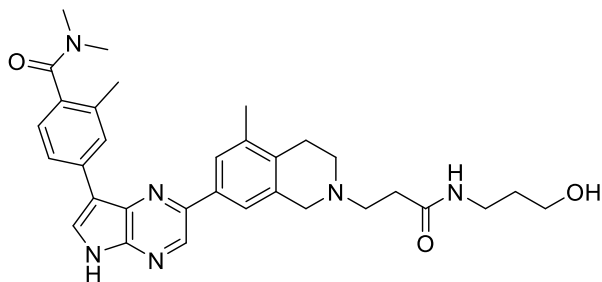
El Ejemplo 44 (60 mg, 52 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y 3-metoxipropan-1-amina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 2H), 7.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 – 2.69 (m, 6H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 6H), 1.60 (p, J = 6.7 Hz, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 569.5.

Ejemplo 45: 4-(2-(2-(3-((2-hidroxietil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



El Ejemplo 45 (30 mg, 27 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y 2-aminoetan-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.38 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 4.9 Hz, 6H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 541.5.

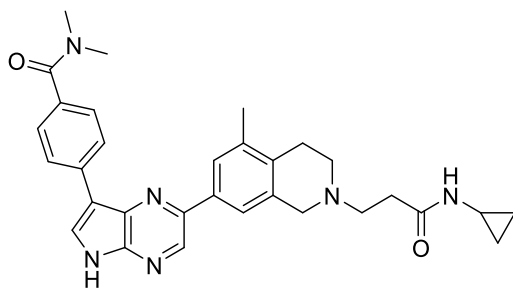
Ejemplo 46: 4-(2-(2-(3-((3-hidroxipropil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



El Ejemplo 46 (30 mg, 27 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y 3-aminopropan-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.72 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.53 (p, J = 6.6 Hz, 2H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 555.5.

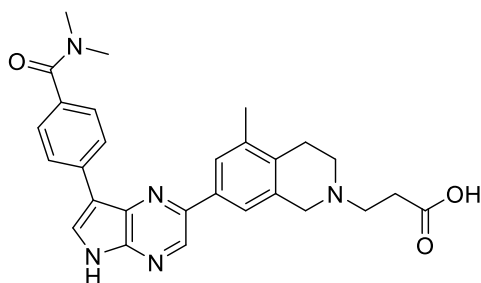
Ejemplo 47: 4-(2-(2-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

5



Paso 1: Ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5H-pirrol-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico

10



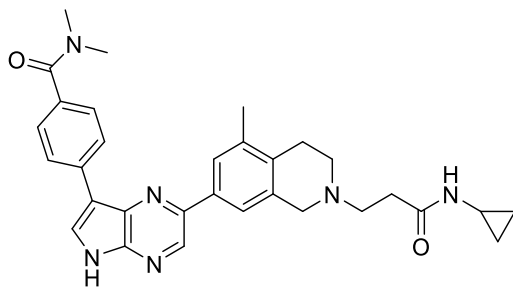
15

El compuesto del título (400 mg, crudo) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 3 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida y 3-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de etilo. LC-MS (M+H)⁺ = 484.1.

20

Paso 2: 4-(2-(2-(3-(ciclopropilamino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

25



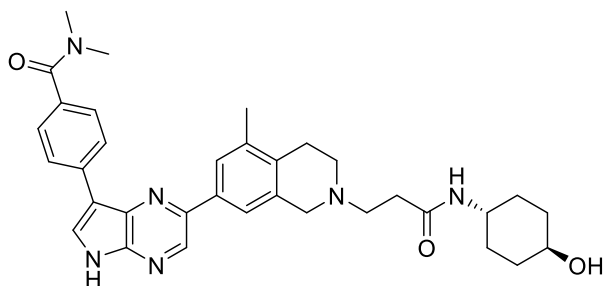
30

El Ejemplo 47 (30 mg, 28 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-fenil)-5H-pirrol-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y ciclopropilamina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.77 – 2.69 (m, 6H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 5H), 0.63 – 0.54 (m, 2H), 0.39 – 0.32 (m, 2H). LC-MS (M+H)⁺ = 523.5.

35

Ejemplo 48: 4-(2-(2-(3-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

5



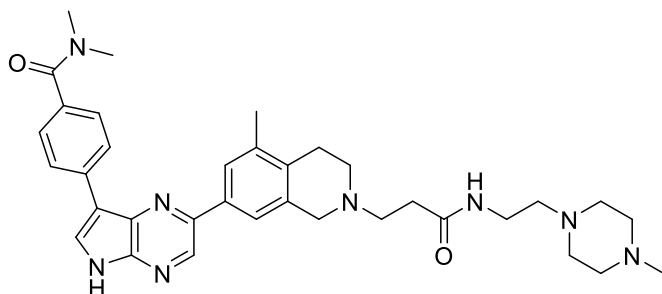
10

El Ejemplo 48 (10 mg, 17 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y trans-4-aminociclohexan-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.47 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (s, 1H), 3.57 – 3.39 (m, 3H), 3.09 – 2.94 (m, 8H), 2.81 – 2.69 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 4H), 1.85 – 1.70 (m, 4H), 1.23 – 1.12 (m, 5H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 580.9.

15

Ejemplo 49: N,N-dimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida

20



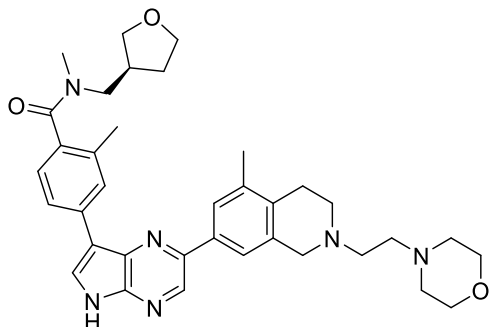
25

El Ejemplo 49 (10 mg, 16 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-fenil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-amina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.79 – 2.69 (m, 6H), 2.43 – 2.10 (m, 15H), 2.05 (s, 3H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 609.0.

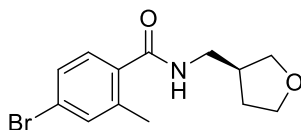
30

Ejemplo 50: (S)-N,2-dimetil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida

35

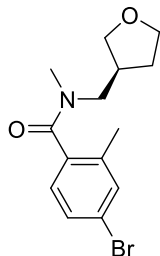


Paso 1: (S)-4-bromo-2-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



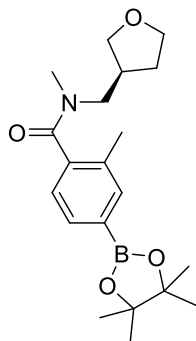
El compuesto del título (1.10 g, 81 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 1 a partir de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico y (S)-(tetrahidrofuran-3-il)metanamina. LC-MS (M+H)⁺ = 298.0, 300.0.

Paso 2: (S)-4-bromo-N,2-dimetil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



El compuesto del título (1.07 g, 93 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 2 a partir de (S)-4-bromo-2-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y yodometano. LC-MS (M+H)⁺ = 311.9, 313.9.

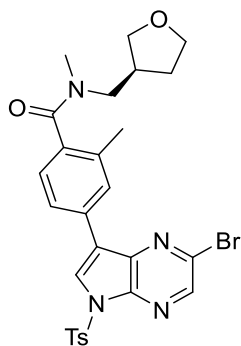
Paso 3: (S)-N,2-dimetil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



El compuesto del título (1.20 g, 99 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 3 a partir de (S)-4-bromo-N,2-dimetil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 359.9.

Paso 4: (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida

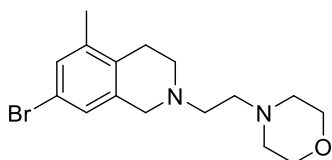
5



10 El producto del título (400 mg, 41 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 4 a partir de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina y (S)-N,2-dimetil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. LC-MS (M+H)⁺ = 582.9, 584.9.

Paso 5: 4-(2-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)morfolina

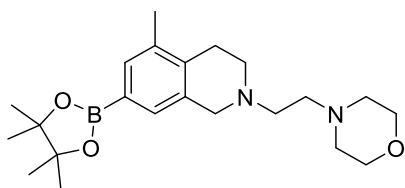
15



20 7-bromo-2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.0 g, 4.5 mmol), hidrogenobromuro de 4-(2-bromoetil)morfolina (1.6 g, 5.9 mmol) y K₂CO₃ (1.87 g, 13.6 mmol) se disolvió en CH₃CN (30 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH/DCM (1:50) para dar el compuesto del título (1.0 g, 67 %). LC-MS (M+H)⁺ = 339.0.

Paso 6: 4-(2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)morfolina

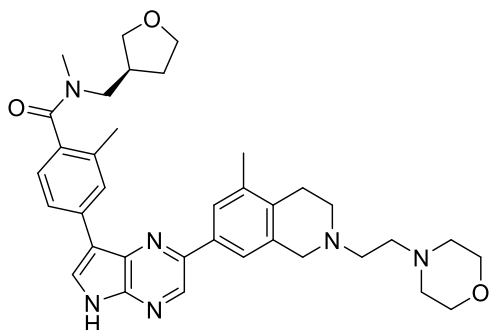
25



30 El producto del título (90 mg, 33 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 36, paso 4 a partir de 4-(2-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)morfolina y BPD. LC-MS (M+H)⁺ = 387.0.

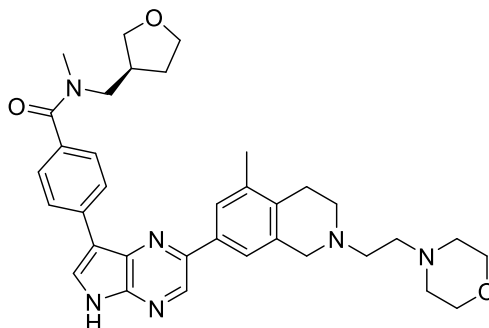
Paso 7: (S)-N,2-dimetil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida

35



El Ejemplo 50 (60 mg, 29 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 5 a partir de (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,2-dimetil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida y 4-(2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)morfolina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 – 8.17 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 3H), 3.60 – 3.54 (m, 4H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 3.19 (brs, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.76 – 2.72 (m, 3H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.30 (brs, 6H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H). LC-MS (M+H) $^+$ = 609.0.

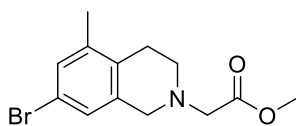
Ejemplo 51: (S)-N-metil-4-(2-(5-metil-2-(2-morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida



El Ejemplo 51 (27 mg, 17 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 35, paso 5 a partir de (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)benzamida y 4-(2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)morfolina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 5H), 3.43 (brs, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (brs, 2H), 2.73 (brs, 2H), 2.64 (brs, 3H), 2.55 (brs, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (brs, 1H), 1.64 (brs, 1H). LC-MS (M+H) $^+$ = 594.9.

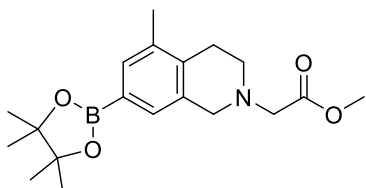
Ejemplo 52: 4-(2-(2-(2-((3-metoxipropil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

Paso 1: 2-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de metilo



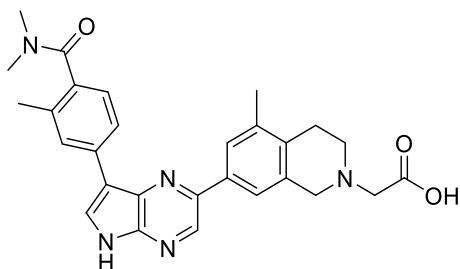
Una mezcla de 7-bromo-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2.3 g, 10 mmol), 2-cloroacetato de metilo (1.09 g, 10 mmol) y Cs_2CO_3 (3.28 g, 7.75 mmol) en DMF (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:4) para dar el compuesto del título (2.07 g, 70 %). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 297.9, 299.9$.

Paso 2: 2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de metilo



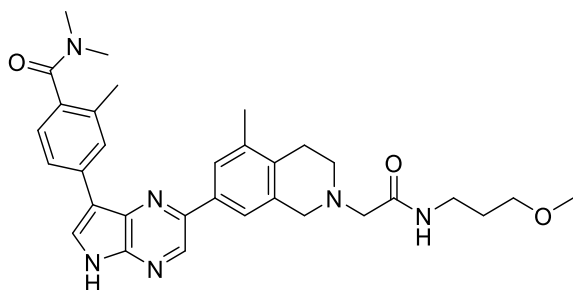
A 2-(7-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de metilo (2.07 g, 6.95 mmol), BPD (2.65 g, 10.4 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (512 mg, 0.70 mmol) y AcOK (1.36 g, 13.9 mmol) se añadió dioxano (40 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (30 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1:2) para dar el compuesto del título (2.64 g, 100 %). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 346.0$.

Paso 3: Ácido 2-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5H-pirrol-2-il)pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético



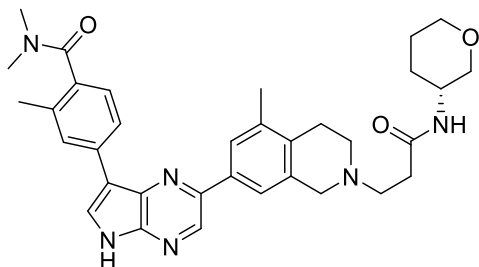
El compuesto del título (1.2 g, 44 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 3 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol-2-il)pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida y 2-(5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de metilo. LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 484.0$.

Paso 4: 4-(2-(2-(2-((3-metoxipropil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol-2-il)pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



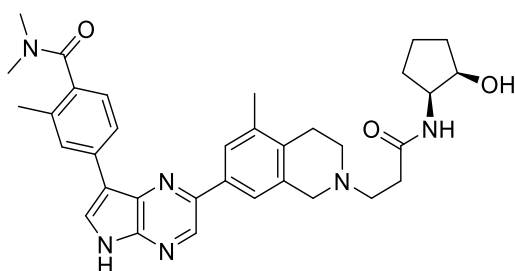
El Ejemplo 52 (35 mg, 30 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 2-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético y 3-metoxipropan-1-amina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.37 – 3.30 (m, 2H), 3.20 – 3.15 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.70 – 1.63 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 555.0.

Ejemplo 53: (R)-N,N,2-trimetil-4-(2-(5-metil-2-(3-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida



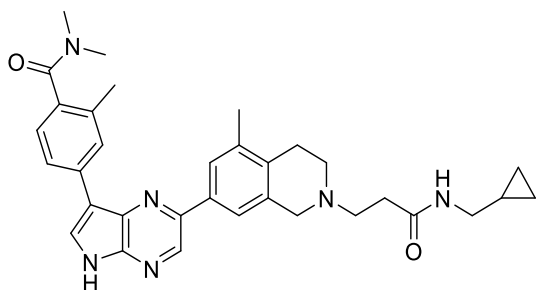
El Ejemplo 53 (10 mg, 9 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y clorhidrato de (R)-tetrahidro-2H-piran-3-amina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 4H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.18-2.08 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.88-2.70 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 7H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H). LC-MS (M+H) $^+$ = 581.0.

Ejemplo 54: 4-(2-(2-(3-(((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



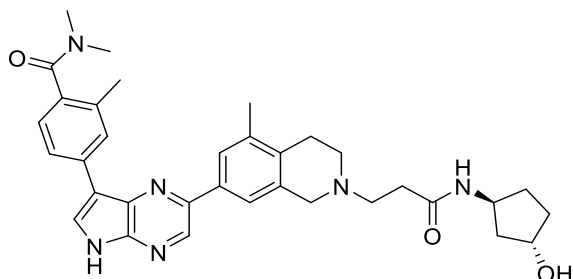
El Ejemplo 54 (10 mg, 9 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 23, paso 4 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-metilfenil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclopentan-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 – 10.13 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 3H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07-2.70 (m, 11H), 2.40-2.25 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H). LC-MS (M+H) $^+$ = 581.0.

Ejemplo 55: 4-(2-(2-(3-((ciclopropilmetil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida



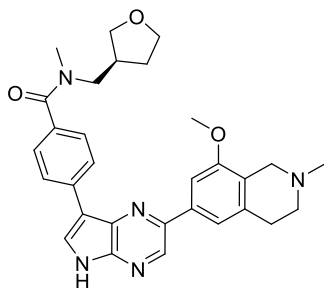
A una solución con agitación de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico (150 mg, 0.301 mmol) y ciclopropilmetanamina (22 mg, 0.301 mmol) en DMF (5 mL) se añadió HATU (172 mg, 0.452 mmol) y Et₃N (456 mg, 0.452 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH/DCM (1:20) y luego mediante prep-TLC, se desarrolló con MeOH/DCM (1:15) para dar el Ejemplo 55 (24 mg, 15 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 2H), 8.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 6H), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 6H), 0.92 – 0.80 (m, 1H), 0.40 – 0.31 (m, 2H), 0.17 – 0.09 (m, 2H). LC-MS (*M*+*H*)⁺ = 551.5

Ejemplo 56: 4-(2-(2-(3-(((1S,3S)-3-hidrox ciclopentil)amino)-3-oxopropil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

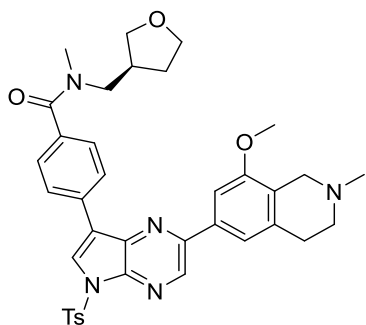


El Ejemplo 56 (25 mg, 21 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 55 a partir de ácido 3-(7-(7-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-metilfenil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico y (1S,3S)-3-aminociclopentan-1-ol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 10.48 – 10.12 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 8.18 – 7.70 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82 – 4.27 (m, 2H), 4.26 – 4.10 (m, 2H), 4.09 – 3.36 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81 – 2.55 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.37 – 1.26 (s, 1H). LC-MS (*M*+*H*)⁺ = 581.6.

Ejemplo 57: (S)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida

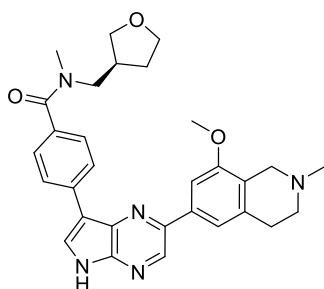


Paso 1: (S)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



El compuesto del título (70 mg, 58 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de (S)-4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida y 8-metoxi-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 666.4.

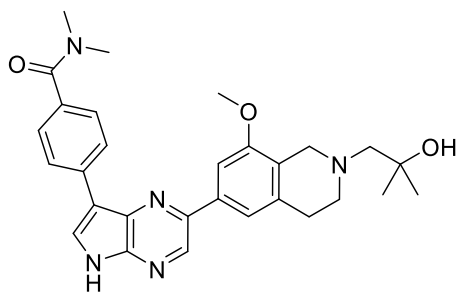
Paso 2: (S)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol-2-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida



El Ejemplo 57 (8 mg, 12 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de (S)-4-(2-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-il)-5-tosil-5H-pirrol-2-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.40 (m, 7H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 1H). LC-MS (M+H)⁺ = 512.3.

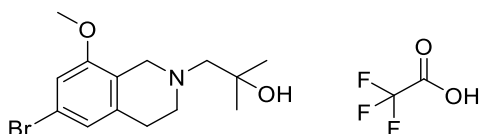
Ejemplo 58: 4-(2-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

5



Paso 1: 1-(6-bromo-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilpropan-2-ol; ácido trifluoroacético

10



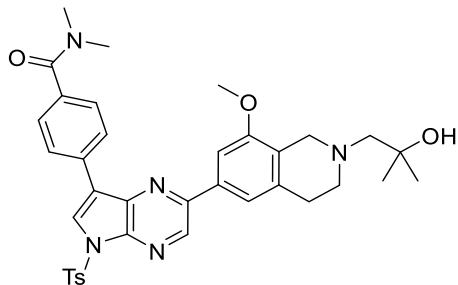
15

Una solución de 6-bromo-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (250 mg, 1.03 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (112 mg, 1.55 mmol) en EtOH (5 mL) se irradió en microondas durante 90 min a 110 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía C18, se eluyó con acetonitrilo/agua (contenía TFA al 0.05 %) (0:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 70 %). LC-MS (M+H)⁺ = 314.0.

20

Paso 2: 4-(2-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

25

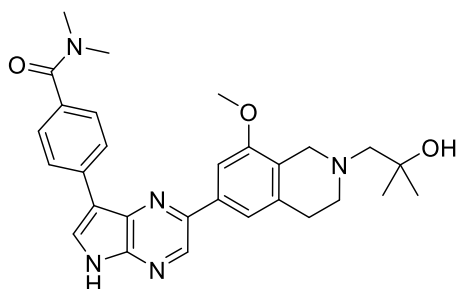


30

El compuesto del título (300 mg, 65 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de N,N-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)benzamida y 1-(6-bromo-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilpropan-2-ol; ácido trifluoroacético. LC-MS (M+H)⁺ = 654.3.

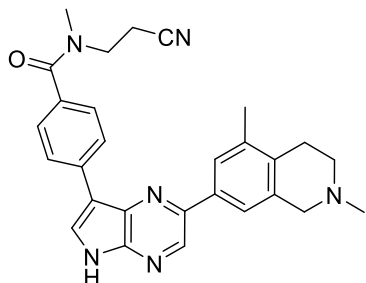
Paso 3: 4-(2-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

35

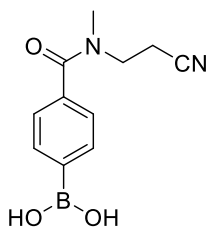


El Ejemplo 58 (35 mg, 18 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de 4-(2-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79-3.60 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 6H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.14 (s, 6H). LC-MS ($M+H$) $^+$ = 500.3.

Ejemplo 59: N-(2-cianoetil)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-ilo)-N-metilbenzamida

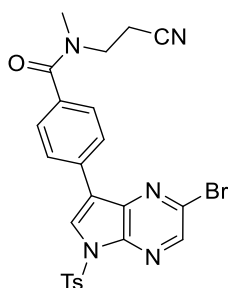


Paso 1: Ácido 4-((2-cianoetil)(metil)carbamoil)fenil)borónico



El compuesto del título (2.4 g, 63 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 15, paso 1 a partir de ácido 4-boronobenzoico y 3-(metilamino)propanonitrilo. LC-MS ($M+H$) $^+$ = 233.1.

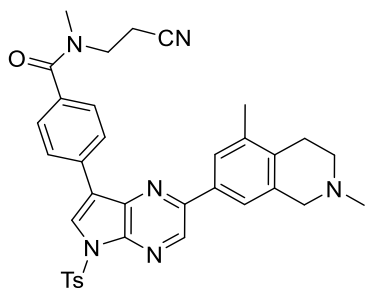
Paso 2: 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-cianoetil)-N-metilbenzamida



El compuesto del título (330 mg, 44 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 2 a partir de 2-bromo-7-yodo-5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina y ácido 4-((2-cianoetil)(metil)carbamoil)fenil)borónico. LCMS ($M+H$) $^+$ = 538.1.

Paso 3: N-(2-cianoetil)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina-7-il)-N-metilbenzamida

5

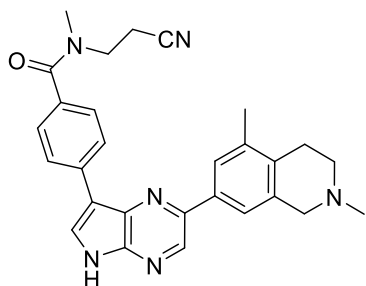


10

El compuesto del título (185 mg, 55 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-(2-cianoetil)-N-metilbenzamida y 2,5-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LC-MS (M+H)⁺ = 619.4.

Paso 4: N-(2-cianoetil)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-ilo)-N-metilbenzamida

15



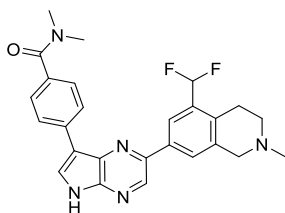
20

El Ejemplo 59 (29 mg, 12 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 10 a partir de N-(2-cianoetil)-4-(2-(2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-tosil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N-metilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.87-3.56 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.81-2.65 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 465.3.

25

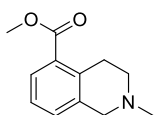
Ejemplo 95: 4-(2-(5-(difluorometil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

30



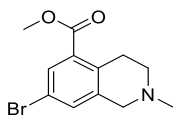
Paso 1: 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo

35



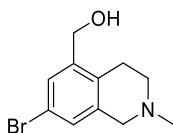
El compuesto del título (830 mg, 71 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 8 a partir de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo y formalina. LC-MS (M+H)⁺ = 206.1.

Paso 2: 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo



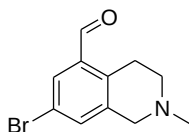
A una mezcla agitada de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0.97 mmol) en H₂SO₄ acuoso (55 %, 1.0 mL) se añadió KBrO₃ (170 mg, 0.97 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente y luego se inactivó con agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla se basificó a pH 8 con NaOH (4 M) y luego se extrajo sucesivamente con DCM (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH/DCM (1:10) para dar el compuesto del título (82 mg, 30 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.04-2.96 (m, 2 H), 2.60-2.54 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 284.0.

Paso 3: (7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol



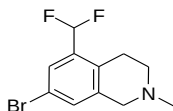
A 0 °C, a una solución de 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo (507 mg, 1.78 mmol) en THF (12 mL) se añadió LiBH₄ en THF (2.0 M, 5.0 mL, 10 mmol) gota a gota. A la mezcla se le añadió MeOH (3 mL). La solución se agitó durante 15 h a 70 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se inactivó con agua (15 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0:1 a 1:9) para dar el compuesto del título (190 mg, 41 %). LC-MS (M+H)⁺ = 256.1.

Paso 4: 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbaldehído



A 0 °C, a una solución de (7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol (60 mg, 0.233 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió periodinano de Dess-Martin (119 mg, 0.280 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluyó con EtOAc/hexano (0:1 a 1:9) para dar el compuesto del título (38 mg, 65 %). LC-MS (M+H)⁺ = 254.1.

Paso 5: 7-bromo-5-(difluorometil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

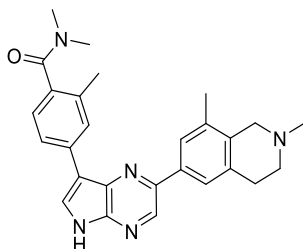


A 0 °C, a una solución de 7-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-5-carbaldehído (38 mg, 0.151 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (148 mg, 0.914 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno y luego se inactivó con NaHCO₃ saturado (15 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluyó con MeOH/DCM (0:1 a 1:9) para dar el compuesto del título (27 mg, 65 %). LC-MS (M+H)⁺ = 276.1.

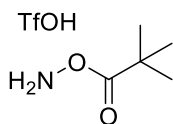
Paso 6: 4-(2-(5-(difluorometil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida

El Ejemplo 95 (19 mg, 42 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, paso 9 a partir de 7-bromo-5-(difluorometil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y ácido 7-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-5-tosil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilborónico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.47 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.24 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.01 (app s, 8 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H). LC-MS (M+H)⁺ = 462.3.

Ejemplo 126: 4-(2-(2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

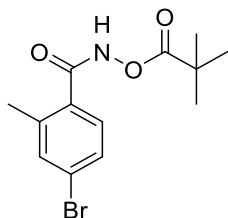


Paso 1: Sal de trifluorometanosulfonato de O-pivaloilhidroxilamina



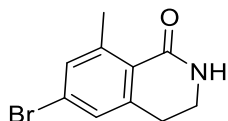
Se añadió TfOH (18.9 g, 125.7 mmol) a una solución de (pivaloiloxi)carbamato de terc-butilo (24.8 g, 114.3 mmol) en MTBE (230 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El volumen de solución se redujo a aproximadamente 100 mL a presión reducida y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (26.0 g, 85 %). LC-MS (M+H)⁺ = 118.0.

Paso 2: 4-bromo-2-metil-N-(pivaloiloxi)benzamida



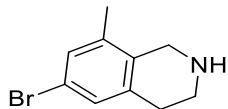
Se añadió DIPEA (15.7 g, 121.6 mmol) a una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (8.82 g, 40.52 mmol) en THF (150 mL) a 0 °C, seguido de T3P (25.8 g, 81.1 mmol) y sal de trifluorometanosulfonato de O-pivaloilhidroxilamina (26.0 g, 97.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7.5 g, 59 %). LC-MS (M+H)⁺ = 314.0.

Paso 3: 6-bromo-8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



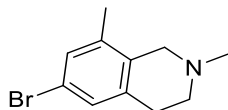
Se añadieron KOAc (5.16 g, 52.5 mmol) y dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio (III) (737.7 mg, 1.19 mmol) a una solución de 4-bromo-2-metil-N-(pivaloiloxi)benzamida (7.5 g, 23.9 mmol) en acetonitrilo (150 mL). La solución se agitó en una atmósfera de etileno (3 bar) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre agua (20 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (4.67 g, 82 %). LC-MS (M+H)⁺ = 240.0.

Paso 4: 6-bromo-8-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



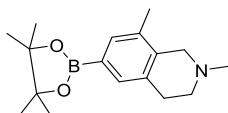
A 6-bromo-8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (4.67 g, 19.5 mmol) se le añadió BH₃ en THF (1.0 M, 77.8 mL, 77.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió MeOH (5 mL) seguido de HCl (2 M, 25 mL). La solución se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y la solución se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3.79 g, 86 %). LC-MS (M+H)⁺ = 226.0.

Paso 5: 6-bromo-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Se añadió formalina (37 %, 3.48 g, 42.90 mmol) a una solución de 6-bromo-8-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.94 g, 8.58 mmol) en DCM (30 mL). Después de 5 min, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.64 g, 17.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaHCO_3 saturado (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.85 g, 90 %). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 240.0$.

Paso 6: 2,8-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

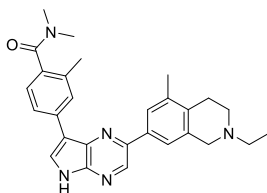


Se añadió 6-bromo-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.85 g, 7.71 mmol), BPD (3.92 g, 15.4 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (282 mg, 0.385 mmol) y KOAc (2.27 g, 23.1 mmol) a 1,4-dioxano (25 mL) y la mezcla se calentó a 95 °C bajo N_2 durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.77 g, 80 %). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 288.0$.

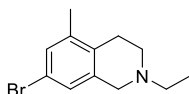
Paso 7: 4-(2-(2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

Se añadió 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida (879 mg, 1.71 mmol), 2,8-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (590 mg, 2.06 mmol), K_2CO_3 (473 mg, 3.43 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (63 mg, 0.086 mmol) a 1,4-dioxano (20 mL) y agua (3 mL), y la mezcla se calentó a 100 °C bajo N_2 y luego se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el Ejemplo 126 (120 mg, 16 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 6H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 440.0$.

Ejemplo 127: 4-(2-(2-etil-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

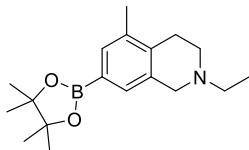


Paso 1: 7-bromo-2-etil-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



El compuesto del título (787 mg, 100 %) se preparó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1, paso 8 a partir de 7-bromo-5-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y acetaldehído. LCMS (M+H)⁺ = 254.0, 256.0.

Paso 2: 2-etil-5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

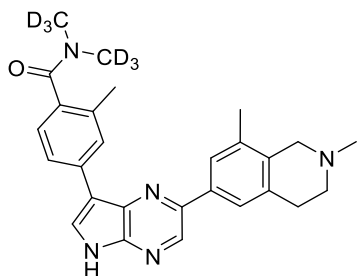


El compuesto del título (530 mg, 57 %) se preparó de la misma manera que se describió en el paso 4 del Ejemplo 2 a partir de 7-bromo-2-etil-5-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. LCMS (M+H)⁺ = 302.1.

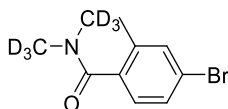
Paso 3: 4-(2-(2-etil-5-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida

El Ejemplo 127 (120 mg, 22 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 5 a partir de 4-(2-bromo-5-tosil-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il)-N,N,2-trimetilbenzamida y 2-etil-5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 454.6.

Ejemplo 128: 4-(2-(2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-5H-pirrololo[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metil-N,N-bis(metil-d₃)benzamida



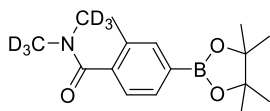
Paso 1: 4-bromo-2-metil-N,N-bis(metil-d₃)benzamida



Se agitó una mezcla de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (12.4 g, 57.6 mmol) y SOCl₂ (30 mL) a 60 °C durante 3 h en un condensador a reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en DCM anhidro (50 mL) y la solución se añadió gota a gota a una solución de sal de HCl de bis(metil-d₃)amina (5.0 g, 57 mmol) y Et₃N (20 g, 200 mmol) en DCM anhidro (200 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y luego se diluyó con

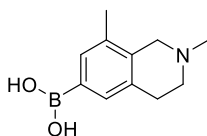
agua (200 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12.7 g, 88 %). LC-MS (M+H)⁺ = 248.1.

Paso 2: 2-metil-N,N-bis(metil-d₃)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



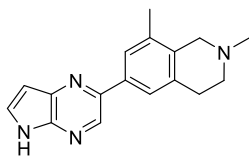
El compuesto del título (7.4 g, 62 %) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, paso 2 a partir de 4-bromo-2-metil-N,N-bis(metil-d₃)benzamida y BPD. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 12H). LC-MS (M+H)⁺ = 296.2.

Paso 3: Ácido (2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)borónico



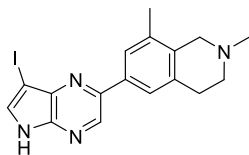
A una solución de 6-bromo-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (46 g, 191 mmol) en THF (500 mL) se le añadió n-BuLi (2.4 M, 95 ml, 228 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió gota a gota borato de triisopropilo (54 g, 287 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (500 mL) y la mayor parte del THF se evaporó a presión reducida. La mezcla se lavó con EtOAc (100 mL x 2) y la fase acuosa se neutralizó con HCl (2 M) hasta que su pH alcanzó 9. El precipitado se recolectó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (28 g, 71 %). LC-MS (M+H)⁺ = 206.1.

Paso 4: 2,8-dimetil-6-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



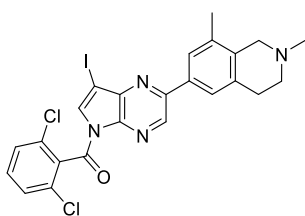
A una solución de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (16.0 g, 81.3 mmol) y ácido (2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)borónico (20.0 g, 97.6 mmol) en dioxano (300 mL) y agua (75 mL) se añadió K₂CO₃ (22.5 g, 163 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1.78 g, 2.44 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 h a 90 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre HCl ac. (200 mL, 1 N) y DCM (100 mL), luego se agitó a los 20 minutos. La fase orgánica se descartó y el pH de la fase acuosa se ajustó a 8-9 con NaOH ac. (6 M). La mezcla se extrajo con DCM (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con TBME (100 mL) durante 30 minutos y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (16.4 g, 60 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.87 (app s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.65 (app s, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 279.0.

Paso 5: 6-(7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



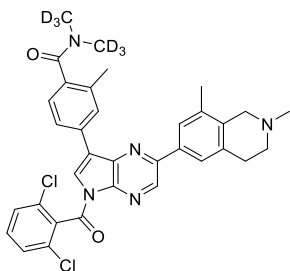
A una solución de 2,8-dimetil-6-(5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (16.4 g, 59 mmol) en DMF (200 mL) se añadió NIS (13.3 g, 59 mmol) en porciones a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió agua (600 mL) y Na₂S₂O₃ saturado (50 mL) con agitación vigorosa. Después de 10 minutos, aparecieron muchos sólidos y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (21.0 g, 88 %). LCMS (M+H)⁺ = 405.0.

Paso 6: (2,6-diclorofenil)(2-(2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-7-yodo-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)metanona



A una solución de 6-(7-yodo-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il)-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (21.0 g, 51.85 mmol) en 2-metil-THF (400 mL) se añadió trietilamina (11.2 mL, 77.8 mmol) y DMAP (634 mg, 5.2 mmol) a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (13.0 g, 62.2 mmol) en 2-metil-THF (50 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, luego se inactivó con agua (200 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trituyó con MTBE (200 mL) durante 30 minutos y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (24.0 g, 80 %). LCMS (M+H)⁺ = 577.0.

Paso 7: 4-(5-(2,6-diclorobenzoil)-2-(2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metil-N,N-bis(metil-d3)benzamida



A una mezcla de (2,6-diclorofenil)(2-(2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-7-yodo-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)metanona (7.3 g, 12.7 mmol) y 2-metil-N,N-bis(metil-d3)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (4.1 g, 13.9 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (50 mL) se añadió K₂CO₃ (4.4 g, 31.8 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (470 mg, 0.60 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N₂ y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo sucesivamente con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM (1:20) para dar el compuesto del título (6.7 g, 86 %). LC-MS (M+H)⁺ = 618.2.

Paso 8: 4-(2-(2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metil-N,N-bis(metil-d3)benzamida

5 A una suspensión de 4-(5-(2,6-diclorobenzoil)-2-(2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)-2-metil-N,N-bis(metil-d3)benzamida (6.7 g, 10.9 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió una solución de NaOH (2.0 g, 50 mmol) en agua (50 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se
10 purificó por cristalización en EtOH para dar el Ejemplo 128 (3.5 g, 72 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.46 (brs, 2H), 2.95 (brs, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (brs, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 446.5.

15 **Actividad biológica**

Ensayo de actividad de cinasa HPK1 a 1 mM de ATP

Los compuestos divulgados en el presente documento se ensayaron para determinar la inhibición de la actividad cinasa HPK1 (aa1-346, Life Technologies) en ensayos basados en la metodología de transferencia de energía de resonancia-fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Los ensayos se
20 llevaron a cabo en placas negras de 384 pocillos de bajo volumen en una mezcla de reacción que contenía cinasa HPK1 (40 nM), ATP 1 mM, sustrato STK1 0.5 μM y compuesto 0-10 μM en solución amortiguadora que contenía HEPES 50 mM, BSA al 0.01 %, ortovanadato 0.1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, pH=7.0, Tween-20 al 0.005 %. La cinasa se incubó con los compuestos divulgados en este documento o DMSO durante 60 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inició mediante la adición de ATP y sustrato
25 STK1. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 120 minutos, se añadió un volumen igual de solución de paro/detección de acuerdo con las instrucciones del fabricante (CisBio). La solución de paro/detección contenía criptato de anticuerpo STK y estreptavidina conjugada con XL665 en solución amortiguadora de detección. Las señales TR-FRET (relación de emisión de fluorescencia a 665 nm sobre emisión a 620 nm con excitación a una longitud de onda de 337 nm) se registraron en un lector de placas
30 PHERAstar FS (BMG Labtech). La fosforilación del sustrato STK1 condujo a la unión del criptato-anticuerpo STK al sustrato STK1 biotinilado, que coloca al donante fluorescente (criptato de Eu³⁺) muy cerca del aceptor (estreptavidina-XL665), lo que da como resultado un alto grado de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia. La inhibición de HPK1 en presencia de concentraciones crecientes de compuestos se calculó basándose en la relación de fluorescencia a 665 nm a la de 620 nm. La IC₅₀ para
35 cada compuesto se obtuvo ajustando los datos a la ecuación logística de cuatro parámetros mediante el software Graphpad Prism. Los compuestos descritos en este documento mostraron los valores de actividad enzimática como en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividad enzimática IC₅₀ (nM) para los compuestos divulgados en este documento

	Núm. de compuesto	Actividad Enzimática IC ₅₀ (nM)	Núm. de compuesto	Actividad Enzimática IC ₅₀ (nM)
5	1	24	2	26
	3	12	4	92
	5	21	6	32
	7A	34	7B	31
	8	36	9	62
10	10	11	11	74
	12	52	13	45
	14	12	15	17
	16	88	17	24
	18	7	19	13
15	20	65	21	75
	22	11	23	122
	24	75	25	49
	26	63	27	26
	28	67	29	46
20	30	63	31	53
	32	71	33	49
	34	42	35	19
	36	39	37	35
	38	65	39	186
25	40	17	41	54
	42	85	43	37
	44	82	45	52
	46	65	47	22
	48	65	49	67
30	50	137	51	36
	52	74	53	78
	54	68	55	89
	56	93	57	14
	58	21	59	16
35	95	71	126	43
	127	86	128	21

Citotoxicidad en la proliferación de células HEK293 (ensayo de viabilidad de células HEK293)

Métodos:

En este estudio se utilizó la línea celular HEK293. Las líneas celulares se mantuvieron en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Thermo Fisher), 50 unidades/mL de penicilina y estreptomicina (Thermo Fisher) y se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía 5 % de CO₂ en aire. Las líneas celulares se restablecieron a partir de reservas congeladas que se colocaron en 50 pases de las células originales compradas. La actividad inhibidora del crecimiento de compuestos en células HEK293 se determinó usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega). Se sembraron 3000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos para asegurar un crecimiento logarítmico durante un período de tratamiento de 3 días. Las células se trataron con una serie de diluciones de 10 puntos. La concentración final del compuesto fue de 0 a 10 µM. Después de una exposición de 3 días a los compuestos de prueba, se agregaron 30 µL de reactivo CellTiter-Glo en 100 µL de medio de cultivo celular por pocillo. La mezcla se mezcló en un agitador orbital durante 2 minutos para permitir la lisis celular, seguido de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente para permitir el desarrollo y estabilización de la señal luminiscente, que correspondía a la cantidad de ATP y, por lo tanto, a la cantidad de células metabólicamente activas. La señal luminiscente se midió usando un lector PHERAstar FS (BMG Labtech). Los valores de IC₅₀ para la viabilidad celular se determinaron con Dotmatics.

Núm. de compuesto	Viabilidad de células HEK293 IC ₅₀ (nM)	Núm. de compuesto	Viabilidad de células HEK293 IC ₅₀ (nM)
1	3646	2	3338
3	1272	6	5559
10	1417	15	1037
16	>10000	20	3872
38	2187	95	5181
126	>10000	127	3128

Debe entenderse que, si se hace referencia a alguna publicación de la técnica anterior en el presente documento, tal referencia no constituye una admisión de que la publicación forma parte del conocimiento general común en la técnica en cualquier país.

Las divulgaciones de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en el presente documento mediante una cita de identificación se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, es evidente para los expertos en la técnica que se pondrán en práctica

ciertos cambios y modificaciones menores. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

5

10

15

20

25

30

35